



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I823906 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：108107937

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 08 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/03/09 美國

62/640,850

(71)申請人：美商艾吉納斯公司(美國) AGENUS INC. (US)

美國

(72)發明人：威爾森 尼可拉斯 史都華特 WILSON, NICHOLAS STUART (US)；偉特 傑若米 戴爾 WAIGHT, JEREMY DALE (US)；真尼斯 尚恩 麥可 JENNINGS, SHAWN MICHAEL (US)；依葛納托維奇 歐嘉 IGNATOVICH, OLGA (GB)；布里安德 艾曼紐爾 西里樂 帕斯可 BRIEND, EMMANUEL CYRILLE PASCAL (GB)；莫林 班傑明 麥克斯梅 MORIN, BENJAMIN MAXIME (FR)；斯瓊 奧利佛 SCHON, OLIVER (GB)；坎培爾 史賓賽 CAMPBELL, SPENCER (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2016/131950A1

WO 2017/064043A1

WO 2017/118613A1

審查人員：吳姍諄

申請專利範圍項數：38 項 圖式數：25 共 584 頁

(54)名稱

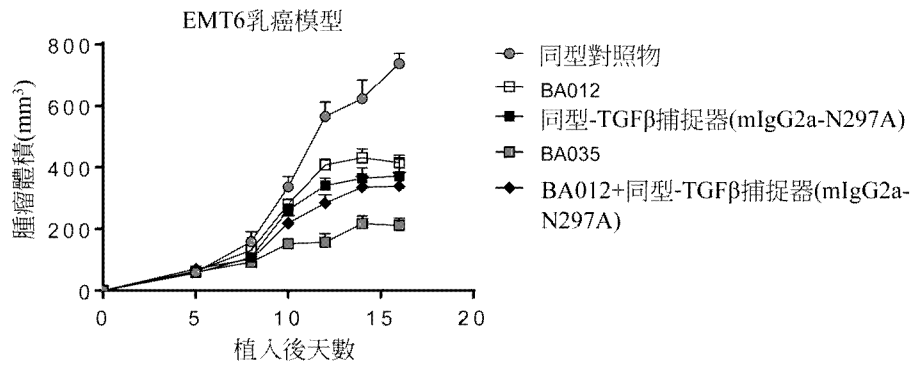
抗-CD73 抗體及其使用方法

(57)摘要

本發明提供特異性結合於 CD73 (例如人類 CD73)且拮抗 CD73 功能之抗體。亦提供進一步包含 TGFβ 結合部分或 VEGF 結合部分之抗 CD73 抗體。本發明另提供包含此等抗體之醫藥組合物、編碼此等抗體之核酸、用於製造此等抗體之表現載體及宿主細胞，以及使用此等抗體治療個體之方法。

The instant disclosure provides antibodies that specifically bind to CD73 (e.g., human CD73) and antagonize CD73 function. Also provided are anti-CD73 antibodies that further comprise a TGFβ-binding moiety or a VEGF-binding moiety. The instant disclosure additionally provides pharmaceutical compositions comprising these antibodies, nucleic acids encoding these antibodies, expression vectors and host cells for making these antibodies, and methods of treating a subject using these antibodies.

指定代表圖：



【圖12B】



I823906

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

抗-CD73 抗體及其使用方法

## 【英文發明名稱】

ANTI-CD73 ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

## 【中文】

本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類CD73)且拮抗CD73功能之抗體。亦提供進一步包含TGFβ結合部分或VEGF結合部分之抗CD73抗體。本發明另提供包含此等抗體之醫藥組合物、編碼此等抗體之核酸、用於製造此等抗體之表現載體及宿主細胞，以及使用此等抗體治療個體之方法。

## 【英文】

The instant disclosure provides antibodies that specifically bind to CD73 (e.g., human CD73) and antagonize CD73 function. Also provided are anti-CD73 antibodies that further comprise a TGFβ-binding moiety or a VEGF-binding moiety. The instant disclosure additionally provides pharmaceutical compositions comprising these antibodies, nucleic acids encoding these antibodies, expression vectors and host cells for making these antibodies, and methods of treating a subject using these antibodies.

## 【指定代表圖】

圖12B

## 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

抗-CD73 抗體及其使用方法

### 【英文發明名稱】

ANTI-CD73 ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於特異性結合於CD73 (例如人類CD73)之抗體及其使用方法。

### 【先前技術】

【0002】 CD73，亦稱為胞外-5'-核苷酸酶、胞外-5'-NT、5'-NT及NT5E，為糖基化磷脂醯肌醇(GPI)連接之細胞表面酶。CD73之酶促活性催化細胞外單磷酸腺苷(AMP)水解成腺苷。此活性及用於催化細胞外三磷酸腺苷(ATP)水解成AMP之CD39之活性構成細胞外空間中之主要腺苷產生系統。腺苷為多種G蛋白偶聯受體(GPCR)之配位體，且與免疫逃逸、血管生成及腫瘤活動性相關。CD73在許多組織中廣泛表現，且已發現在晚期原發性及轉移性腫瘤中上調。在動物模型中之研究證實使用抗CD73抗體阻斷CD73活性可藉由促進抗腫瘤繼承免疫性而抑制腫瘤生長及延長存活期(Forte等人 (2012) *J Immunol.* 189(5):2226-33)。

【0003】 轉型生長因子- $\beta$  (TGF $\beta$ )為多效性細胞介素，其在晚期原發性及轉移性腫瘤中以升高之含量表現，且與腫瘤細胞之增殖、侵襲、轉移及血管生成相關聯。亦證實TGF $\beta$ 可促進免疫抑制性免疫群體(諸如調節性T細胞(Treg)及骨髓衍生之抑制細胞(MDSC))之擴增。參見Wang等人 (2017) *Front Immunol.* 8: 1934。

【0004】鑒於人類CD73及TGF $\beta$ 在調節針對腫瘤之免疫反應中之顯著作用，經設計以拮抗CD73活性或拮抗CD73活性及TGF $\beta$ 信號傳導兩者之治療劑在癌症治療中具有極大潛力。

【發明內容】

【0005】本發明提供一種抗體，其特異性結合於CD73（例如人類CD73）且拮抗CD73功能，例如用於促進AMP轉化成腺苷之酶促活性。亦提供包含此等抗體之醫藥組合物、編碼此等抗體之核酸、用於製造此等抗體之表現載體及宿主細胞以及使用此等抗體治療個體之方法。本文中所揭示之抗體尤其適用於增強針對腫瘤抗原之免疫反應，且因此適用於治療個體中之癌症。

【0006】因此，在一個態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，該抗體包含有包含互補決定區(CDR) CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，及包含互補決定區CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，其中：

(a) CDRH1包含胺基酸序列 $X_1X_2WX_3X_4$  (SEQ ID NO:13)，其中

$X_1$ 為S或N；

$X_2$ 為S或Y；

$X_3$ 為I或M；及

$X_4$ 為N或H；

(b) CDRH2包含胺基酸序列 $X_1IYPRX_2X_3DTNYX_4X_5KFKX_6$  (SEQ ID NO:14)，其中

$X_1$ 為R或T；

$X_2$ 為N、A或S；

X<sub>3</sub>為G或S；

X<sub>4</sub>為N、A或S；

X<sub>5</sub>為G或Q；及

X<sub>6</sub>為D或G；

(c) CDRH3包含胺基酸序列LLDYSMDY (SEQ ID NO:7)；

(d) CDRL1包含胺基酸序列RASQDISX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>LN (SEQ ID NO:16)，其中

X<sub>1</sub>為N或I；及

X<sub>2</sub>為Y或S；

(e) CDRL2包含胺基酸序列YTSRLHS (SEQ ID NO:10)；及/或

(f) CDRL3包含胺基酸序列QQGNTLPXT (SEQ ID NO:17)，其中：

X為L或W。

**【0007】** 在某些實施例中，CDRH1包含選自由SEQ ID NO:1及2組成之群之胺基酸序列。在某些實施例中，CDRH2包含選自由SEQ ID NO:3-6組成之群之胺基酸序列。在某些實施例中，CDRL1包含選自由SEQ ID NO:8及9組成之群之胺基酸序列。在某些實施例中，CDRL3包含選自由SEQ ID NO:11及12組成之群之胺基酸序列。

**【0008】** 在某些實施例中，

(a) CDRH1包含胺基酸序列SSWIN (SEQ ID NO:2)；

(b) CDRH2包含胺基酸序列RIYPRX<sub>1</sub>GDTNYX<sub>2</sub>GKFKD (SEQ ID NO:15)，其中

X<sub>1</sub>為N、A或S；及

X<sub>2</sub>為N、A或S；

(c) CDRL1包含胺基酸序列RASQDISX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>LN (SEQ ID NO:16)，其中

X<sub>1</sub>為N或I；及

X<sub>2</sub>為Y或S；及/或

(d) CDRL3包含胺基酸序列QQGNTLPLT (SEQ ID NO:12)。

**【0009】** 在某些實施例中，CDRH2包含選自由SEQ ID NO:4-6組成之群之胺基酸序列。在某些實施例中，CDRL1包含選自由SEQ ID NO:8及9組成之群之胺基酸序列。

**【0010】** 在某些實施例中，CDRH1、CDRH2及CDRH3分別包含SEQ ID NO:2、4及7；2、5及7；1、3及7；或2、6及7中所述之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列。在某些實施例中，CDRL1、CDRL2及CDRL3分別包含SEQ ID NO:8、10及12；9、10及12；或8、10及11中所述之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。在某些實施例中，CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3分別包含SEQ ID NO:2、4、7、8、10及12；2、5、7、8、10及12；1、3、7、8、10及11；2、4、7、8、10及11；2、4、7、9、10及12；2、6、7、8、10及12；2、5、7、9、10及12；或2、6、7、9、10及12中所述之CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。在某些實施例中，CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3分別包含SEQ ID NO:2、4、7、8、10及12；或2、5、7、8、10及12中所述之CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。

**【0011】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，該抗體包含有包含CDR CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈

可變區，及包含互補決定區CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，其中CDRH3包含胺基酸序列LLDYSMDY (SEQ ID NO:7)；及/或CDRL3包含胺基酸序列QQGNTLPLT (SEQ ID NO:12)或QQGNTLPWT (SEQ ID NO:11)。

**【0012】** 在某些實施例中，抗體包含重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:31。在某些實施例中，抗體包含重鏈可變區，其包含與選自由SEQ ID NO:19-21及23-30組成之群的胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，重鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:19-21及23-30組成之群之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈可變區，其包含與選自由SEQ ID NO:23-30組成之群的胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，重鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:23-30組成之群之胺基酸序列。在某些實施例中，重鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:24或27。在某些實施例中，抗體包含重鏈可變區，其包含如SEQ ID NO:22中所述之來源於人類生殖系序列之胺基酸序列。

**【0013】** 在某些實施例中，抗體包含輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:41或42。在某些實施例中，抗體包含輕鏈可變區，其包含與選自由SEQ ID NO:33-35及37-40組成之群的胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，輕鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:33-35及37-40組成之群之胺基酸序列。在某些實施例中，



抗體包含輕鏈可變區，其包含與選自由SEQ ID NO:37-40組成之群的胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，輕鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:37-40組成之群之胺基酸序列。在某些實施例中，輕鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:37。在某些實施例中，抗體包含輕鏈可變區，其包含如SEQ ID NO:36中所述之來源於人類生殖系序列之胺基酸序列。

**【0014】** 在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區分別包含以下中所述之胺基酸序列：SEQ ID NO:24及37；27及37；19及33；20及34；21及35；23及37；23及38；24及38；25及37；26及37；28及37；25及38；26及38；27及38；28及38；29及37；30及37；23及39；或23及40。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區分別包含以下中所述之胺基酸序列：SEQ ID NO:24及37；或27及37。

**【0015】** 在某些實施例中，抗體包含重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO:27至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列，及/或輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO:37至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列。

**【0016】** 在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含與SEQ ID NO:85至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列，及/或輕鏈，其包含與SEQ ID NO:97至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列。

【0017】 在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含與SEQ ID NO:115至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列，及/或輕鏈，其包含與SEQ ID NO:97至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列。

【0018】 在某些實施例中，抗體包含選自由以下組成之群之重鏈恆定區：人類IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、IgG<sub>4</sub>、IgA<sub>1</sub>及IgA<sub>2</sub>。在某些實施例中，重鏈恆定區為IgG<sub>1</sub>。在某些實施例中，IgG<sub>1</sub>之胺基酸序列包含N297A突變，根據EU編號系統編號。在某些實施例中，重鏈恆定區包含胺基酸序列SEQ ID NO:50、49、46、45、55或56。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含選自由SEQ ID NO:63-88組成之群之胺基酸序列。

【0019】 在某些實施例中，抗體包含選自由人類Igκ及Igλ組成之群之輕鏈恆定區。在某些實施例中，輕鏈恆定區為Igκ。在某些實施例中，輕鏈恆定區包含胺基酸序列SEQ ID NO:93或89。在某些實施例中，抗體包含輕鏈，其包含選自由SEQ ID NO:92及94-98組成之群之胺基酸序列。

【0020】 在某些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，其分別包含表4之任一系列中所述之胺基酸序列，較佳選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO:79及97；85及97；77及97；80及97；86及97；64及92；70及96；或78及97。

【0021】 在敘述SEQ ID NO:19、20及65-68中之任一者之某些實施例中，SEQ ID NO:19、20及65-68中之任一者中之X為麩醯胺酸。在敘述SEQ ID NO:21、23-30、63、64、69-88中之任一者之某些實施例中，SEQ ID NO:21、23-30、63、64、69-88中之任一者中之X為麩胺酸。在

敘述SEQ ID NO:19-21、23-30及63-88中之任一者之某些實施例中，SEQ ID NO:19-21、23-30及63-88中之任一者中之X為焦麩胺酸。

**【0022】** 在另一態樣中，本發明提供經分離之抗體，其與如前述技術方案中任一項之抗體結合於人類CD73之同一個抗原決定基。

**【0023】** 在前述態樣中之任一者之某些實施例中，抗體為人類化抗體。在某些實施例中，抗體對人類CD73具有拮抗性。在某些實施例中，抗體去活化、降低或抑制人類CD73之活性。在某些實施例中，抗體減弱人類CD73使單磷酸腺苷轉化成腺苷之能力。在某些實施例中，抗體在結合於表現人類CD73之細胞時內化。

**【0024】** 在某些實施例中，經分離之抗體進一步包含TGFβ結合部分。在某些實施例中，TGFβ結合部分連接至重鏈可變區。在某些實施例中，TGFβ結合部分經由肽連接子連接至重鏈可變區。在某些實施例中，經分離之抗體進一步包含連接至重鏈恆定區之TGFβ結合部分。在某些實施例中，TGFβ結合部分連接至重鏈恆定區之C端殘基。在某些實施例中，TGFβ結合部分之N端殘基經由肽連接子連接至重鏈恆定區之C端殘基。在某些實施例中，肽連接子包含選自由SEQ ID NO:103-108組成之群之胺基酸序列。

**【0025】** 在某些實施例中，TGFβ結合部分特異性結合於人類TGFβ。在某些實施例中，TGFβ結合部分包含人類TGFβ受體之細胞外域。在某些實施例中，人類TGFβ受體係選自由以下組成之群：人類TGFβR1、TGFβR2及TGFβR3。在某些實施例中，人類TGFβ受體為人類TGFβR2。在某些實施例中，TGFβ結合部分包含與選自由SEQ ID NO:109-112組成之群的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、

93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，TGFβ結合部分由與選自由SEQ ID NO:109-112組成之群的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。在某些實施例中，TGFβ結合部分包含選自由SEQ ID NO:109-112，較佳SEQ ID NO:111組成之群之胺基酸序列。在某些實施例中，TGFβ結合部分由選自由SEQ ID NO:109-112，較佳SEQ ID NO:111組成之群之胺基酸序列組成。

**【0026】** 在某些實施例中，經分離之抗體包含多肽，其包含選自由SEQ ID NO:113-121，較佳SEQ ID NO:114或115組成之群之胺基酸序列。在某些實施例中，經分離之抗體包含有包含選自由SEQ ID NO:113-121組成之群的胺基酸序列之多肽，及包含胺基酸序列SEQ ID NO:92或97之多肽。在某些實施例中，經分離之抗體包含有各自包含選自由SEQ ID NO:113-121組成之群的胺基酸序列之兩個多肽，及各自包含胺基酸序列SEQ ID NO:92或97之兩個多肽。在某些實施例中，經分離之抗體包含有各自包含SEQ ID NO:115之胺基酸序列之兩個多肽，及各自包含SEQ ID NO:97之胺基酸序列之兩個多肽。

**【0027】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，該抗體包含TGFβ結合部分。在某些實施例中，抗體對人類CD73具有拮抗性。在某些實施例中，抗體去活化、降低或抑制人類CD73之活性。在某些實施例中，抗體減弱人類CD73使單磷酸腺苷轉化成腺苷之能力。在某些實施例中，抗體在結合於TGFβ時對人類CD73具有拮抗性。

**【0028】** 在某些實施例中，TGFβ結合部分特異性結合於人類

TGFβ。在某些實施例中，TGFβ結合部分包含人類TGFβ受體之細胞外域。在某些實施例中，人類TGFβ受體係選自由以下組成之群：人類TGFβR1、TGFβR2及TGFβR3。在某些實施例中，人類TGFβ受體為人類TGFβR2。在某些實施例中，TGFβ結合部分包含與選自由SEQ ID NO:109-112組成之群的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，TGFβ結合部分由與選自由SEQ ID NO:109-112組成之群的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。在某些實施例中，TGFβ結合部分包含選自由SEQ ID NO:109-112，較佳SEQ ID NO:111組成之群之胺基酸序列。在某些實施例中，TGFβ結合部分由選自由SEQ ID NO:109-112，較佳SEQ ID NO:111組成之群之胺基酸序列組成。

**【0029】** 在某些實施例中，經分離之抗體進一步包含VEGF結合部分。在某些實施例中，VEGF結合部分連接至重鏈可變區。在某些實施例中，VEGF結合部分經由肽連接子連接至重鏈可變區。在某些實施例中，經分離之抗體進一步包含連接至重鏈恆定區之VEGF結合部分。在某些實施例中，VEGF結合部分連接至重鏈恆定區之C端殘基。在某些實施例中，VEGF結合部分之N端殘基經由肽連接子連接至重鏈恆定區之C端殘基。在某些實施例中，肽連接子包含選自由SEQ ID NO:103-108組成之群之胺基酸序列。

**【0030】** 在某些實施例中，VEGF結合部分特異性結合於人類VEGF。在某些實施例中，VEGF結合部分包含人類VEGF受體之細胞外域。在某些實施例中，人類VEGF受體係選自由以下組成之群：人類

VEGFR1、VEGFR2及VEGFR3。在某些實施例中，人類VEGF受體為人類VEGFR1。在某些實施例中，VEGF結合部分包含與SEQ ID NO:122中所述之序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，VEGF結合部分由與SEQ ID NO:122中所述之序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。在某些實施例中，VEGF結合部分包含SEQ ID NO:122中所述之序列。在某些實施例中，VEGF結合部分由SEQ ID NO:122中所述之序列組成。

**【0031】** 在某些實施例中，經分離之抗體包含多肽，其包含選自由SEQ ID NO:123-127組成之群之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含有包含選自由SEQ ID NO:123-127組成之群的胺基酸序列之多肽，及包含選自由SEQ ID NO:92、128及97組成之群的胺基酸序列之多肽。在某些實施例中，抗體包含有包含選自由SEQ ID NO:123-127組成之群的胺基酸序列之兩個多肽，及包含選自由SEQ ID NO:92、128及97組成之群的胺基酸序列之兩個多肽。

**【0032】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，該抗體包含VEGF結合部分。在某些實施例中，抗體對人類CD73具有拮抗性。在某些實施例中，抗體去活化、降低或抑制人類CD73之活性。在某些實施例中，抗體減弱人類CD73使單磷酸腺苷轉化成腺苷之能力。在某些實施例中，抗體在結合於VEGF時對人類CD73具有拮抗性。

**【0033】** 在某些實施例中，VEGF結合部分特異性結合於人類

VEGF。在某些實施例中，VEGF結合部分包含人類VEGF受體之細胞外域。在某些實施例中，人類VEGF受體係選自由以下組成之群：人類VEGFR1、VEGFR2及VEGFR3。在某些實施例中，人類VEGF受體為人類VEGFR1。在某些實施例中，VEGF結合部分包含與SEQ ID NO:122中所述之序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，VEGF結合部分由與SEQ ID NO:122中所述之序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。在某些實施例中，VEGF結合部分包含如SEQ ID NO:122中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，VEGF結合部分由如SEQ ID NO:122中所述之胺基酸序列組成。

**【0034】** 在前述態樣中之任一者之某些實施例中，抗體進一步包含接合型細胞毒性劑、細胞生長抑制劑、毒素、放射性核種或可偵測標記。

**【0035】** 在前述態樣中之任一者之某些實施例中，抗體結合於位於人類CD73之區域內之抗原決定基，亦即由胺基酸序列SEQ ID NO:90及/或91組成之區域之胺基酸序列。

**【0036】** 在某些實施例中，抗體結合於胺基酸序列SEQ ID NO:90及/或91中之至少一個殘基。

**【0037】** 在某些實施例中，抗體結合於選自由以下組成之群的人類CD73之一或多個胺基酸殘基：Y158、Y161、P165或D168，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

**【0038】** 在某些實施例中，與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID

NO:133之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0039】** 在某些實施例中，與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之最大結合相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:133之蛋白質之最大結合顯著降低(例如降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

**【0040】** 在某些實施例中，與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:134之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0041】** 在某些實施例中，與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之最大結合相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:134之蛋白質之最大結合顯著降低(例如降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

**【0042】** 在某些實施例中，抗體結合於人類CD73之胺基酸殘基Y158，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

**【0043】** 在某些實施例中，與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:59之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0044】** 在某些實施例中，抗體結合於人類CD73之胺基酸殘基Y161，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

**【0045】** 在某些實施例中，與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID



NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:60之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0046】** 在某些實施例中，與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之最大結合相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:60之蛋白質之最大結合顯著降低(例如降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

**【0047】** 在某些實施例中，抗體結合於人類CD73之胺基酸殘基P165，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

**【0048】** 在某些實施例中，與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:139之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0049】** 在某些實施例中，抗體結合於人類CD73之胺基酸殘基D168，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

**【0050】** 在某些實施例中，與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:140之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0051】** 在某些實施例中，與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:135之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0052】** 在某些實施例中，與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:136之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0053】** 在某些實施例中，與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:142之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)，且其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:137之蛋白質之結合親和力未顯著降低(例如降低不超過4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0054】** 在某些實施例中，與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之最大結合相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:142之蛋白質之最大結合顯著降低(例如降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)，且其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之最大結合相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:137之蛋白質之最大結合未顯著降低(例如降低不超過30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

**【0055】** 在某些實施例中，與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:142之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)，且其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:138之蛋

白質之結合親和力未顯著降低(例如降低不超過4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0056】** 在某些實施例中，與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之最大結合相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:142之蛋白質之最大結合顯著降低(例如降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)，且其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之最大結合相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:138之蛋白質之最大結合未顯著降低(例如降低不超過30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

**【0057】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中該抗體結合於位於人類CD73之區域內之抗原決定基，亦即由胺基酸序列SEQ ID NO:90及/或91組成之區域之胺基酸序列。

**【0058】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中該抗體結合於胺基酸序列SEQ ID NO:90及/或91中之至少一個殘基。

**【0059】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中該抗體結合於選自由以下組成之群的人類CD73之一或多個胺基酸殘基：Y158、Y161、P165或D168，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

**【0060】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:133之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之最大結合相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:133之蛋白質之最大結合顯著降低(例如降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

**【0061】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:134之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0062】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之最大結合相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:134之蛋白質之最大結合顯著降低(例如降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

**【0063】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中該抗體結合於人類CD73之胺基酸殘基Y158，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

**【0064】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO: 59之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0065】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中該抗體結合於人類CD73之胺基酸殘基Y161，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

**【0066】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經

分離之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:60之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0067】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之最大結合相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:60之蛋白質之最大結合顯著降低(例如降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

**【0068】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中該抗體結合於人類CD73之胺基酸殘基P165，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

**【0069】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:139之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0070】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中該抗體結合於人類CD73之胺基酸殘基D168，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

**【0071】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:140之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0072】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結

合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:135之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0073】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:136之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0074】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:142之蛋白質之結合親和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)，且其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:137之蛋白質之結合親和力未顯著降低(例如降低不超過4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0075】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之最大結合相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:142之蛋白質之最大結合顯著降低(例如降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)，且其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之最大結合相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:137之蛋白質之最大結合未顯著降低(例如降低不超過30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

**【0076】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:142之蛋白質之結合親

和力顯著降低(例如降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)，且其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:138之蛋白質之結合親和力未顯著降低(例如降低不超過4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

**【0077】** 在另一態樣中，本發明提供特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之最大結合相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:142之蛋白質之最大結合顯著降低(例如降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)，且其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之最大結合相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:138之蛋白質之最大結合未顯著降低(例如降低不超過30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

**【0078】** 在另一態樣中，本發明提供一種化合物或分子，其包含CD73結合部分及TGFβ結合部分。

**【0079】** 在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本文中所示之抗體及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

**【0080】** 在另一態樣中，本發明提供經分離之聚核苷酸，其編碼本文中所示之抗體之多肽。在某些實施例中，聚核苷酸包含cDNA或mRNA。在另一態樣中，本發明提供一種載體，其包含聚核苷酸。在某些實施例中，載體為質體載體或病毒載體。在另一態樣中，本發明提供重組型宿主細胞，其包含聚核苷酸或載體。在另一態樣中，本發明提供脂質奈米粒子，其包含聚核苷酸或載體。在另一態樣中，本發明提供製備抗體之方法，該方法包含在適合的條件下培養宿主細胞使得表現聚核苷酸及產生抗體。在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含抗體、聚核苷

酸、載體或脂質奈米粒子及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0081】 在另一態樣中，本發明提供一種治療個體中之癌症之方法，該方法包含向個體投與有效量之本文中所揭示之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物。在另一態樣中，本發明提供一種抑制個體中之癌轉移之方法，該方法包含向個體投與有效量之本文中所揭示之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物。在某些實施例中，抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物係靜脈內、瘤內、皮下、皮內、肌肉內、膀胱內、顱內、腔內或室內投與。在某些實施例中，抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物係瘤內投與。

【0082】 在某些實施例中，該方法進一步包含向個體投與一或多種其他治療劑。在某些實施例中，抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物及一或多種其他治療劑係根據相同時程共同投與(例如以相同時間間隔共同投與)。在某些實施例中，抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物及一或多種其他治療劑係根據不同時程共同投與(例如以不同時間間隔共同投與)。在某些實施例中，抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物與一或多種其他治療劑共同投與，該一或多種其他治療劑包含fms相關酪胺酸激酶3 (FLT3；CD135)受體、鐸樣受體(toll-like receptor，TLR)或干擾素基因刺激劑(STING)受體之活化因子或促效劑。在某些實施例中，TLR促效劑或活化因子係選自由以下組成之群：TLR2促效劑、TLR3促效劑、TLR7促效劑、TLR8促效劑及TLR9促效劑。在某些實施例中，STING受體促效劑或活化因子係選自由以下組成之群：ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基



二苯并哌喃酮-4-乙酸(DMXAA)、環狀GAMP (cGAMP)及環狀二-AMP。在某些實施例中，抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物與一或多種其他治療劑共同投與，該一或多種其他治療劑包含以下之抑制劑或拮抗劑：非受體11型蛋白質酪胺酸磷酸酶(PTPN11或SHP2)，骨髓細胞白血病序列1 (MCL1)細胞凋亡調節劑；有絲分裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1 (MAP4K1)(亦稱為造血祖細胞激酶1 (HPK1))；二醯基甘油激酶 $\alpha$  (DGKA、DAGK、DAGK1或DGK- $\alpha$ )；胞外5'-核苷酸酶(NT5E或CD73)；轉型生長因子 $\beta$ 1 (TGFB1或TGF $\beta$ )；血基質加氧酶1 (HMOX1、HO-1或HO1)；血管內皮生長因子A (VEGFA或VEGF)；erb-b2受體酪胺酸激酶2 (ERBB2 HER2、HER2/neu或CD340)；表皮生長因子受體(EGFR、ERBB、ERBB1或HER1)；ALK受體酪胺酸激酶(ALK、CD246)；聚(ADP-核糖)聚合酶1 (PARP1或PARP)；細胞週期素依賴性激酶4 (CDK4)；細胞週期素依賴性激酶6 (CDK6)；C-C基元趨化因子受體8 (CCR8、CDw198)；CD274分子(CD274、PDL1或PD-L1)；計劃性細胞死亡1 (PDCD1、PD1或PD-1)；及/或細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4、CTLA-4、CD152)。在某些實施例中，抑制劑包含抗原結合分子、抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，抑制劑包含小型有機分子。在某些實施例中，MCL1之抑制劑係選自由以下組成之群：AMG-176、AMG-397、S-64315、AZD-5991、483-LM、A 1210477、UMI-77及JKY-5-037。在某些實施例中，PTPN11或SHP2之抑制劑係選自由以下組成之群：TNO155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068及RMC-4630。

**【0083】** 在某些實施例中，一或多種其他治療劑為化學治療劑、抗贅生劑、放射性治療劑或檢查點靶向劑。在某些實施例中，一或多種抗贅

生劑或化學治療劑係選自由以下組成之群：核苷類似物(例如5-氟尿嘧啶、吉西他濱(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine))、紫杉烷(taxane)(例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、奈米顆粒白蛋白結合型太平洋紫杉醇(nab-paclitaxel)、多烯他賽(docetaxel)、卡巴他賽(cabazitaxel))、鉑配位錯合物(順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、四硝酸三鉑(triplatin tetranitrate)、菲鉑(phenanthriplatin)、吡鉑(picoplatin)、賽特鉑(satraplatin)、二環鉑(dicycloplatin)、依鉑(eptaplatin)、洛鉑(lobaplatin)、米鉑(miriplatin))、二氫葉酸還原酶(DHFR)抑制劑(例如甲胺喋呤(methotrexate)、曲美沙特(trimetrexate)、培美曲塞(pemetrexed))、拓樸異構酶抑制劑(例如小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、放線菌素D (dactinomycin)、艾尼西德(eniposide)、表柔比星(epirubicin)、依託泊苷(etoposide)、伊達比星(idarubicin)、伊立替康(irinotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone)、匹蒽醌(pixantrone)、索布佐生(sobuzoxane)、拓朴替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、MM-398 (脂質體伊立替康)、沃薩洛辛(vosaroxin)及GPX-150、阿多比欣(aldoxorubicin)、AR-67、瑪韋替尼(mavelertinib)、AST-2818、阿維替尼(avitinib)(ACEA-0010)、伊洛福芬(irofulven)(MGI-114))、烷基化劑(例如氮芥(例如環磷醯胺(cyclophosphamide)、雙氯乙基甲胺(chlormethine)、烏拉莫司汀(oramustine)或尿嘧啶氮芥、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、異環磷醯胺(ifosfamide)、苯達莫司汀(bendamustine)、替莫唑胺(temozolomide)、卡莫司汀(carmustine))、亞硝基脲(nitrosourea)(例如卡莫司汀、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲菌素

(streptozocin))、磺酸烷基酯(例如白消安(busulfan)))及其混合物。

【0084】 在某些實施例中，其他治療劑為檢查點靶向劑。在某些實施例中，檢查點靶向劑係選自由以下組成之群：拮抗性抗PD-1抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體、拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗TIM-3抗體、拮抗性抗LAG-3抗體、拮抗性抗CEACAM1抗體、促效性抗GITR抗體、拮抗性抗TIGIT抗體、拮抗性抗VISTA抗體、促效性抗CD137抗體及促效性抗OX40抗體。在某些實施例中，其他治療劑為抗PD-1抗體，視情況其中抗PD-1抗體為派立珠單抗(pembrolizumab)或尼沃單抗(nivolumab)。在某些實施例中，其他治療劑為吲哚胺-2,3-雙加氧酶(IDO)之抑制劑。在某些實施例中，抑制劑係選自由以下組成之群：艾帕斯塔(epacadostat)、F001287、因多莫得(indoximod)及NLG919。在某些實施例中，抑制劑為艾帕斯塔。在某些實施例中，其他治療劑為疫苗。在某些實施例中，疫苗包含熱休克蛋白質肽複合物(HSPPC)，其包含與抗原肽複合之熱休克蛋白質。在某些實施例中，熱休克蛋白質為hsc70且與腫瘤相關抗原肽複合。在某些實施例中，熱休克蛋白質為gp96且與腫瘤相關抗原肽複合，其中HSPPC來源於自個體獲得之腫瘤。在某些實施例中，其他治療劑為依託泊苷或小紅莓。

【0085】 在另一態樣中，抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物係與FOLFOX療程、FOLFOXIRI療程或FOLFIRINOX療程共同投與。在另一態樣中，抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物係與免疫療法、免疫刺激性療法、細胞療法或基因療法共同投與。

【0086】 在另一態樣中，本發明提供本文中所揭示之經分離之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物，其用於治療癌症。

【0087】 在另一態樣中，本發明提供本文中所揭示之經分離之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物之用途，其用於製備用以治療癌症之藥劑。

【0088】 在治療個體中之癌症的方法之態樣中之任一者之某些實施例中，本發明提供用於治療癌症之經分離之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物，或本文中所揭示之經分離之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物之用途，其係用於製備用以治療癌症之藥劑，該癌症選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液癌症及轉移性病灶。在某些實施例中，癌症為實體腫瘤。在某些實施例中，實體腫瘤係選自由以下組成之群：肉瘤、纖維母細胞瘤、癌及腺癌。在某些實施例中，癌症為血液癌症。在某些實施例中，血液癌症係選自由以下組成之群：白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。在某些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：肺癌、黑素瘤、腎癌、肝癌、骨髓瘤、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、結腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌、肛門癌、胃-食道癌、間皮瘤、鼻咽癌、甲狀腺癌、子宮頸癌、上皮癌、腹膜癌、淋巴增生性疾病、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)、毛細胞白血病、B細胞淋巴瘤、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、經活化之B細胞樣(ABC)瀰漫性大型B細胞淋巴瘤、生發中心B細胞(GCB)瀰漫性大型B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、復發性非霍奇金氏淋巴瘤、難治性非霍奇金氏淋巴瘤、復發性濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、小型淋巴球性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤及結外邊緣區淋巴

瘤。在某些實施例中，癌症為組織或器官中或由組織或器官產生之實體腫瘤，該組織或器官係選自由以下組成之群：骨骼(例如牙釉質瘤、動脈瘤樣骨囊腫、血管肉瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、軟骨肉瘤、脊索瘤、去分化軟骨肉瘤、內生軟骨瘤、上皮狀血管內皮瘤、骨骼纖維性結構不良、骨骼巨細胞腫瘤、血管瘤及相關病灶、骨母細胞瘤、骨軟骨瘤、骨肉瘤、骨樣骨瘤、骨瘤、骨膜軟骨瘤、硬纖維瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma))；嘴唇及口腔(例如牙源性成釉細胞瘤、口腔黏膜白斑病、口腔鱗狀細胞癌、原發性口腔黏膜黑素瘤)；唾液腺(例如多形性唾液腺腺瘤、唾液腺腺樣囊性癌症、唾液腺黏液表皮樣癌、唾液腺沃辛氏腫瘤(salivary gland Warthin's tumors))；食道(例如巴雷斯特氏食道症(Barrett's esophagus)、發育不良及腺癌)；胃腸道，包括胃(例如胃腺癌、原發性胃淋巴瘤、胃腸道基質腫瘤(GIST)、轉移性沈積物、胃類癌、骨肉瘤、神經內分泌癌、胃原發性鱗狀細胞癌、胃腺棘皮癌)、腸道及平滑肌(例如靜脈內平滑肌瘤病)、結腸(例如結直腸腺癌)、直腸、肛門；胰臟(例如漿液性贅瘤，包括微囊腫或巨囊腫漿液性囊腺瘤、實體漿液性囊腺瘤、逢希伯-蘭道(Von Hippel-Landau；VHL)相關漿液性囊性腫瘤、漿液性囊腺癌、黏液性囊性贅瘤(MCN)、管內乳頭狀黏液性贅瘤(IPMN)、管內嗜酸性乳頭狀贅瘤(IOPN)、管內管狀贅瘤、囊性腺泡贅瘤(包括腺泡細胞囊腺瘤)、腺泡細胞囊腺癌、胰腺癌、侵襲性胰管腺癌(包括管狀腺癌)、腺鱗癌、膠體癌、髓性癌、肝樣癌、戒環細胞癌、未分化癌、具有破骨細胞樣巨細胞之未分化癌、腺泡細胞癌、神經內分泌贅瘤、神經內分泌微腺瘤、神經內分泌腫瘤(NET)、神經內分泌癌(NEC)(包括小細胞或大細胞NEC)、胰島素瘤、胃泌素瘤、升糖素瘤、產生血清素之NET、生長抑制

素瘤、VIP瘤(VIPoma)、實體假乳頭狀贅瘤(SPN)、胰胚細胞瘤)；膽囊(例如膽囊及肝外膽管之癌、肝內膽管癌)；神經內分泌(例如腎上腺皮層癌、類癌、嗜鉻細胞瘤、垂體腺瘤)；甲狀腺(例如退行性(未分化)癌、髓性癌、嗜酸性腫瘤、乳頭狀癌、腺癌)；肝(例如腺瘤、混合型肝細胞及膽管癌、纖維層狀癌、肝母細胞瘤、肝細胞癌、間葉細胞、巢式基質上皮腫瘤、未分化癌、肝細胞癌、肝內膽管癌、膽管囊腺癌、上皮狀血管內皮瘤、血管肉瘤、胚胎肉瘤、橫紋肌肉瘤、孤立性纖維腫瘤、畸胎瘤、卵黃囊瘤、癌肉瘤、橫紋肌樣腫瘤)；腎臟(例如ALK重排腎細胞癌、嫌色細胞腎細胞癌、透明細胞腎細胞癌、透明細胞肉瘤、後腎腺瘤、後腎腺纖維瘤、黏液性管狀及梭狀細胞癌、腎瘤、腎胚細胞瘤(威爾姆斯腫瘤(Wilms tumor))、乳頭狀腺瘤、乳頭狀腎細胞癌、腎嗜酸細胞瘤、腎細胞癌、丁二酸去氫酶缺失型腎細胞癌、集合管癌)；乳房(例如侵襲性乳管癌，包括(但不限於)腺泡細胞癌、腺樣囊性癌、頂漿腺癌、篩狀癌、富含肝糖/透明細胞、發炎性癌、富含脂質癌、髓性癌、化生性癌、微乳頭狀癌、黏液性癌、神經內分泌癌、嗜酸細胞癌、乳頭狀癌、皮脂腺癌、分泌性乳癌、管狀癌、小葉癌，包括(但不限於)多形性癌、戒環細胞癌、腹膜(例如間皮瘤、原發性腹膜癌))；雌性性器官組織，包括卵巢(例如絨膜癌、上皮腫瘤、生殖細胞腫瘤、生殖索基質腫瘤)、輸卵管(例如漿液性腺癌、黏液性腺癌、子宮內膜樣腺癌、透明細胞腺癌、移行細胞癌、鱗狀細胞癌、未分化癌、米勒氏腫瘤(müllerian tumor)、腺肉瘤、平滑肌肉瘤、畸胎瘤、生殖細胞腫瘤、絨膜癌、滋養層腫瘤)、子宮(例如子宮頸癌、子宮內膜息肉、子宮內膜增生、上皮內癌(EIC)、子宮內膜癌(例如子宮內膜樣癌、漿液性癌、透明細胞癌、黏液性癌、鱗狀細胞癌、移行性癌、小細胞癌、未

分化癌、間葉贅瘤)、平滑肌瘤(例如子宮內膜基質節結、平滑肌肉瘤、子宮內膜基質肉瘤(ESS)、間葉性腫瘤)、混合上皮及間葉性腫瘤(例如腺纖維瘤、癌纖維瘤、腺肉瘤、癌肉瘤(惡性混合中胚層肉瘤-MMMT))、子宮內膜基質腫瘤、子宮內膜惡性米勒氏管混合腫瘤(endometrial malignant mullerian mixed tumours)、妊娠期滋養層腫瘤(部分水泡狀胎塊、完全水泡狀胎塊、侵襲性水泡狀胎塊、胎盤位腫瘤))、外陰、陰道；雄性性器官組織，包括前列腺、睪丸(例如生殖細胞腫瘤、精母細胞精原細胞瘤)、陰莖；膀胱(例如鱗狀細胞癌、尿道上皮癌、膀胱尿道上皮癌)；大腦(例如神經膠質瘤(例如星形細胞瘤，包括非浸潤、低級、退行性、神經膠母細胞瘤；寡突神經膠質細胞瘤、室管膜瘤)、腦膜瘤、神經節神經膠質瘤、許旺細胞瘤(schwannomas)(神經鞘瘤)、顱咽管瘤、索脊瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、垂體腫瘤)；眼(例如視網膜細胞瘤、視網膜母細胞瘤、眼部黑素瘤、後葡萄膜黑色素瘤、虹膜錯構瘤)；頭及頸(例如鼻咽癌、內淋巴囊腫瘤(Endolymphatic Sac Tumor；ELST)、表皮樣癌、喉癌(包括鱗狀細胞癌(SCC))(例如聲門癌、聲門上癌、聲門下癌、跨聲門癌)、原位癌、疣狀贅生物、梭狀細胞及基底樣SCC、未分化癌、喉腺癌、腺樣囊性癌症、神經內分泌癌、喉肉瘤)、頭及頸副神經節瘤(例如頸動脈體、頸鼓室、迷走神經)；胸腺(例如胸腺瘤)；心臟(例如心肌黏液瘤)；肺(例如小細胞癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)，包括鱗狀細胞癌(SCC)、腺癌及大細胞癌、類癌(典型或非典型)、癌肉瘤、肺母細胞瘤、巨細胞癌、梭狀細胞癌、胸膜肺母細胞瘤)；淋巴(例如淋巴瘤，包括霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus；EBV)相關淋巴增生性疾病，包括B細胞淋巴瘤及T細胞淋巴瘤(例如伯基特淋巴瘤、大型B細胞

淋巴瘤、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤、惰性B細胞淋巴瘤、低級B細胞淋巴瘤、纖維蛋白相關瀰漫性大細胞淋巴瘤；原發性滲出性淋巴瘤；漿母細胞淋巴瘤；結外NK/T細胞淋巴瘤，鼻型；周邊T細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤；濾泡性T細胞淋巴瘤；全身性T細胞淋巴瘤)、肺淋巴管平滑肌增生症)；中樞神經系統(CNS)(例如神經膠質瘤，包括星形膠質細胞腫瘤(例如毛細胞型星形細胞瘤、毛細胞黏液樣星形細胞瘤、室管膜下巨細胞星形細胞瘤、多形態黃星形細胞瘤、瀰漫性星形細胞瘤、原纖維性星形細胞瘤、肥胖型星形膠質細胞瘤、原生質星形細胞瘤、退行性星形細胞瘤、神經膠母細胞瘤(例如巨細胞神經膠母細胞瘤、神經膠質肉瘤、多形性神經膠母細胞瘤)及大腦神經膠質過多)、少突膠質細胞瘤(例如少突神經膠質瘤、退行性寡樹突神經膠質瘤)、少星形細胞瘤(例如少突星形膠質細胞瘤、退行性寡突星形細胞瘤)、室管膜腫瘤(例如室管膜下瘤、黏液乳頭型室管膜瘤、室管膜瘤(例如細胞型、乳頭狀型、透明細胞型、伸長細胞型)、退行性室管膜瘤)、視神經神經膠質瘤及非神經膠質瘤(例如脈絡叢腫瘤、神經元及混合神經元-神經膠質腫瘤、松果體區腫瘤、胚胎腫瘤、神經管胚細胞瘤、腦膜腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、生殖細胞腫瘤、垂體腺瘤、顱及脊椎旁神經腫瘤、恆星區腫瘤)、神經纖維瘤、腦膜瘤、周邊神經鞘腫瘤、周邊神經母細胞腫瘤(包括(但不限於)神經母細胞瘤、成神經節細胞瘤、細胞節神經瘤)、染色體第19對三體室管膜瘤)；神經內分泌組織(例如副神經節系統，包括腎上腺髓質(嗜鉻細胞瘤)及腎上腺外副神經節((腎上腺外)副神經節瘤)；皮膚(例如透明細胞汗腺瘤、皮膚良性纖維組織細胞瘤、圓柱瘤、汗腺瘤、黑素瘤(包括皮膚黑素瘤、黏膜黑素瘤)、毛母質瘤、施皮茨腫瘤



(Spitz tumors))；及軟組織(例如侵襲性血管黏液瘤、肺泡橫紋肌肉瘤、軟組織肺泡狀肉瘤、血管纖維瘤、血管瘤樣纖維組織細胞瘤、滑膜肉瘤、兩相滑膜肉瘤、透明細胞肉瘤、隆凸性皮膚纖維肉瘤、韌帶樣型纖維瘤、小型圓形細胞腫瘤、促結締組織增生性小型圓形細胞腫瘤、彈力纖維瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤、尤文氏腫瘤/原始神經外胚層瘤(PNET)、骨外黏液樣軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、椎旁肉瘤、發炎性肌纖維母細胞瘤、脂胚細胞瘤、脂肪瘤、軟骨狀脂肪瘤、脂肪肉瘤/惡性脂肪瘤樣腫瘤、脂肪肉瘤、黏液樣脂肪肉瘤、纖維黏液樣肉瘤、淋巴管平滑肌瘤、惡性肌上皮瘤、軟組織惡性黑色素瘤、肌上皮癌、肌上皮瘤、黏液樣發炎性纖維母細胞肉瘤、未分化肉瘤、周皮細胞瘤、橫紋肌肉瘤、非橫紋肌肉瘤軟組織肉瘤(NRSTS)、軟組織平滑肌肉瘤、未分化肉瘤、充分分化脂肪肉瘤。在某些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：黑素瘤、胃癌、三陰性乳癌(TNBC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、直腸腺癌、結腸直腸癌、腎細胞癌、卵巢癌、前列腺癌、口腔鱗狀細胞癌(SCC)、頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)、尿道上皮膀胱癌、神經膠母細胞瘤(GBM)、腦膜瘤、腎上腺癌及子宮內膜癌。

**【0089】** 在另一態樣中，本發明提供如本文在前述用於治療癌症之方法中之任一者中所揭示的經分離之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物之用途。

**【0090】** 在另一態樣中，本發明提供如本文中所述之經分離之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物，其用於前述用於治療癌症之方法中之任一者中。

**【0091】** 本文中所揭示之本發明之其他或替代性實施例闡述於下文

中。

【0092】 實施例1. 一種結合於人類CD73之抗體，該抗體包含有包含互補決定區(CDR) CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，及包含互補決定區CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，其中：

(a) CDRH1包含胺基酸序列 $X_1X_2WX_3X_4$  (SEQ ID NO:13)，其中

$X_1$ 為S或N；

$X_2$ 為S或Y；

$X_3$ 為I或M；及

$X_4$ 為N或H；

(b) CDRH2包含胺基酸序列 $X_1IYPRX_2X_3DTNYX_4X_5KFKX_6$  (SEQ ID NO:14)，其中

$X_1$ 為R或T；

$X_2$ 為N、A或S；

$X_3$ 為G或S；

$X_4$ 為N、A或S；

$X_5$ 為G或Q；及

$X_6$ 為D或G；

(c) CDRH3包含胺基酸序列LLDYSMDY (SEQ ID NO:7)；

(d) CDRL1包含胺基酸序列 $RASQDISX_1X_2LN$  (SEQ ID NO:16)，其中

$X_1$ 為N或I；及

$X_2$ 為Y或S；

(e) CDRL2包含胺基酸序列YTSRLHS (SEQ ID NO:10)；及/或

(f) CDRL3包含胺基酸序列QQGNTLPXT (SEQ ID NO:17)，其中：  
X為L或W。

【0093】 實施例2. 如實施例1之抗體，其中CDRH1包含選自由SEQ ID NO:1及2組成之群之胺基酸序列。

【0094】 實施例3. 如實施例1或2之抗體，其中CDRH2包含選自由SEQ ID NO:3-6組成之群之胺基酸序列。

【0095】 實施例4. 如前述實施例中任一項之抗體，其中CDRL1包含選自由SEQ ID NO:8及9組成之群之胺基酸序列。

【0096】 實施例5. 如前述實施例中任一項之抗體，其中CDRL3包含選自由SEQ ID NO:11及12組成之群之胺基酸序列。

【0097】 實施例6. 如前述實施例中任一項之抗體，其中：

(a) CDRH1包含胺基酸序列SSWIN (SEQ ID NO:2)；

(b) CDRH2包含胺基酸序列RIYPRX<sub>1</sub>GDTNYX<sub>2</sub>GKFKD (SEQ ID NO:15)，其中

X<sub>1</sub>為N、A或S；及

X<sub>2</sub>為N、A或S；

(c) CDRL1包含胺基酸序列RASQDISX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>LN (SEQ ID NO:16)，其中

X<sub>1</sub>為N或I；及

X<sub>2</sub>為Y或S；及/或

(d) CDRL3包含胺基酸序列QQGNTLPLT (SEQ ID NO:12)。

【0098】 實施例7. 如實施例6之抗體，其中CDRH2包含選自由SEQ ID NO:4-6組成之群之胺基酸序列。

【0099】 實施例8. 如實施例6或7之抗體，其中CDRL1包含選自由SEQ ID NO:8及9組成之群之胺基酸序列。

【0100】 實施例9. 如前述實施例中任一項之抗體，其中CDRH1、CDRH2及CDRH3分別包含SEQ ID NO:2、4及7；2、5及7；1、3及7；或2、6及7中所述之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列。

【0101】 實施例10. 如前述實施例中任一項之抗體，其中CDRL1、CDRL2及CDRL3分別包含SEQ ID NO:8、10及12；9、10及12；或8、10及11中所述之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。

【0102】 實施例11. 如前述實施例中任一項之抗體，其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3分別包含SEQ ID NO:2、4、7、8、10及12；2、5、7、8、10及12；1、3、7、8、10及11；2、4、7、8、10及11；2、4、7、9、10及12；2、6、7、8、10及12；2、5、7、9、10及12；或2、6、7、9、10及12中所述之CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。

【0103】 實施例12. 如實施例11之抗體，其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3分別包含SEQ ID NO:2、4、7、8、10及12；或2、5、7、8、10及12中所述之CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。

【0104】 實施例13. 一種結合於人類CD73之抗體，該抗體包含有包含CDR CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區及包含互補決定區CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，其中CDRH3包含胺基酸序列LLDYSMDY (SEQ ID NO:7)；及/或CDRL3包含胺基酸序列QQGNTLPLT (SEQ ID NO:12)或QQGNTLPWT (SEQ ID NO:11)。

**【0105】** 實施例14.如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:31。

**【0106】** 實施例15.如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區，其包含與選自由SEQ ID NO:19-21及23-30組成之群的胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列。

**【0107】** 實施例16.如實施例15之抗體，其中重鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:19-21及23-30組成之群之胺基酸序列。

**【0108】** 實施例17.如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區，其包含與選自由SEQ ID NO:23-30組成之群的胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列。

**【0109】** 實施例18.如實施例17之抗體，其中重鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:23-30組成之群之胺基酸序列。

**【0110】** 實施例19.如實施例18之抗體，其中重鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:24或27。

**【0111】** 實施例20.如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區，其包含如SEQ ID NO:22中所述之來源於人類生殖系序列之胺基酸序列。

**【0112】** 實施例21.如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體包含輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:41或42。

**【0113】** 實施例22.如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體包含輕鏈可變區，其包含與選自由SEQ ID NO:33-35及37-40組成之群的胺

基 酸 序 列 至 少 75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 一致之胺基酸序列。

**【0114】** 實施例23. 如實施例22之抗體，其中輕鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:33-35及37-40組成之群之胺基酸序列。

**【0115】** 實施例24. 如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體包含輕鏈可變區，其包含與選自由SEQ ID NO:37-40組成之群的胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 一致之胺基酸序列。

**【0116】** 實施例25. 如實施例24之抗體，其中輕鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:37-40組成之群之胺基酸序列。

**【0117】** 實施例26. 如實施例25之抗體，其中輕鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:37。

**【0118】** 實施例27. 如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體包含輕鏈可變區，其包含如SEQ ID NO:36中所述之來源於人類生殖系序列之胺基酸序列。

**【0119】** 實施例28. 如前述實施例中任一項之抗體，其中重鏈可變區及輕鏈可變區分別包含SEQ ID NO:24及37；27及37；19及33；20及34；21及35；23及37；23及38；24及38；25及37；26及37；28及37；25及38；26及38；27及38；28及38；29及37；30及37；23及39；或23及40中所述之胺基酸序列。

**【0120】** 實施例29. 如實施例28之抗體，其中重鏈可變區及輕鏈可變區分別包含SEQ ID NO:24及37；或27及37中所述之胺基酸序列。

**【0121】** 實施例30. 如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體包

含選自由以下組成之群之重鏈恆定區：人類IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、IgG<sub>4</sub>、IgA<sub>1</sub>及IgA<sub>2</sub>。

【0122】 實施例31.如實施例30之抗體，其中重鏈恆定區為IgG<sub>1</sub>。

【0123】 實施例32.如實施例31之抗體，其中IgG<sub>1</sub>之胺基酸序列包含N297A突變，根據EU編號系統編號。

【0124】 實施例33.如實施例32之抗體，其中重鏈恆定區包含胺基酸序列SEQ ID NO:50、49、46、45、55或56。

【0125】 實施例34.如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體包含重鏈，其包含選自由SEQ ID NO:63-88組成之群之胺基酸序列。

【0126】 實施例35.如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體包含選自由人類Igκ及Igλ組成之群之輕鏈恆定區。

【0127】 實施例36.如實施例35之抗體，其中輕鏈恆定區為Igκ。

【0128】 實施例37.如實施例36之抗體，其中輕鏈恆定區包含胺基酸序列SEQ ID NO:93或89。

【0129】 實施例38.如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體包含輕鏈，其包含選自由SEQ ID NO:92及94-98組成之群之胺基酸序列。

【0130】 實施例39.如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其分別包含表4中之任一系列中所述之胺基酸序列，較佳選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO:79及97；85及97；77及97；80及97；86及97；64及92；70及96；或78及97。

【0131】 實施例40.如實施例15至39中任一項之抗體，其中SEQ ID NO:19、20及65-68中之任一者中之X為麩醯胺酸。

【0132】 實施例41.如實施例15至39中任一項之抗體，其中SEQ ID

NO:21、23-30、63、64、69-88中之任一者中之X為麩胺酸。

【0133】 實施例42.如實施例15至39中任一項之抗體，其中SEQ ID NO:19-21、23-30及63-88中之任一者中之X為焦麩胺酸。

【0134】 實施例43.一種抗體，其與如前述實施例中任一項之抗體結合於人類CD73之相同抗原決定基。

【0135】 實施例44.如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體為人類化抗體。

【0136】 實施例45.如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體對人類CD73具有拮抗性。

【0137】 實施例46.如實施例45之抗體，其中該抗體去活化、降低或抑制人類CD73之活性。

【0138】 實施例47.如實施例45或46之抗體，其中該抗體減弱人類CD73使單磷酸腺苷轉化成腺苷之能力。

【0139】 實施例48.如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體在結合於表現人類CD73之細胞時內化。

【0140】 實施例49.如實施例1至48中任一項之抗體，其進一步包含TGFβ結合部分。

【0141】 實施例50.如實施例49之抗體，其中TGFβ結合部分連接至重鏈可變區。

【0142】 實施例51.如實施例50之抗體，其中TGFβ結合部分經由肽連接子連接至重鏈可變區。

【0143】 實施例52.如實施例30至48中任一項之抗體，其進一步包含連接至重鏈恆定區之TGFβ結合部分。



【0144】 實施例53.如實施例52之抗體，其中TGFβ結合部分連接至重鏈恆定區之C端殘基。

【0145】 實施例54.如實施例52或53之抗體，其中TGFβ結合部分之N端殘基經由肽連接子連接至重鏈恆定區之C端殘基。

【0146】 實施例55.如實施例51或54之抗體，其中肽連接子包含選自由SEQ ID NO:103-108組成之群之胺基酸序列。

【0147】 實施例56.如實施例49至55中任一項之抗體，其中TGFβ結合部分結合於人類TGFβ。

【0148】 實施例57.如實施例49至56中任一項之抗體，其中TGFβ結合部分包含人類TGFβ受體之細胞外域。

【0149】 實施例58.如實施例57之抗體，其中人類TGFβ受體係選自由以下組成之群：人類TGFβR1、TGFβR2及TGFβR3。

【0150】 實施例59.如實施例57或58之抗體，其中人類TGFβ受體為人類TGFβR2。

【0151】 實施例60.如實施例49至59中任一項之抗體，其中TGFβ結合部分包含與選自由SEQ ID NO:109-112組成之群的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0152】 實施例61.如實施例49至60中任一項之抗體，其中TGFβ結合部分由與選自由SEQ ID NO:109-112組成之群的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。

【0153】 實施例62.如實施例49至61中任一項之抗體，其中TGFβ結

合部分包含選自由SEQ ID NO:109-112，較佳SEQ ID NO:111組成之群之胺基酸序列。

**【0154】** 實施例63.如實施例49至62中任一項之抗體，其中TGFβ結合部分由選自由SEQ ID NO:109-112，較佳SEQ ID NO:111組成之群之胺基酸序列組成。

**【0155】** 實施例64.如實施例49至63中任一項之抗體，該抗體包含多肽，其包含選自由SEQ ID NO:113-121，較佳SEQ ID NO:114或115組成之群之胺基酸序列。

**【0156】** 實施例65.如實施例49至64中任一項之抗體，其中該抗體包含有包含選自由SEQ ID NO:113-121組成之群的胺基酸序列之多肽及包含胺基酸序列SEQ ID NO:92或97之多肽。

**【0157】** 實施例66.如實施例49至65中任一項之抗體，其中該抗體包含有各自包含選自由SEQ ID NO:113-121組成之群的胺基酸序列之兩個多肽及各自包含胺基酸序列SEQ ID NO:92或97之兩個多肽。

**【0158】** 實施例67.如實施例49至66中任一項之抗體，其中該抗體包含有各自包含胺基酸序列SEQ ID NO:115之兩個多肽及各自包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之兩個多肽。

**【0159】** 實施例68.一種結合於人類CD73之抗體，該抗體包含TGFβ結合部分。

**【0160】** 實施例69.如實施例68之抗體，其中該抗體對人類CD73具有拮抗性。

**【0161】** 實施例70.如實施例69之抗體，其中該抗體去活化、降低或抑制人類CD73之活性。

【0162】 實施例71.如實施例69或70之抗體，其中該抗體減弱人類CD73使單磷酸腺苷轉化成腺苷之能力。

【0163】 實施例72.如實施例68至71中任一項之抗體，其中該抗體在結合於TGF $\beta$ 時對人類CD73具有拮抗性。

【0164】 實施例73.如實施例68至72中任一項之抗體，其中TGF $\beta$ 結合部分結合於人類TGF $\beta$ 。

【0165】 實施例74.如實施例68至73中任一項之抗體，其中TGF $\beta$ 結合部分包含人類TGF $\beta$ 受體之細胞外域。

【0166】 實施例75.如實施例68至74中任一項之抗體，其中人類TGF $\beta$ 受體係選自由以下組成之群：人類TGF $\beta$ R1、TGF $\beta$ R2及TGF $\beta$ R3。

【0167】 實施例76.如實施例74或75之抗體，其中人類TGF $\beta$ 受體為人類TGF $\beta$ R2。

【0168】 實施例77.如實施例68至76中任一項之抗體，其中TGF $\beta$ 結合部分包含與選自由SEQ ID NO:109-112組成之群的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0169】 實施例78.如實施例68至77中任一項之抗體，其中TGF $\beta$ 結合部分由與選自由SEQ ID NO:109-112組成之群的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。

【0170】 實施例79.如實施例68至78中任一項之抗體，其中TGF $\beta$ 結合部分包含選自由SEQ ID NO:109-112，較佳SEQ ID NO:111組成之群之胺基酸序列。

【0171】 實施例80.如實施例68至79中任一項之抗體，其中TGFβ結合部分由選自由SEQ ID NO:109-112，較佳SEQ ID NO:111組成之群之胺基酸序列組成。

【0172】 實施例81.如實施例1至48中任一項之抗體，其進一步包含VEGF結合部分。

【0173】 實施例82.如實施例81之抗體，其中VEGF結合部分連接至重鏈可變區。

【0174】 實施例83.如實施例82之抗體，其中VEGF結合部分經由肽連接子連接至重鏈可變區。

【0175】 實施例84.如實施例30至48中任一項之抗體，其進一步包含連接至重鏈恆定區之VEGF結合部分。

【0176】 實施例85.如實施例84之抗體，其中VEGF結合部分連接至重鏈恆定區之C端殘基。

【0177】 實施例86.如實施例84或85之抗體，其中VEGF結合部分之N端殘基經由肽連接子連接至重鏈恆定區之C端殘基。

【0178】 實施例87.如實施例83或86之抗體，其中肽連接子包含選自由SEQ ID NO:103-108組成之群之胺基酸序列。

【0179】 實施例88.如實施例81至87中任一項之抗體，其中VEGF結合部分結合於人類VEGF。

【0180】 實施例89.如實施例81至88中任一項之抗體，其中VEGF結合部分包含人類VEGF受體之細胞外域。

【0181】 實施例90.如實施例81至89中任一項之抗體，其中人類VEGF受體係選自由以下組成之群：人類VEGFR1、VEGFR2及

VEGFR3。

【0182】 實施例91.如實施例89或90之抗體，其中人類VEGF受體為人類VEGFR1。

【0183】 實施例92.如實施例81至91中任一項之抗體，其中VEGF結合部分包含與SEQ ID NO:122中所述之序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0184】 實施例93.如實施例81至92中任一項之抗體，其中VEGF結合部分由與SEQ ID NO:122中所述之序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。

【0185】 實施例94.如實施例81至93中任一項之抗體，其中VEGF結合部分包含SEQ ID NO:122中所述之序列。

【0186】 實施例95.如實施例81至94中任一項之抗體，其中VEGF結合部分由SEQ ID NO:122中所述之序列組成。

【0187】 實施例96.如實施例81至92中任一項之抗體，該抗體包含多肽，其包含選自由SEQ ID NO:123-127組成之群之胺基酸序列。

【0188】 實施例97.如實施例81至96中任一項之抗體，其中該抗體包含有包含選自由SEQ ID NO:123-127組成之群的胺基酸序列之多肽及包含選自由SEQ ID NO:92、128及97組成之群的胺基酸序列之多肽。

【0189】 實施例98.如實施例81至97中任一項之抗體，其中該抗體包含有包含選自由SEQ ID NO:123-127組成之群的胺基酸序列之兩個多肽及包含選自由SEQ ID NO:92、128及97組成之群的胺基酸序列之兩個多

肽。

【0190】 實施例99. 一種結合於人類CD73之抗體，該抗體包含VEGF結合部分。

【0191】 實施例100. 如實施例99之抗體，其中該抗體對人類CD73具有拮抗性。

【0192】 實施例101. 如實施例100之抗體，其中該抗體去活化、降低或抑制人類CD73之活性。

【0193】 實施例102. 如實施例100之抗體，其中該抗體減弱人類CD73使單磷酸腺苷轉化成腺苷之能力。

【0194】 實施例103. 如實施例99至102中任一項之抗體，其中該抗體在結合於VEGF時對人類CD73具有拮抗性。

【0195】 實施例104. 如實施例99至103中任一項之抗體，其中VEGF結合部分結合於人類VEGF。

【0196】 實施例105. 如實施例99至104中任一項之抗體，其中VEGF結合部分包含人類VEGF受體之細胞外域。

【0197】 實施例106. 如實施例99至105中任一項之抗體，其中人類VEGF受體係選自由以下組成之群：人類VEGFR1、VEGFR2及VEGFR3。

【0198】 實施例107. 如實施例105或106之抗體，其中人類VEGF受體為人類VEGFR1。

【0199】 實施例108. 如實施例99至107中任一項之抗體，其中VEGF結合部分包含與SEQ ID NO:122中所述之序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一

致之胺基酸序列。

**【0200】** 實施例109. 如實施例99至108中任一項之抗體，其中VEGF結合部分由與SEQ ID NO:122中所述之序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。

**【0201】** 實施例110. 如實施例99至109中任一項之抗體，其中VEGF結合部分包含如SEQ ID NO:122中所述之胺基酸序列。

**【0202】** 實施例111. 如實施例99至110中任一項之抗體，其中VEGF結合部分由如SEQ ID NO:122中所述之胺基酸序列組成。

**【0203】** 實施例112. 如前述實施例中任一項之抗體，其進一步包含接合型細胞毒性劑、細胞生長抑制劑、毒素、放射性核種或可偵測標記。

**【0204】** 實施例113. 如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體結合於位於人類CD73之區域內之抗原決定基，亦即由胺基酸序列SEQ ID NO:90及/或91組成的區域之胺基酸序列。

**【0205】** 實施例114. 如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體結合於胺基酸序列SEQ ID NO:90及/或91中之至少一個殘基。

**【0206】** 實施例115. 如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體結合於選自由以下組成之群之人類CD73之一或多個胺基酸殘基：Y158、Y161、P165或D168，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

**【0207】** 實施例116. 如前述實施例中任一項之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:133之蛋白質之結合親和力顯著降低。

【0208】 實施例117. 如前述實施例中任一項之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:134之蛋白質之結合親和力顯著降低。

【0209】 實施例118. 如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體結合於人類CD73之胺基酸殘基Y158，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

【0210】 實施例119. 如前述實施例中任一項之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:59之蛋白質之結合親和力顯著降低。

【0211】 實施例120. 如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體結合於人類CD73之胺基酸殘基Y161，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

【0212】 實施例121. 如前述實施例中任一項之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:60之蛋白質之結合親和力顯著降低。

【0213】 實施例122. 如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體結合於人類CD73之胺基酸殘基P165，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

【0214】 實施例123. 如前述實施例中任一項之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:139之蛋白質之結合親和力顯著降低。

【0215】 實施例124. 如前述實施例中任一項之抗體，其中該抗體結合於人類CD73之胺基酸殘基D168，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。



號。

**【0216】** 實施例125. 如前述實施例中任一項之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:140之蛋白質之結合親和力顯著降低。

**【0217】** 實施例126. 如前述實施例中任一項之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:135之蛋白質之結合親和力顯著降低。

**【0218】** 實施例127. 如前述實施例中任一項之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:136之蛋白質之結合親和力顯著降低。

**【0219】** 實施例128. 如前述實施例中任一項之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:142之蛋白質之結合親和力顯著降低，且其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:137之蛋白質之結合親和力顯著降低。

**【0220】** 實施例129. 如前述實施例中任一項之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:142之蛋白質之結合親和力顯著降低，且其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:138之蛋白質之結合親和力未顯著降低。

**【0221】** 實施例130. 一種結合於人類CD73之抗體，其中該抗體結合於位於人類CD73之區域內之抗原決定基，亦即由胺基酸序列SEQ ID NO:90及/或91組成之區域之胺基酸序列。

【0222】 實施例131. 一種結合於人類CD73之抗體，其中該抗體結合於胺基酸序列SEQ ID NO:90及/或91中之至少一個殘基。

【0223】 實施例132. 一種結合於人類CD73之抗體，其中該抗體結合於選自由以下組成之群之人類CD73之一或多個胺基酸殘基：Y158、Y161、P165或D168，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

【0224】 實施例133. 一種結合於人類CD73之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:133之蛋白質之結合親和力顯著降低。

【0225】 實施例134. 一種結合於人類CD73之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:134之蛋白質之結合親和力顯著降低。

【0226】 實施例135. 一種結合於人類CD73之抗體，其中該抗體結合於人類CD73之胺基酸殘基Y158，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

【0227】 實施例136. 一種結合於人類CD73之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:59之蛋白質之結合親和力顯著降低。

【0228】 實施例137. 一種結合於人類CD73之抗體，其中該抗體結合於人類CD73之胺基酸殘基Y161，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

【0229】 實施例138. 一種結合於人類CD73之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:60之蛋白質之結合親和力顯著降低。

【0230】 實施例139. 一種結合於人類CD73之抗體，其中該抗體結合於人類CD73之胺基酸殘基P165，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

【0231】 實施例140. 一種結合於人類CD73之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:139之蛋白質之結合親和力顯著降低。

【0232】 實施例141. 一種結合於人類CD73之抗體，其中該抗體結合於人類CD73之胺基酸殘基D168，根據胺基酸序列SEQ ID NO:99編號。

【0233】 實施例142. 一種結合於人類CD73之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:140之蛋白質之結合親和力顯著降低。

【0234】 實施例143. 一種結合於人類CD73之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:135之蛋白質之結合親和力顯著降低。

【0235】 實施例144. 一種結合於人類CD73之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:136之蛋白質之結合親和力顯著降低。

【0236】 實施例145. 一種結合於人類CD73之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:142之蛋白質之結合親和力顯著降低，且其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:137之蛋白質之結合親和力未顯著降低。

【0237】 實施例146. 一種結合於人類CD73之抗體，其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:142之蛋白質之結合親和力顯著降低，且其中與抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:141之蛋白質之結合親和力相比，抗體對包含胺基酸序列SEQ ID NO:138之蛋白質之結合親和力未顯著降低。

【0238】 實施例147. 一種化合物或分子，其包含CD73結合部分及TGFβ結合部分。

【0239】 實施例148. 一種聚核苷酸，其編碼如實施例1至146中任一項之抗體之多肽。

【0240】 實施例149. 如實施例148之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含cDNA或mRNA。

【0241】 實施例150. 一種載體，其包含如實施例148或149之聚核苷酸。

【0242】 實施例151. 如實施例150之載體，其中該載體為質體載體或病毒載體。

【0243】 實施例152. 一種重組型宿主細胞，其包含如實施例148或149之聚核苷酸，或如實施例150或151之載體。

【0244】 實施例153. 一種脂質奈米粒子，其包含如實施例148或149之聚核苷酸，或如實施例150或151之載體。

【0245】 實施例154. 一種醫藥組合物，其包含如實施例1至146或148至153中任一項之抗體、聚核苷酸、載體或脂質奈米粒子及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0246】 實施例155. 一種製備抗體之方法，該方法包含在適合的

條件下培養如實施例152之宿主細胞使得表現聚核苷酸及產生抗體。

**【0247】** 實施例156. 一種治療個體中之癌症之方法，該方法包含向個體投與有效量之如實施例1至146、148至151、153或154中任一項之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物。

**【0248】** 實施例157. 一種抑制個體中之癌轉移之方法，該方法包含向個體投與有效量之如實施例1至146、148至151、153或154中任一項之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物。

**【0249】** 實施例158. 如實施例156或157之方法，其中抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物係靜脈內、瘤內、皮下、皮內、肌肉內、膀胱內、顱內、腔內或室內投與。

**【0250】** 實施例159. 如實施例156或157之方法，其中抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物係瘤內投與。

**【0251】** 實施例160. 如實施例156至159中任一項之方法，其進一步包含向個體投與一或多種其他治療劑。

**【0252】** 實施例161. 如實施例156至160中任一項之方法，其中抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物及一或多種其他治療劑係根據相同時程共同投與(例如以相同時間間隔共同投與)。

**【0253】** 實施例162. 如實施例156至160中任一項之方法，其中抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物及一或多種其他治療劑係根據不同時程共同投與(例如以不同時間間隔共同投與)。

**【0254】** 實施例163. 如實施例156至162中任一項之方法，其中抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物係與一或多種其他治療劑共同投與，該一或多種其他治療劑包含fms相關酪胺酸激酶3 (FLT3；

CD135)受體、鐸樣受體(TLR)或干擾素基因刺激劑(STING)受體之活化因子或促效劑。

【0255】 實施例164. 如實施例163之方法，其中TLR促效劑或活化因子係選自由以下組成之群：TLR2促效劑、TLR3促效劑、TLR7促效劑、TLR8促效劑及TLR9促效劑。

【0256】 實施例165. 如實施例163之方法，其中STING受體促效劑或活化因子係選自由以下組成之群：ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基二苯并哌喃酮-4-乙酸(DMXAA)、環狀GAMP (cGAMP)及環狀二-AMP。

【0257】 實施例166. 如實施例156至165中任一項之方法，其中抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物與一或多種其他治療劑共同投與，該一或多種其他治療劑包含以下之抑制劑或拮抗劑：非受體11型蛋白質酪胺酸磷酸酶(PTPN11或SHP2)，骨髓細胞白血病序列1 (MCL1)細胞凋亡調節劑；有絲分裂原活化蛋白激酶激酶激酶1 (MAP4K1)(亦稱為造血祖細胞激酶1 (HPK1))；二醯基甘油激酶 $\alpha$  (DGKA、DAGK、DAGK1或DGK- $\alpha$ )；胞外5'-核苷酸酶(NT5E或CD73)；轉型生長因子 $\beta$ 1 (TGFB1或TGF $\beta$ )；血基質加氧酶1 (HMOX1、HO-1或HO1)；血管內皮生長因子A (VEGFA或VEGF)；erb-b2受體酪胺酸激酶2 (ERBB2 HER2、HER2/neu或CD340)；表皮生長因子受體(EGFR、ERBB、ERBB1或HER1)；ALK受體酪胺酸激酶(ALK、CD246)；聚(ADP-核糖)聚合酶1 (PARP1或PARP)；細胞週期素依賴性激酶4 (CDK4)；細胞週期素依賴性激酶6 (CDK6)；C-C基元趨化因子受體8 (CCR8、CDw198)；CD274分子

(CD274、PDL1或PD-L1)；計劃性細胞死亡1 (PDCD1、PD1或PD-1)；及/或細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4、CTLA-4、CD152)。

**【0258】** 實施例167. 如實施例166之方法，其中抑制劑包含抗原結合分子、抗體或其抗原結合片段。

**【0259】** 實施例168. 如實施例166之方法，其中抑制劑包含小型有機分子。

**【0260】** 實施例169. 如實施例166之方法，其中MCL1之抑制劑係選自由以下組成之群：AMG-176、AMG-397、S-64315、AZD-5991、483-LM、A 1210477、UMI-77及JKY-5-037。

**【0261】** 實施例170. 如實施例166之方法，其中PTPN11或SHP2之抑制劑係選自由以下組成之群：TNO155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068及RMC-4630。

**【0262】** 實施例171. 如實施例160之方法，其中其他治療劑為化學治療劑、抗贅生劑、放射性治療劑或檢查點靶向劑。

**【0263】** 實施例172. 如實施例160之方法，其中一或多種抗贅生劑或化學治療劑係選自由以下組成之群：核苷類似物(例如5-氟尿嘧啶、吉西他濱、阿糖胞苷)、紫杉烷(例如太平洋紫杉醇、奈米顆粒白蛋白結合型太平洋紫杉醇、多烯他賽、卡巴他賽)、鉑配位錯合物(順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、奈達鉑、四硝酸三鉑、菲鉑、吡鉑、賽特鉑、二環鉑、依鉑、洛鉑、米鉑)、二氫葉酸還原酶(DHFR)抑制劑(例如甲胺喋呤、曲美沙特、培美曲塞)、拓樸異構酶抑制劑(例如小紅莓、道諾黴素、放線菌素D、艾尼西德、表柔比星、依託泊苷、伊達比星、伊立替康、米托蒽醌、匹蒽醌、索布佐生、拓朴替康、伊立替康、MM-398 (脂質體伊立替康)、沃薩

洛辛及GPX-150、阿多比欣、AR-67、瑪韋替尼、AST-2818、阿維替尼(ACEA-0010)、伊洛福芬(MGI-114)、烷基化劑(例如氮芥(例如環磷醯胺、雙氯乙基甲胺、烏拉莫司汀或尿嘧啶氮芥、美法侖、苯丁酸氮芥、異環磷醯胺、苯達莫司汀、替莫唑胺、卡莫司汀)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、鏈脲菌素)、磺酸烷基酯(例如白消安))及其混合物。

**【0264】** 實施例173. 如實施例160之方法，其中檢查點靶向劑係選自由以下組成之群：拮抗性抗PD-1抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體、拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗TIM-3抗體、拮抗性抗LAG-3抗體、拮抗性抗CEACAM1抗體、促效性抗GITR抗體、拮抗性抗TIGIT抗體、拮抗性抗VISTA抗體、促效性抗CD137抗體及促效性抗OX40抗體。

**【0265】** 實施例174. 如實施例173之方法，其中其他治療劑為抗PD-1抗體，視情況其中該抗PD-1抗體為派立珠單抗或尼沃單抗。

**【0266】** 實施例175. 如實施例160之方法，其中其他治療劑為吡哆胺-2,3-雙加氧酶(IDO)之抑制劑。

**【0267】** 實施例176. 如實施例175之方法，其中該抑制劑係選自由以下組成之群：艾帕斯塔、F001287、因多莫得及NLG919。

**【0268】** 實施例177. 如實施例176之方法，其中該抑制劑為艾帕斯塔。

**【0269】** 實施例178. 如實施例160之方法，其中其他治療劑為疫苗。

**【0270】** 實施例179. 如實施例178之方法，其中該疫苗包含有包含與抗原肽複合之熱休克蛋白質的熱休克蛋白質肽複合物(HSPPC)。



【0271】 實施例180. 如實施例179之方法，其中該熱休克蛋白質為hsc70且與腫瘤相關抗原肽複合。

【0272】 實施例181. 如實施例179之方法，其中該熱休克蛋白質為gp96且與腫瘤相關抗原肽複合，其中HSPPC來源於自個體獲得之腫瘤。

【0273】 實施例182. 如實施例160之方法，其中其他治療劑為依託泊苷或小紅莓。

【0274】 實施例183. 如實施例156至182中任一項之方法，其中抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物係與FOLFOX療程、FOLFOXIRI療程或FOLFIRINOX療程共同投與。

【0275】 實施例184. 如實施例156至183中任一項之方法，其中抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物係與免疫療法、免疫刺激性療法、細胞療法或基因療法共同投與。

【0276】 實施例185. 如實施例156至184中任一項之方法，其中癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液癌症及轉移性病灶。

【0277】 實施例186. 如實施例185之方法，其中實體腫瘤係選自由以下組成之群：肉瘤、纖維母細胞瘤、癌及腺癌。

【0278】 實施例187. 如實施例185之方法，其中血液癌症係選自由以下組成之群：白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。

【0279】 實施例188. 如實施例156至184中任一項之方法，其中癌症係選自由以下組成之群：肺癌、黑素瘤、腎癌、肝癌、骨髓瘤、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、結腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌、肛門癌、胃-食道癌、間皮瘤、鼻咽癌、甲狀腺癌、子宮頸癌、上皮癌、腹膜癌、淋巴增生

性疾病、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)、毛細胞白血病、B細胞淋巴瘤、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、經活化之B細胞樣(ABC)瀰漫性大型B細胞淋巴瘤、生發中心B細胞(GCB)瀰漫性大型B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、復發性非霍奇金氏淋巴瘤、難治性非霍奇金氏淋巴瘤、復發性濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、小型淋巴球性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤及結外邊緣區淋巴瘤。

**【0280】** 實施例189. 如實施例156至184中任一項之方法，其中癌症係選自由以下組成之群：上皮腫瘤(例如癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、鱗狀上皮內贅瘤形成)、腺腫瘤(例如腺癌、腺瘤、腺肌瘤)、間葉細胞或軟組織腫瘤(例如肉瘤、橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤、皮膚纖維肉瘤、神經纖維肉瘤、纖維組織細胞瘤、血管肉瘤、血管黏液瘤、平滑肌瘤、軟骨瘤、軟骨肉瘤、軟組織肺泡狀肉瘤、上皮狀血管內皮瘤、施皮茨腫瘤、滑膜肉瘤)及淋巴瘤。

**【0281】** 實施例190. 如實施例156至184中任一項之方法，其中癌症為組織或器官中或由組織或器官產生之實體腫瘤，該組織或器官係選自由以下組成之群：骨骼(例如牙釉質瘤、動脈瘤樣骨囊腫、血管肉瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、軟骨肉瘤、脊索瘤、去分化軟骨肉瘤、內生軟骨瘤、上皮狀血管內皮瘤、骨骼纖維性結構不良、骨骼巨細胞腫瘤、血管瘤及相關病灶、骨母細胞瘤、骨軟骨瘤、骨肉瘤、骨樣骨瘤、骨瘤、骨膜軟骨瘤、硬纖維瘤、尤文氏肉瘤)；嘴唇及口腔(例如牙源性成釉細胞瘤、口腔黏膜白斑病、口腔鱗狀細胞癌、原發性口腔黏膜黑素

瘤)；唾液腺(例如多形性唾液腺腺瘤、唾液腺腺樣囊性癌、唾液腺黏液表皮樣癌、唾液腺沃辛氏腫瘤)；食道(例如巴雷斯特氏食道症、發育不良及腺癌)；胃腸道，包括胃(例如胃腺癌、原發性胃淋巴瘤、胃腸道基質腫瘤(GIST)、轉移性沈積物、胃類癌、胃肉瘤、神經內分泌癌、胃原發性鱗狀細胞癌、胃腺棘皮癌)、腸道及平滑肌(例如靜脈內平滑肌瘤病)、結腸(例如結直腸腺癌)、直腸、肛門；胰臟(例如漿液性贅瘤，包括微囊腫或巨囊腫漿液性囊腺瘤、實體漿液性囊腺瘤、逢希伯-蘭道(VHL)相關漿液性囊性腫瘤、漿液性囊腺癌、黏液性囊性贅瘤(MCN)、管內乳頭狀黏液性贅瘤(IPMN)、管內嗜酸性乳頭狀贅瘤(IOPN)、管內管狀贅瘤、囊性腺泡贅瘤(包括腺泡細胞囊腺瘤)、腺泡細胞囊腺癌、胰腺癌、侵襲性胰管腺癌(包括管狀腺癌)、腺鱗癌、膠體癌、髓性癌、肝樣癌、戒環細胞癌、未分化癌、具有破骨細胞樣巨細胞之未分化癌、腺泡細胞癌、神經內分泌贅瘤、神經內分泌微腺瘤、神經內分泌腫瘤(NET)、神經內分泌癌(NEC)(包括小細胞或大細胞NEC)、胰島素瘤、胃泌素瘤、升糖素瘤、產生血清素之NET、生長抑制素瘤、VIP瘤、實體假乳頭狀贅瘤(SPN)、胰胚細胞瘤)；膽囊(例如膽囊及肝外膽管之癌、肝內膽管癌)；神經內分泌(例如腎上腺皮層癌、類癌、嗜鉻細胞瘤、垂體腺瘤)；甲狀腺(例如退行性(未分化)癌、髓性癌、嗜酸性腫瘤、乳頭狀癌、腺癌)；肝(例如腺瘤、混合型肝細胞及膽管癌、纖維層狀癌、肝母細胞瘤、肝細胞癌、間葉細胞、巢式基質上皮腫瘤、未分化癌、肝細胞癌、肝內膽管癌、膽管囊腺癌、上皮狀血管內皮瘤、血管肉瘤、胚胎肉瘤、橫紋肌肉瘤、孤立性纖維腫瘤、畸胎瘤、卵黃囊瘤、癌肉瘤、橫紋肌樣腫瘤)；腎臟(例如ALK重排腎細胞癌、嫌色細胞腎細胞癌、透明細胞腎細胞癌、透明細胞肉瘤、後腎腺瘤、後腎

腺纖維瘤、黏液性管狀及梭狀細胞癌、腎瘤、腎胚細胞瘤(威爾姆斯腫瘤)、乳頭狀腺瘤、乳頭狀腎細胞癌、腎嗜酸細胞瘤、腎細胞癌、丁二酸去氫酶缺失型腎細胞癌、集合管癌)；乳房(例如侵襲性乳管癌，包括(但不限於)腺泡細胞癌、腺樣囊性癌、頂漿腺癌、篩狀癌、富含肝糖/透明細胞、發炎性癌、富含脂質癌、髓性癌、化生性癌、微乳頭狀癌、黏液性癌、神經內分泌癌、嗜酸細胞癌、乳頭狀癌、皮脂腺癌、分泌性乳癌、管狀癌、小葉癌，包括(但不限於)多形性癌、戒環細胞癌、腹膜(例如間皮瘤、原發性腹膜癌))；雌性性器官組織，包括卵巢(例如絨膜癌、上皮腫瘤、生殖細胞腫瘤、生殖索基質腫瘤)、輸卵管(例如漿液性腺癌、黏液性腺癌、子宮內膜樣腺癌、透明細胞腺癌、移行細胞癌、鱗狀細胞癌、未分化癌、米勒氏腫瘤、腺肉瘤、平滑肌肉瘤、畸胎瘤、生殖細胞腫瘤、絨膜癌、滋養層腫瘤)、子宮(例如子宮頸癌、子宮內膜息肉、子宮內膜增生、上皮內癌(EIC)、子宮內膜癌(例如子宮內膜樣癌、漿液性癌、透明細胞癌、黏液性癌、鱗狀細胞癌、移行性癌、小細胞癌、未分化癌、間葉贅瘤)、平滑肌瘤(例如子宮內膜基質節結、平滑肌肉瘤、子宮內膜基質肉瘤(ESS)、間葉性腫瘤)、混合上皮及間葉性腫瘤(例如腺纖維瘤、癌纖維瘤、腺肉瘤、癌肉瘤(惡性混合中胚層肉瘤-MMMT))、子宮內膜基質腫瘤、子宮內膜惡性米勒氏管混合腫瘤、妊娠期滋養層腫瘤(部分水泡狀胎塊、完全水泡狀胎塊、侵襲性水泡狀胎塊、胎盤位腫瘤))、外陰、陰道；雄性性器官組織，包括前列腺、睪丸(例如生殖細胞腫瘤、精母細胞精原細胞瘤)、陰莖；膀胱(例如鱗狀細胞癌、尿道上皮癌、膀胱尿道上皮癌)；大腦(例如神經膠質瘤(例如星形細胞瘤，包括非浸潤、低級、退行性、神經膠母細胞瘤；寡突神經膠質細胞瘤、室管膜瘤)、腦膜瘤、神經

節神經膠質瘤、許旺細胞瘤(神經鞘瘤)、顱咽管瘤、索脊瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、垂體腫瘤；眼部(例如視網膜細胞瘤、視網膜母細胞瘤、眼部黑色素瘤、後葡萄膜黑色素瘤、虹膜錯構瘤)；頭及頸(例如鼻咽癌、內淋巴囊腫瘤(ELST)、表皮樣癌、喉癌(包括鱗狀細胞癌(SCC))(例如聲門癌、聲門上癌、聲門下癌、跨聲門癌)、原位癌、疣狀贅生物、梭狀細胞及基底樣SCC、未分化癌、喉腺癌、腺樣囊性癌症、神經內分泌癌、喉肉瘤)、頭及頸副神經節瘤(例如頸動脈體、頸鼓室、迷走神經)；胸腺(例如胸腺瘤)；心臟(例如心肌黏液瘤)；肺(例如小細胞癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)，包括鱗狀細胞癌(SCC)、腺癌及大細胞癌、類癌(典型或非典型)、癌肉瘤、肺母細胞瘤、巨細胞癌、梭狀細胞癌、胸膜肺母細胞瘤)；淋巴(例如淋巴瘤，包括霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、埃-巴二氏病毒(EBV)相關淋巴增生性疾病，包括B細胞淋巴瘤及T細胞淋巴瘤(例如伯基特淋巴瘤、大型B細胞淋巴瘤、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤、惰性B細胞淋巴瘤、低級B細胞淋巴瘤、纖維蛋白相關瀰漫性大細胞淋巴瘤；原發性滲出性淋巴瘤；漿母細胞淋巴瘤；結外NK/T細胞淋巴瘤，鼻型；周邊T細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤；濾泡性T細胞淋巴瘤；全身性T細胞淋巴瘤)、肺淋巴管平滑肌增生症)；中樞神經系統(CNS)(例如神經膠質瘤，包括星形膠質細胞腫瘤(例如毛細胞型星形細胞瘤、毛細胞黏液樣星形細胞瘤、室管膜下巨細胞星形細胞瘤、多形態黃星形細胞瘤、瀰漫性星形細胞瘤、原纖維性星形細胞瘤、肥胖型星形膠質細胞瘤、原生質星形細胞瘤、退行性星形細胞瘤、神經膠母細胞瘤(例如巨細胞神經膠母細胞瘤、神經膠質肉瘤、多形性神經膠母細胞瘤)及大腦神經膠質過多)、少突膠質細胞瘤(例如少

突神經膠質瘤、退行性寡樹突神經膠質瘤)、少星形細胞瘤(例如少突星狀膠質細胞瘤、退行性寡突星形細胞瘤)、室管膜腫瘤(例如室管膜下瘤、黏液乳頭型室管膜瘤、室管膜瘤(例如細胞型、乳頭狀型、透明細胞型、伸長細胞型)、退行性室管膜瘤)視神經神經膠質瘤及非神經膠質瘤(例如脈絡叢腫瘤、神經元及混合神經元-神經膠質腫瘤、松果體區腫瘤、胚胎腫瘤、神經管胚細胞瘤、腦膜腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、生殖細胞腫瘤、垂體腺瘤、顱及脊椎旁神經腫瘤、恆星區腫瘤)、神經纖維瘤、腦膜瘤、周邊神經鞘腫瘤、周邊神經母細胞腫瘤(包括(但不限於)神經母細胞瘤、成神經節細胞瘤、細胞節神經瘤)、染色體第19對三體室管膜瘤);神經內分泌組織(例如副神經節系統,包括腎上腺髓質(嗜鉻細胞瘤)及腎上腺外副神經節((腎上腺外)副神經節瘤);皮膚(例如透明細胞汗腺瘤、皮膚良性纖維組織細胞瘤、圓柱瘤、汗腺瘤、黑素瘤(包括皮膚黑素瘤、黏膜黑素瘤)、毛母質瘤、施皮茨腫瘤);及軟組織(例如侵襲性血管黏液瘤、肺泡橫紋肌肉瘤、軟組織肺泡狀肉瘤、血管纖維瘤、血管瘤樣纖維組織細胞瘤、滑膜肉瘤、兩相滑膜肉瘤、透明細胞肉瘤、隆凸性皮膚纖維肉瘤、韌帶樣型纖維瘤、小型圓形細胞腫瘤、促結締組織增生性小型圓形細胞腫瘤、彈力纖維瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤、尤文氏腫瘤/原始神經外胚層瘤(PNET)、骨外黏液樣軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、椎旁肉瘤、發炎性肌纖維母細胞瘤、脂胚細胞瘤、脂肪瘤、軟骨狀脂肪瘤、脂肪肉瘤/惡性脂肪瘤樣腫瘤、脂肪肉瘤、黏液樣脂肪肉瘤、纖維黏液樣肉瘤、淋巴管平滑肌瘤、惡性肌上皮瘤、軟組織惡性黑色素瘤、肌上皮癌、肌上皮瘤、黏液樣發炎性纖維母細胞肉瘤、未分化肉瘤、周皮細胞瘤、橫紋肌肉瘤、非橫紋肌肉瘤軟組織肉瘤(NRSTS)、軟組織平滑肌肉瘤、未分化肉瘤、充分分化

脂肪肉瘤。

【0282】 實施例191. 如實施例156至184中任一項之方法，其中癌症係選自由以下組成之群：黑素瘤、胃癌、三陰性乳癌(TNBC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、直腸腺癌、結腸直腸癌、腎細胞癌、卵巢癌、前列腺癌、口腔鱗狀細胞癌(SCC)、頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)、尿道上皮膀胱癌、神經膠母細胞瘤(GBM)、腦膜瘤、腎上腺癌及子宮內膜癌。

【0283】 實施例192. 如實施例1至146、148至151、153或154中任一項之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物，其係用於治療癌症。

【0284】 實施例193. 用於如實施例192之用途之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物，其中癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液癌症及轉移性病灶。

【0285】 實施例194. 用於如實施例192之用途之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物，其中實體腫瘤係選自由以下組成之群：肉瘤、纖維母細胞瘤、癌及腺癌。

【0286】 實施例195. 用於如實施例192之用途之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物，其中血液癌症係選自由以下組成之群：白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。

【0287】 實施例196. 用於如實施例192至195中任一項之用途之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物，其中癌症係選自由以下組成之群：肺癌、黑素瘤、腎癌、肝癌、骨髓瘤、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、結腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌、肛門癌、胃-食道癌、間皮瘤、鼻咽癌、甲狀腺癌、子宮頸癌、上皮癌、腹膜癌、淋巴增生性疾病、急性淋

巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)、毛細胞白血病、B細胞淋巴瘤、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、經活化之B細胞樣(ABC)瀰漫性大型B細胞淋巴瘤、生發中心B細胞(GCB)瀰漫性大型B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、復發性非霍奇金氏淋巴瘤、難治性非霍奇金氏淋巴瘤、復發性濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、小型淋巴球性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤及結外邊緣區淋巴瘤。

**【0288】** 實施例197. 如實施例192至195中任一項之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物，其中癌症係選自由以下組成之群：黑素瘤、胃癌、三陰性乳癌(TNBC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、直腸腺癌、結腸直腸癌、腎細胞癌、卵巢癌、前列腺癌、口腔鱗狀細胞癌(SCC)、頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)、尿道上皮膀胱癌、神經膠母細胞瘤(GBM)、腦膜瘤、腎上腺癌及子宮內膜癌。

**【0289】** 實施例198. 一種如實施例1至146、148至151、153或154中任一項之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物之用途，其係用於製備用以治療癌症之藥劑。

**【0290】** 實施例199. 如實施例198之用途，其中癌症係選自由以下組成之群：實體腫瘤、血液癌症及轉移性病灶。

**【0291】** 實施例200. 如實施例199之用途，其中實體腫瘤係選自由以下組成之群：肉瘤、纖維母細胞瘤、癌及腺癌。

**【0292】** 實施例201. 如實施例199之用途，其中血液癌症係選自由以下組成之群：白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。



【0293】 實施例202. 如實施例198至201中任一項之用途，其中癌症係選自由以下組成之群：肺癌、黑素瘤、腎癌、肝癌、骨髓瘤、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、結腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌、肛門癌、胃-食道癌、間皮瘤、鼻咽癌、甲狀腺癌、子宮頸癌、上皮癌、腹膜癌、淋巴增生性疾病、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)、毛細胞白血病、B細胞淋巴瘤、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、經活化之B細胞樣(ABC)瀰漫性大型B細胞淋巴瘤、生發中心B細胞(GCB)瀰漫性大型B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、復發性非霍奇金氏淋巴瘤、難治性非霍奇金氏淋巴瘤、復發性濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、小型淋巴球性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤及結外邊緣區淋巴瘤。

【0294】 實施例203. 如實施例198至201中任一項之用途，其中癌症係選自由以下組成之群：黑素瘤、胃癌、三陰性乳癌(TNBC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、直腸腺癌、結腸直腸癌、腎細胞癌、卵巢癌、前列腺癌、口腔鱗狀細胞癌(SCC)、頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)、尿道上皮膀胱癌、神經膠母細胞瘤(GBM)、腦膜瘤、腎上腺癌及子宮內膜癌。

【0295】 實施例204. 如實施例1至146、148至151、153或154中任一項之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物，其係用於如實施例156至191中任一項之方法中。

【0296】 實施例205. 一種如實施例1至146、148至151、153或154中任一項之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物之用途，其係用於如實施例156至191中任一項之方法中。

**【圖式簡單說明】**

**【0297】** 圖1為曲線之集合，其展示抗CD73抗體(BA013、BA014、BA015或參考抗體(「RA001」))或同型對照抗體與異位表現小鼠、食蟹獼猴或人類CD73 (圖中自左至右)之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞之結合，如藉由流式細胞測量術量測。針對抗體濃度標繪中值螢光強度(MFI)值。

**【0298】** 圖2A-2B為曲線之集合，其展示抗CD73抗體(BA013、BA014、BA015或RA001)或同型對照物(圖2A)或抗CD73抗體BA015或同型對照物(圖2B)對CD73酶促活性之抑制程度。相對於在不存在抗體之情況下觀測到的量，以發光量(以相對光單位(RLU)量測)形式標繪異位表現於Jurkat細胞(圖2A)或CHO細胞(圖2B)表面上之CD73之活性百分比。

**【0299】** 圖3A-3C為曲線及影像之集合，其展示抗CD73抗體之內化及抗體介導之CD73之內化。圖3A展示細胞毒性分析法之結果，該分析法藉由將CD73表現細胞與測試抗體(BA015、RA001或第二參考抗體(「RA002」))、同型對照物或無抗體及與細胞毒性單甲基奧瑞他汀E (monomethyl auristatin E ; MMAE)結合之二級抗體一起培育來量測抗體內化。針對抗體濃度，以CD73表現細胞之存活率形式標繪抗體內化程度(針對未用任何一級或二級抗體處理之對照細胞之存活率(「NT」)標準化)。圖3B展示來自CD73內化分析法之一系列代表性影像，其中在將細胞與染色融合蛋白質之HaloTag® Alexa Fluor™ 488配位體一起培育且用抗CD73或對照抗體處理之後，藉由共焦螢光顯微法偵測表現HaloTag®-CD73融合蛋白質之細胞。圖3C為展示在6小時過程內，在每種條件一小時情況下，自FITC通道(用於偵測HaloTag® Alexa Fluor™ 488)中獲得之

四個影像的細胞內HaloTag<sup>®</sup>-CD73之定量之圖。

【0300】 圖4A-4P為曲線之集合，其展示同位素對照物、RA001、RA002、BA015及人類化抗CD73抗體BA019-BA030與異位表現食蟹獼猴CD73之CHO細胞之結合，如藉由流式細胞測量術量測。針對抗體濃度標繪MFI值以展示結合曲線。

【0301】 圖5A-5P為曲線之集合，其展示同位素對照物、RA001、RA002、BA015及人類化抗CD73抗體BA019-BA030與異位表現人類CD73之CHO細胞之結合，如藉由流式細胞測量術量測。不含任何抗體之陰性對照物，稱為「無抗體」，用於圖5A中之比較。針對抗體濃度標繪MFI值以展示結合曲線。

【0302】 圖6A-6P為曲線之集合，其展示同位素對照物、RA001、RA002、BA015及人類化抗CD73抗體BA019-BA030對CD73酶促活性之抑制程度。相對於在不存在抗體之情況下之量，以發光量(以RLU量測)標繪異位表現於Jurkat細胞表面上之CD73之活性百分比。

【0303】 圖7A-7P為曲線之集合，其展示同位素對照物、RA001、RA002、BA015及人類化抗CD73抗體BA019-BA030對CD73酶促活性之抑制程度。相對於在不存在抗體之情況下之量，以發光量(以RLU量測)標繪固定、重組型CD73之活性百分比。

【0304】 圖8A-8M為曲線之集合，其展示細胞毒性分析法之結果，該分析法藉由將CD73表現細胞與無抗體、同位素對照物、BA015或人類化抗CD73抗體及與MMAE結合之二級抗體一起培育來量測抗體內化。針對抗體濃度，以CD73表現細胞之存活率形式標繪抗體內化程度(針對未用任何一級或二級抗體處理之對照細胞之存活率(「NT」)標準化)。

【0305】 圖9A-9E為曲線之集合，其展示抗CD73抗體(BA012)或抗CD73-TGF $\beta$ 捕獲劑融合蛋白質(BA035)(但無同型對照物(同型抗體對照物及融合蛋白質對照物，其包含此類同型抗體及TGF $\beta$ 捕獲劑)結合CD73及抑制CD73酶促活性之能力。圖9A及9B展示在不存在(圖9A)或存在(圖9B)TGF $\beta$ 1之情況下，BA012或BA035(但無同型對照物)與異位表現小鼠CD73之CHO細胞之結合。以MFI絕對值(圖9A)或在不存在TGF $\beta$ 1之情況下，相對於各測試條件之MFI值的MFI值百分比(圖9B)形式標繪結合程度，如藉由流式細胞測量術量測。圖9C-9E展示在不存在(圖9C及9D)或存在(圖9E)TGF $\beta$ 1之情況下，BA012或BA035 (但無同型對照物)對CD73酶促活性之抑制。相對於在不存在抗體之情況下之量，以發光量(以RLU量測)標繪異位表現於CHO細胞表面上之CD73之活性百分比。

【0306】 圖10A及10B為曲線之集合，其展示BA012或BA035 (但無同型對照物)對TGF $\beta$ 誘導之信號傳導之拮抗。在圖10A中，相對於在不存在抗體之情況下之發光量，以百分比值形式標繪相對發光量，其與HEK293-SMAD報導子細胞中TGF $\beta$ 1誘導之螢光素酶表現相關。在圖10B中，在不存在抗體或TGF $\beta$ 1之情況下，以絕對螢光值減去背景螢光量形式標繪紅色螢光蛋白質(RFP)之表現量，其與A549-波形蛋白-RFP細胞中TGF $\beta$ 1誘導之波形蛋白表現相關。

【0307】 圖11A及11B為曲線之集合，其展示抗CD73抗體(同位素對照物、BA012及包含RA001之可變域及鼠類IgG2a-N297A恆定域之參考抗體，稱為RA001-IgG2a-N297A)對腫瘤生長及轉移之抑制。圖11A展示皮下植入CT26腫瘤細胞且用所指示之抗體處理的每組8-10隻小鼠之平均腫瘤體積計算值。圖11B展示靜脈內植入EMT6腫瘤細胞且用BA012或同

型對照抗體處理的各小鼠之肺中之腫瘤節結之數目。

【0308】 **圖12A及12B**為曲線之集合，其展示BA012、BA035或同型對照物對腫瘤生長之抑制。**圖12A**展示皮下植入TC1腫瘤細胞且用所指示之抗體處理的每組5-7隻小鼠之平均腫瘤體積計算值。**圖12B**展示皮下植入EMT6腫瘤細胞且用所指示之抗體處理的每組8-10隻小鼠之腫瘤體積計算值。

【0309】 **圖13A及13B**為曲線之集合，其展示抗CD73抗體(BA025)、抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉劑融合蛋白質(BA037)、同型對照抗體或同型-TGF $\beta$ 捕捉劑與自人類(**圖13A**)或食蟹獼猴(**圖13B**)之PBMC分離的CD8+ T細胞之結合，如藉由流式細胞測量術量測。針對抗體濃度標繪MFI中位值。

【0310】 **圖14A-14D**為曲線之集合，其展示在生物化學分析法中，抗CD73抗體(BA025)、抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉劑融合蛋白質(BA037)、同型對照抗體或同型-TGF $\beta$ 捕捉劑對重組型人類CD73酶促活性之抑制程度。展示兩個實驗之結果。相對於在不存在抗體之情況下之量，以發光量(以RLU量測)形式標繪固定盤結合之CD73 (**圖14A及14B**)或可溶性CD73 (**圖14C及14D**)之活性。

【0311】 **圖15A-15D**為曲線之集合，其展示在生物化學分析法中，抗CD73抗體(BA025)、抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉劑融合蛋白質(BA037)、同型對照抗體或同型-TGF $\beta$ 捕捉劑對重組型食蟹獼猴CD73酶促活性之抑制程度。展示兩個實驗之結果。相對於在不存在抗體之情況下之量，以發光量(以RLU量測)形式標繪固定盤結合之CD73 (**圖15A及15B**)或可溶性CD73 (**圖15C及15D**)之活性。

【0312】 圖16A及16B為曲線之集合，其展示抗CD73抗體(BA025)、抗CD73-TGFβ捕捉劑融合蛋白質(BA037)、同型對照抗體或同型-TGFβ捕捉劑對CD73酶促活性之抑制程度。相對於在不存在抗體之情況下之量，以發光量(以RLU量測)形式標繪兩個實驗中表現異位於Jurkat細胞表面上之CD73之活性百分比(圖16A及圖16B)。

【0313】 圖17A-17C為曲線之集合，其展示在HEK293 SMAD-螢光素酶報導子分析法中，抗CD73抗體(BA025)、抗CD73-TGFβ捕捉劑融合蛋白質(BA037)、同型對照抗體或同型-TGFβ捕捉劑對TGFβ誘導之信號傳導之拮抗。分別測試各TGFβ同功異型物。相對於在不存在抗體之情況下之量，以發光量(以RLU量測)形式標繪TGFβ誘導之SMAD信號傳導活性(其與HEK293-SMAD-螢光素酶細胞中之螢光素酶活性相關)。

【0314】 圖18A-18I為曲線之集合，其展示在A549-波形蛋白-RFP報導子細胞分析法中，抗CD73抗體(BA025)、抗CD73-TGFβ捕捉劑融合蛋白質(BA037)、同型對照抗體或同型-TGFβ捕捉劑對TGFβ誘導之信號傳導之拮抗。分別測試各TGFβ同功異型物。展示三個實驗之結果。在室溫下進行兩個實驗(圖18A-18C及18D-18F)。在37°C下進行一個實驗(圖18G-18I)。相對於在不存在抗體之情況下之量，以RFP之MFI形式標繪TGFβ誘導之信號傳導活性(其與A549-波形蛋白-RFP細胞中之RFP表現相關)。

【0315】 圖19A-19D為曲線之集合，其展示抗CD73抗體之內化及抗體介導之CD73之內化。曲線展示細胞毒性分析法之結果，該分析法藉由在各種情況下將CD73表現細胞與抗CD73抗體(BA025)、抗CD73-TGFβ捕捉劑融合蛋白質(BA037)、同型對照抗體或無抗體及與細胞毒性

劑DM1結合之二級抗體一起培育來量測抗體內化。藉由細胞死亡來量測抗體內化程度，細胞死亡係由螢光強度(以RLU量測)之損失指示。資料標繪為針對抗體濃度之CD73表現細胞之RLU。展示來自兩個實驗之資料。

【0316】 **圖20A及20B**為曲線之集合，其展示在存在表現CD73之CHO細胞之情況下，在各種情況下，抗CD73抗體(BA025)、抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉劑融合蛋白質(BA037)、同型對照抗體、同型-TGF $\beta$ 捕捉劑及Fc勝任抗CD73活化含有NFAT螢光素酶報導子構築體且表現Fc $\gamma$ RIIA(H131)(**圖20A**)或Jurkat Fc $\gamma$ RIIIA (V158)(**圖20B**)之Jurkat細胞上的Fc $\gamma$ R受體之能力。相對於在不存在抗體之情況下之量，以發光量(以RLU量測)形式標繪Fc $\gamma$ R受體活化。

【0317】 **圖21**為展示BA035對轉移之抑制之圖。該圖展示靜脈內植入EMT6腫瘤細胞且用BA012、BA035或同型對照抗體處理的各小鼠之肺中之腫瘤節結之數目。

【0318】 **圖22**為展示BA012、BA035或同型對照物對腫瘤生長之抑制之圖。該圖展示植入LLC腫瘤細胞且用所指示之抗體處理的每組5-7隻小鼠之平均腫瘤體積計算值。

【0319】 **圖23**為展示BA012、BA035或同型對照物對腫瘤生長之抑制之圖。該圖展示皮下植入Detroit562腫瘤細胞且用所指示之抗體處理的每組8-10隻小鼠之平均腫瘤體積計算值。

【0320】 **圖24A-24D**為曲線之集合，其展示單獨或與抗PD-1抗體或小紅莓組合投與之BA012、BA035或同型對照物對腫瘤生長之抑制。曲線展示皮下植入EMT6腫瘤細胞且用所指示之抗體處理的每組6-9隻小鼠之腫瘤體積計算值。**圖24A**展示來自未接受組合處理之小鼠之資料。**圖24B**

展示來自接受除所指示之抗體以外的抗PD-1之小鼠之資料。圖24C及24D展示來自接受除所指示之抗體以外的小紅莓之小鼠之資料。除已移除同型對照物資料且重新標繪x軸以更好地分離來自不同處理組之資料以外，圖24D中之圖展示與圖24C中之圖相同的資料。

【0321】 圖25為展示BA012、BA035或同型對照物與依託泊昔之組合或單獨的依託泊昔對腫瘤生長之抑制之圖。該圖展示皮下植入CT26腫瘤細胞且用所指示之抗體處理的每組5-8隻小鼠之平均腫瘤體積計算值。

#### 【實施方式】

#### 相關申請案

【0322】 本申請案主張2018年3月9日提交之美國臨時專利申請案第62/640,850號之優先權，其全部揭示內容以引用之方式併入本文中。

#### 對以電子方式提交之序列表之參考

【0323】 ASCII文本檔案(名稱：AGBW-125PC\_SeqList\_ST25.txt)中之以電子方式提交的序列表之內容以全文引用之方式併入本文中。

【0324】 本發明提供一種抗體，其特異性結合於CD73 (例如人類CD73、食蟹獼猴CD73或小鼠CD73)且拮抗CD73功能，例如用於促進AMP轉化成腺苷之酶促活性。亦提供包含此等抗體之醫藥組合物、編碼此等抗體之核酸、用於製造此等抗體之表現載體及宿主細胞以及使用此等抗體治療個體之方法。本文中所揭示之抗體尤其適用於增強針對腫瘤抗原之免疫反應，且因此適用於治療個體中之癌症。本文中所描述之「經分離之抗體」的所有實例另外作為可但不必經分離之抗體涵蓋。本文中所描述之「經分離之聚核苷酸」之所有實例另外作為可但不必經分離之聚核苷酸涵蓋。本文中所描述之「抗體」的所有實例另外作為可但不必經分離之抗



體涵蓋。本文中所描述之「聚核苷酸」的所有實例另外作為可但不必經分離之聚核苷酸涵蓋。

## 5.1 定義

**【0325】** 如本文中所使用，當用於修飾數值或數值範圍時，術語「約」及「大致」指示比該值或範圍高5%至10% (例如高至多5%至10%) 及低5%至10% (例如低至多5%至10%)之偏差保持在所敘述之值或範圍的預期含義內。

**【0326】** 如本文所使用，術語「CD73」(亦稱為胞外-5'-核苷酸酶、胞外-5'-NT、5'-NT及NT5E)係指人類中由*NT5E*基因編碼之蛋白質。如本文所使用，術語「人類CD73」係指由人類*NT5E*基因(例如野生型人類*NT5E*基因)編碼之CD73蛋白質或此類蛋白質之細胞外域。例示性野生型人類CD73蛋白質係由GenBank™寄存編號NP\_002517.1、NP\_001191742.1、AAH65937及EAW48635提供。關於此定義及本文中其他蛋白質之定義，熟習此項技術者將瞭解，由基因編碼之蛋白質可呈其成熟形式，例如其信號肽被移除。不成熟人類CD73蛋白質之例示性胺基酸序列係以SEQ ID NO:99、100、129及130提供。成熟人類CD73蛋白質之例示性胺基酸序列係以SEQ ID NO:99之胺基酸殘基Trp27-Gln574及SEQ ID NO:100之胺基酸殘基Trp27-Gln524提供。成熟人類CD73蛋白質之細胞外域之例示性胺基酸序列係以SEQ ID NO:99之胺基酸殘基Trp27-Lys547及SEQ ID NO:100之Trp27-Lys497提供。

**【0327】** 如本文中所使用，術語「轉型生長因子 $\beta$ 」及「TGF $\beta$ 」係指人類中由*TGFB1*、*TGFB2*及*TGFB3*基因編碼之TGF $\beta$ 家族蛋白質中之任一者。如本文所使用，術語「人類TGF $\beta$ 1」係指由人類*TGFB1*基因(例如

野生型人類*TGFBI*基因)編碼之TGFβ1蛋白質。例示性野生型人類TGFβ1蛋白質係由GenBank™寄存編號NP\_000651.3提供。如本文中所使用，術語「人類TGFβ2」係指由人類*TGFB2*基因(例如野生型人類*TGFB2*基因)編碼之TGFβ2蛋白質。例示性野生型人類TGFβ2蛋白質係由GenBank™寄存編號NP\_001129071.1及NP\_003229.1提供。如本文中所使用，術語「人類TGFβ3」係指由人類*TGFB3*基因(例如野生型人類*TGFB3*基因)編碼之TGFβ3蛋白質。例示性野生型人類TGFβ3蛋白質係由GenBank™寄存編號NP\_003230.1、NP\_001316868.1及NP\_001316867.1提供。

**【0328】** 如本文中所使用，術語「轉型生長因子β受體」及「TGFβ受體」係指人類中由*TGFBR1*、*TGFBR2*及*TGFBR3*基因編碼之TGFβ受體家族蛋白質中之任一者。如本文中所使用，術語「人類TGFβR1」係指由人類*TGFBR1*基因(例如野生型人類*TGFBR1*基因)編碼之TGFβR1蛋白質。例示性野生型人類TGFβR1蛋白質係由GenBank™寄存編號NP\_004603.1、NP\_001124388.1及NP\_001293139.1提供。如本文中所使用，術語「人類TGFβ2」係指由人類*TGFB2*基因(例如野生型人類*TGFB2*基因)編碼之TGFβ2蛋白質。例示性野生型人類TGFβ2蛋白質係由GenBank™寄存編號NP\_001129071.1及NP\_003229.1提供。如本文中所使用，術語「人類TGFβ3」係指由人類*TGFB3*基因(例如野生型人類*TGFB3*基因)編碼之TGFβ3蛋白質。例示性野生型人類TGFβ3蛋白質係由GenBank™寄存編號NP\_003230.1、NP\_001316868.1及NP\_001316867.1提供。

**【0329】** 如本文中所使用，術語「血管內皮生長因子」及「VEGF」係指人類中由*VEGFA*、*VEGFB*、*VEGFC*及*VEGFD*基因編碼之

VEGF家族蛋白質中之任一者。如本文中所使用，術語「人類VEGF-A」係指由人類*VEGFA*基因(例如野生型人類*VEGFA*基因)編碼之VEGF-A蛋白質。例示性野生型人類VEGF-A蛋白質係由GenBank™寄存編號NP\_001020537.2、NP\_001020538.2、NP\_001020539.2、NP\_001020540.2、NP\_001020541.2、NP\_001028928.1、NP\_001165093.1、NP\_001165094.1、NP\_001165095.1、NP\_001165096.1、NP\_001165097.1、NP\_001165098.1、NP\_001165099.1、NP\_001165100.1、NP\_001165101.1、NP\_001191313.1、NP\_001191314.1、NP\_001273973.1、NP\_001303939.1及NP\_003367.4提供。如本文中所使用，術語「人類VEGF-B」係指由人類*VEGFB*基因(例如野生型人類*VEGFB*基因)編碼之VEGF-B蛋白質。例示性野生型人類VEGF-B蛋白質係由GenBank™寄存編號NP\_001230662.1及NP\_003368.1提供。如本文中所使用，術語「人類VEGF-C」係指由人類*VEGFC*基因(例如野生型人類*VEGFC*基因)編碼之VEGF-C蛋白質。例示性野生型人類VEGF-C蛋白質係由GenBank™寄存編號NP\_005420.1提供。如本文中所使用，術語「人類VEGF-D」係指由人類*VEGFD*基因(例如野生型人類*VEGFD*基因)編碼之VEGF-D蛋白質。例示性野生型人類VEGF-D蛋白質係由GenBank™寄存編號NP\_004460.1提供。

**【0330】** 如本文中所使用，術語「血管內皮生長因子受體」及「VEGFR」係指人類中由*FLT1* (亦稱為*VEGFR1*)、*KDR* (亦稱為*VEGFR2*)及*FLT4* (亦稱為*VEGFR3*)基因編碼之VEGF受體家族蛋白質中之任一者。如本文中所使用，術語「人類VEGFR1」係指由人類*FLT1*基因

(例如野生型*FLT1*基因)編碼之VEGFR1蛋白質。例示性野生型人類VEGFR1蛋白質係由GenBank™寄存編號NP\_002010.2、NP\_001153392.1、NP\_001153502.1及NP\_001153503.1提供。如本文中所示，術語「人類VEGFR2」係指由人類*KDR*基因(例如野生型人類*KDR*基因)編碼之VEGFR2蛋白質。例示性野生型人類VEGFR2蛋白質係由GenBank™寄存編號NP\_002244.1提供。如本文中所示，術語「人類VEGFR3」係指由人類*FLT4*基因(例如野生型人類*FLT4*基因)編碼之VEGFR3蛋白質。例示性野生型人類VEGFR3蛋白質係由GenBank™寄存編號NP\_891555.2、NP\_002011.2及NP\_001341918.1提供。

**【0331】** 如本文中所示，術語「抗體」包括全長抗體、全長抗體之抗原結合片段以及包含抗體CDR、VH區及/或VL區之分子。抗體之實例包括(但不限於)單株抗體、以重組方式產生之抗體、單特異性抗體、多特異性抗體(包括雙特異性抗體)、人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、免疫球蛋白、合成抗體、包含兩個重鏈及兩個輕鏈分子之四聚抗體、抗體輕鏈單體、抗體重鏈單體、抗體輕鏈二聚物、抗體重鏈二聚物、抗體輕鏈-抗體重鏈對、胞內抗體、異結合抗體、抗體-藥物結合物、單域抗體、單價抗體、單鏈抗體或單鏈Fv (scFv)、駱駝化抗體、親和抗體、Fab片段、F(ab')<sub>2</sub>片段、二硫鍵連接之Fv (sdFv)、抗個體基因型(抗Id)抗體(包括例如抗抗Id抗體)以及以上中之任一者之抗原結合片段，及包含以上中之任一者之結合物或融合蛋白質。在某些實施例中，本文中所描述之抗體係指多株抗體群體。抗體可為任何類型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY)、任何類別(例如IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、IgG<sub>4</sub>、IgA<sub>1</sub>或IgA<sub>2</sub>)或任何子類別(例如IgG<sub>2a</sub>或IgG<sub>2b</sub>)之免疫球蛋白分子。在某些實施例中，本文中所描

述之抗體為IgG抗體，或其一種類別(例如人類IgG<sub>1</sub>或IgG<sub>4</sub>)或子類別。在特定實施例中，抗體為人類化單株抗體。在另一特定實施例中，抗體為人類單株抗體。在某些實施例中，如本文中所描述，抗體包含全長抗體(例如特異性結合於CD73之全長抗體)或其抗原結合片段，其連接至配位體結合部分，該配位體結合部分特異性結合於除CD73以外的分子(例如特異性結合於TGFβ或VEGF之配位體結合部分，例如包含TGFβ受體或VEGF受體之一或多個胞外域之配位體結合部分)。

【0332】如本文中所使用，術語「VH區」及「VL區」分別係指單個抗體重鏈及輕鏈可變區，包含FR (構架區)1、2、3及4以及CDR (互補決定區)1、2及3(參見Kabat等人, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (NIH出版物第91-3242號, Bethesda), 其以全文引用之方式併入本文中)。

【0333】如本文中所使用，術語「CDR」或「互補決定區」意謂在重鏈及輕鏈多肽兩者之可變區內發現的非相鄰抗原組合位點。此等特定區已由Kabat等人, *J. Biol. Chem.* 252, 6609-6616 (1977)及Kabat等人, *Sequences of protein of immunological interest.* (1991)、Chothia等人, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)及MacCallum等人, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996)描述，其皆以全文引用之方式併入本文中，其中定義包括對照彼此比較時的胺基酸殘基之重疊或子集。在某些實施例中，術語「CDR」為如由MacCallum等人, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996)及Martin A. 「Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains」, *Antibody Engineering*, Kontermann及Dübel編, 第31章, 第422-439頁, Springer-Verlag, Berlin (2001)所定義之CDR。在某些實施例

中，術語「CDR」為如由Kabat等人, J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977)及Kabat等人, Sequences of protein of immunological interest. (1991)所定義之CDR。在某些實施例中，抗體之重鏈CDR及輕鏈CDR係使用不同規約定義。在某些實施例中，重鏈CDR及/或輕鏈CDR係藉由進行抗體之結構分析及鑑別預測將與目標分子(例如人類及/或食蟹獼猴 CD73)之抗原決定基區域接觸之可變區中之殘基來定義。CDRH1、CDRH2及CDRH3表示重鏈CDR，且CDRL1、CDRL2及CDRL3表示輕鏈CDR。

**【0334】** 如本文中所使用，術語「構架(FR)胺基酸殘基」係指抗體可變區之構架區中之胺基酸。如本文中所使用，術語「構架區」或「FR區」包括作為可變區之一部分，但不為CDR之一部分之胺基酸殘基(例如使用CDR之Kabat或MacCallum定義)。

**【0335】** 如本文中所使用，術語「可變區」及「可變域」可互換地使用且在此項技術中具有共性。可變區通常係指抗體之一部分，一般係指輕鏈或重鏈之一部分，通常係指成熟重鏈中胺基端約110至120個胺基酸或110至125個胺基酸以及成熟輕鏈中約90至115個胺基酸，其序列在抗體間廣泛不同且用於特定抗體對其特定抗原之結合及特異性。序列中之可變性集中於稱為互補決定區(CDR)之區域中，而可變域中保守性更高之區稱為構架區(FR)。不希望受任何特定機制或理論約束，咸信輕鏈及重鏈之CDR為引起抗體與抗原之相互作用及特異性之主要原因。在某些實施例中，可變區為人類可變區。在某些實施例中，可變區包含啮齒動物或鼠類CDR及人類構架區(FR)。在特定實施例中，可變區為靈長類動物(例如非人類靈長類動物)可變區。在某些實施例中，可變區包含啮齒類或鼠類

CDR及靈長類動物(例如非人類靈長類動物)構架區(FR)。

【0336】術語「VL」及「VL域」可互換地用於指抗體之輕鏈可變區。

【0337】術語「VH」及「VH域」可互換地用於指抗體之重鏈可變區。

【0338】如本文所用，術語「恆定區」及「恆定域」為可互換的且在此項技術中具有共性。恆定區為抗體部分，例如輕鏈及/或重鏈之羧基末端部分，其不直接涉及抗體與抗原之結合，但其可呈現各種效應子功能，諸如與Fc受體(例如Fc $\gamma$ 受體)之相互相用。與免疫球蛋白可變域相比，免疫球蛋白分子之恆定區通常具有更保守的胺基酸序列。

【0339】如本文中所使用，當在關於抗體使用時，基於恆定域之胺基酸序列，術語「重鏈」可指任何不同類型，例如 $\alpha$  (alpha)、 $\delta$  (delta)、 $\epsilon$  (epsilon)、 $\gamma$  (gamma)及 $\mu$  (mu)，其分別產生抗體之IgA、IgD、IgE、IgG及IgM類別，包括IgG之子類，例如IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>及IgG<sub>4</sub>。

【0340】如本文中所使用，當在關於抗體使用時，基於恆定域之胺基酸序列，術語「輕鏈」可指任何不同類型，例如 $\kappa$  (kappa)或 $\lambda$  (lambda)。輕鏈胺基酸序列為此項技術中所熟知的。在特定實施例中，輕鏈為人類輕鏈。

【0341】如本文中所使用，術語「EU編號系統」係指用於抗體之恆定區的EU編號規約，如Edelman, G.M.等人, Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85 (1969)及Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health and Human Services, 第5版, 1991中所描述，其各自以全文引用之方式併入本文中。

【0342】如本文中所使用，術語「結合部分」係指具有特異性結合於目標分子或複合物之能力之部分。結合部分可包含小分子、肽、經修飾之肽(例如具有非天然胺基酸殘基之肽，及/或裝訂肽(stapled peptide)、多肽、蛋白質、抗體、抗體片段、scFv、含有Fc之多肽、融合抗體、配位體、適體、核酸、其變異體或其任何組合。在某些實施例中，結合部分包含天然蛋白質或其變異體之結構域，其中該天然蛋白質經由該結構域結合於目標分子或複合物。舉例而言，術語「TGFβ結合部分」係指特異性結合於TGFβ家族之一或多種蛋白質(例如TGFβ1、TGFβ2或TGFβ3)之部分，且在某些實施例中可包含TGFβ受體(例如TGFβR1、TGFβR2或TGFβR3)之細胞外域。術語「VEGF結合部分」係指特異性結合於VEGF家族之一或多種蛋白質(例如VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C或VEGF-D)之部分，且在某些實施例中可包含VEGF受體(例如VEGFR1、VEGFR2或VEGFR3)之細胞外域。

【0343】「結合親和力」通常係指分子(例如抗體)之單一結合位點與其結合搭配物(例如抗原)之間的全部非共價相互作用之強度。除非另外指明，否則如本文中所使用，「結合親和力」係指反映結合對(例如抗體與抗原)成員之間1:1相互作用之固有結合親和力。分子X對其搭配物Y之親和力通常可由解離常數( $K_D$ )表示。親和力可以此項技術中已知之多種方式量測及/或表現，包括(但不限於)平衡解離常數( $K_D$ )及平衡締合常數( $K_A$ )。 $K_D$ 由 $k_{off}/k_{on}$ 之商計算，而 $K_A$ 由 $k_{on}/k_{off}$ 之商計算。 $k_{on}$ 係指例如抗體與抗原之締合速率常數，而 $k_{off}$ 係指例如抗體與抗原之解離速率常數。 $k_{on}$ 及 $k_{off}$ 可藉由一般熟習此項技術者已知之技術，諸如BIAcore<sup>®</sup>或KinExA測定。如本文中所使用，「較低親和力」係指較大 $K_D$ 。



【0344】如本文中所使用，術語「最大結合」係指在表面電漿子共振結合分析法(例如本文中之章節6.5.2中所描述之表面電漿子共振結合分析法)中所觀測到的既定濃度之抗原(例如CD73蛋白質)與抗體(例如抗CD73抗體)之結合之最大信號(以共振單位(RU)表示)。

【0345】如本文在結合親和力之情形下所使用，若測試抗體對第一抗原之結合親和力相對於測試抗體對第二抗原之結合親和力降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%，例如在既定實驗中，或使用來自多個實驗之平均值，如藉由例如本文中所揭示之結合親和力分析法評估，則測試抗體對第一抗原之結合親和力相對於測試抗體對第二抗原之結合親和力「顯著降低」。如本文在最大結合之情形下所使用，若測試抗體與第一抗原之間的最大結合相對於測試抗體與第二抗原之間的最大結合降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%，例如在既定實驗中，或使用來自多個實驗之平均值，如藉由例如本文中所揭示之結合分析法評估，則測試抗體與第一抗原之間的結合相對於測試抗體與第二抗原之間的最大結合「顯著降低」。

【0346】如本文中所使用，在抗體之情形下，術語「特異性結合」、「特異性識別」、「免疫特異性結合」及「免疫特異性識別」為類似術語且係指分子結合於抗原(例如抗原決定基或免疫複合物)，如此類結合由熟習此項技術者所理解。舉例而言，如藉由例如免疫分析法、BIAcore<sup>®</sup>、KinExA 3000儀器(Sapidyne Instruments, Boise, ID)或此項技術中已知之其他分析法所測定，特異性結合於抗原之分子通常可以較低親和力結合於其他肽或多肽。在特定實施例中，特異性結合於抗原之分子結合於該抗原之 $K_A$ 的對數(例如以10為係數之對數)為該分子非特異性結合

於另一種抗原時之 $K_A$ 的對數的至少2、2.5、3、4或更多倍。熟習此項技術者將瞭解，如本文中所描述之抗體可特異性結合於超過一種抗原(例如經由抗體分子之不同區域)。舉例而言，如本文中所描述之抗體可特異性結合於CD73及TGF $\beta$ 或特異性結合於CD73及VEGF。

**【0347】** 如本文中所使用，術語「免疫球蛋白鏈」係指抗體之多肽，其包含抗體VH或VL，或其抗原結合片段。免疫球蛋白鏈可包含例如VH、VL、全長抗體重鏈、全長抗體輕鏈或前述中之任一者之抗原結合片段。

**【0348】** 如本文中所使用，術語「連接至」係指兩個分子或部分之間的共價或非共價結合。熟習此項技術者將瞭解，當第一分子或部分連接至第二分子或部分時，該連接無需為直接的，而可經由介入分子或部分進行。舉例而言，當全長抗體之重鏈可變區連接至配位體結合部分時，配位體結合部分可結合(例如經由肽鍵)全長抗體之恆定區(例如重鏈恆定區)，而非直接結合於重鏈可變區。

**【0349】** 在另一特定實施例中，特異性結合於抗原之分子在類似結合條件下不與其他蛋白質交叉反應。在另一特定實施例中，特異性結合於CD73之分子不與其他非CD73蛋白質交叉反應。在特定實施例中，本發明提供與另一種不相關抗原相比，以較高親和力結合於CD73(例如人類CD73)之抗體。在某些實施例中，本發明提供與另一種不相關抗原相比，以20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高的親和力結合於CD73(例如人類CD73)之抗體，如藉由例如放射免疫分析法、表面電漿子共振或動力排除分析法所量測。在特定實施例中，本文中所描述之抗CD73抗體與不

相關、非CD73蛋白質之結合程度小於抗體與CD73蛋白質之結合之10%、15%或20%，如藉由例如放射免疫分析法所量測。

**【0350】** 如本文中所使用，「抗原決定基」為此項技術中之術語且係指抗原中抗體可特異性結合之局部區域。抗原決定基可為例如多肽之相鄰胺基酸(線性或相鄰抗原決定基)，或抗原決定基可例如由一或多個多肽之兩個或更多個非相鄰區域聚集在一起得到(構形、非線性、非連續或非相鄰抗原決定基)。在某些實施例中，抗體結合之抗原決定基可藉由例如以下來測定：NMR光譜法、X射線繞射晶體學研究、ELISA分析法、氫/氘交換與質譜(例如液相層析電噴質譜分析)聯合、基於陣列之寡肽掃描分析法(例如使用CLIPS(肽與骨架之化學鍵)約束肽以定位非連續或構形抗原決定基)及/或突變誘發定位(例如定點突變誘發定位)。對於X射線晶體學，結晶可使用此項技術中已知之任何方法來實現(例如Giegé R等人, (1994) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 50(第4部分): 339-350 ; McPherson A (1990) *Eur J Biochem* 189: 1-23 ; Chayen NE (1997) *Structure* 5: 1269-1274 ; McPherson A (1976) *J Biol Chem* 251: 6300-6303，其各自以全文引用之方式併入本文中)。抗體:抗原晶體可使用熟知X射線繞射技術來研究，且可使用電腦軟體來優化，諸如X-PLOR (Yale University, 1992, 由Molecular Simulations, Inc.分銷；參見例如Meth *Enzymol* (1985) 第114及115卷, Wyckoff HW等人編；U.S. 2004/0014194)及BUSTER(Bricogne G (1993) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 49(第1部分): 37-60 ; Bricogne G (1997) *Meth Enzymol* 276A: 361-423, Carter CW編；Roversi P等人, (2000) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 56(第10部分): 1316-1323)，其各自以全文引用之方式併

入本文中。突變誘發定位研究可使用熟習此項技術者已知之任何方法來實現。關於突變誘發技術之描述，包括丙胺酸掃描突變誘發技術，參見例如 Champe M等人, (1995) J Biol Chem 270: 1388-1394及Cunningham BC & Wells JA (1989) Science 244: 1081-1085，其各自以全文引用之方式併入本文中。CLIPS (肽與骨架之化學鍵)為以結構上受約束之組態呈遞一或多個肽以表現為複雜蛋白域之功能模擬物的技術。參見例如美國公開案第 US 2008/0139407 A1號及第US 2007/099240 A1號，以及美國專利案第 7,972,993號，其各自以全文引用之方式併入本文中。在特定實施例中，抗體之抗原決定基係使用丙胺酸掃描突變誘發研究來測定。在特定實施例中，抗體之抗原決定基係使用氫/氘交換與質譜聯合來測定。在特定實施例中，抗體之抗原決定基係使用來自Pepsan Therapeutics之CLIPS抗原決定基定位技術來測定。在特定實施例中，抗體之抗原決定基係藉由蛋白質突變誘發來測定，例如藉由產生抗原中直系同源物之部分來自另一種物種的抗原交換突變體，且隨後測試該交換突變體中抗體結合之損失(例如，如本文中所描述，藉由基於FACS之細胞結合分析法)來測定。

**【0351】** 如本文中所使用，術語「位於人類CD73之區域內之抗原決定基」係指包含指定區域之胺基酸殘基中之一或多者之抗原決定基。在某些實施例中，抗原決定基包含位於指定區內之每一個胺基酸殘基。在某些實施例中，抗原決定基由位於指定區內之每一個胺基酸殘基組成。在某些實施例中，位於指定區域外之人類CD73之一或多個其他胺基酸殘基與位於指定區域內之抗原決定基一起結合於抗體。

**【0352】** 如本文中所使用，術語「T細胞受體」及「TCR」可互換使用且係指全長雜二聚 $\alpha\beta$ 或 $\gamma\delta$  TCR、全長TCR之抗原結合片段及包含

TCR CDR或可變區之分子。TCR之實例包括(但不限於)全長TCR、全長TCR之抗原結合片段、不具有跨膜及細胞質區之可溶性TCR、含有由可撓性連接子連接之TCR之可變區的單鏈TCR、藉由經工程改造之雙硫鍵連接之TCR鏈、單特異性TCR、多特異性TCR (包括雙特異性TCR)、TCR融合物、人類TCR、人類化TCR、嵌合TCR、以重組方式產生之TCR及合成TCR。該術語涵蓋野生型TCR及經遺傳工程改造之TCR (例如包含嵌合TCR鏈之嵌合TCR, 該嵌合TCR鏈包括來自第一物種之TCR之第一部分, 及來自第二物種之TCR之第二部分)。

**【0353】** 如本文中所使用, 術語「主要組織相容性複合物」及「MHC」可互換使用且係指MHC I類分子及/或MHC II類分子。

**【0354】** 如本文中所使用, 術語「肽-MHC複合物」係指具有結合在MHC之此項技術中公認之肽結合袋中的肽之MHC分子(MHC I類或MHC II類)。

**【0355】** 如本文中所使用, 術語術語「治療 (treat/treating/treatment)」係指本文中所描述之治療性或預防性措施。「治療」方法使用向患有疾病或病症或傾向於患有此類疾病或病症之個體投與抗體以預防、治癒、延遲疾病或病症或復發性疾病或病症、減輕其嚴重程度或改善其一或多種症狀, 或以使個體之存活期延長超出在無此類治療存在下預期之存活期。

**【0356】** 如本文中所使用, 在向個體投與療法之情形下, 術語「有效量」係指達成所需預防或治療作用的療法之量。

**【0357】** 如本文中所使用, 術語「個體」包括任何人類或非人類動物。在一個實施例中, 個體為人類或非人類哺乳動物。在一個實施例中,

個體為人類。

**【0358】** 測定兩個序列(例如，胺基酸序列或核酸序列)之間的一致性百分比可使用數學演算法來實現。用於比較兩個序列之數學演算法之具體非限制性實例為Karlín S及Altschul SF (1990) PNAS 87: 2264-2268之演算法，如在Karlín S及Altschul SF (1993) PNAS 90: 5873-5877中所修改，其各自以全文引用之方式併入本文中。將此類演算法併入Altschul SF等人, (1990) J Mol Biol 215: 403之NBLAST及XBLAST程式中，該文獻以全文引用之方式併入本文中。可用NBLAST核苷酸程式參數集(例如對於評分=100，字長=12)進行BLAST核苷酸搜尋，以獲得與本文中所描述之核酸分子同源的核苷酸序列。可使用XBLAST程式參數集(例如對評分50而言，字長=3)進行BLAST蛋白質搜尋，以獲得與本文中所描述之蛋白質分子同源的胺基酸序列。為了獲得間隙比對以用於比較目的，可如Altschul SF等人, (1997) Nuc Acids Res 25: 3389-3402中所描述利用間隙式BLAST(Gapped BLAST)，該文獻以全文引用之方式併入本文中。或者，PSI BLAST可用於進行迭代搜尋，其偵測分子間之遠距離關係(Id.)。當利用BLAST、間隙式BLAST及PSI Blast程式時，可使用各別程式(例如XBLAST及NBLAST)之默認參數(參見例如，全球資訊網上之國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information ; NCBI)，ncbi.nlm.nih.gov)。用於比較序列之數學演算法的另一個具體非限制性實例為Myers及Miller, 1988, CABIOS 4:11-17之演算法，該文獻以全文引用之方式併入本文中。此類演算法併入ALIGN程式(2.0版)中，該ALIGN程式為GCG序列比對套裝軟體之一部分。當利用ALIGN程式來比較胺基酸序列時，可使用PAM120權重殘基表、間隙長度罰分12及間隙罰分4。

【0359】 兩個序列之間的一致性百分比可在允許有間隔或不允許有間隔的情況下，使用與上文所描述類似的技術來測定。在計算一致性百分比時，典型地僅對精確匹配進行計數。

【0360】 如本文中所使用，術語「脂質奈米粒子」係指平均直徑在約10至約1000奈米之間的一或多個球形奈米粒子，且其包含可溶解親脂性分子之固體脂質核心基質。在某些實施例中，脂質核心係藉由界面活性劑(例如乳化劑)穩定，且可包含三酸甘油酯(例如三硬脂酸甘油酯)、二酸甘油酯(例如巴赫酸甘油酯(glycerol bahenate))、單酸甘油酯(例如丙三醇單硬脂酸酯)、脂肪酸(例如硬脂酸)、類固醇(例如膽固醇)及蠟(例如棕櫚酸十六酯)，包括其組合。脂質奈米粒子描述於例如Petrilli等人, *Curr Pharm Biotechnol.* 15:847-55, 2014；及美國專利案第6,217,912號；第6,881,421號；第7,402,573號；第7,404,969號；第7,550,441號；第7,727,969號；第8,003,621號；第8,691,750號；第8,871,509號；第9,017,726號；第9,173,853號；第9,220,779號；第9,227,917號；及第9,278,130號中，其各自以全文引用之方式併入本文中。

## 5.2 抗CD73抗體

【0361】 在一個態樣中，本發明提供一種抗體，其特異性結合於CD73 (例如人類CD73、食蟹獼猴CD73或小鼠CD73)及拮抗CD73功能。例示性抗體之胺基酸序列闡述於本文中之表1中。

表1. 例示性抗CD73抗體之胺基酸序列

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA010 CDRH1 (Kabat)	NYWMH	1
BA011 CDRH1 (Kabat)	SSWIN	2

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA010 CDRH2 (Kabat)	TIYPRNSDTNYNQKFKG	3
BA011 CDRH2 (Kabat)	RIYPRNGDTNYNGKFKD	4
BA023 CDRH2 (Kabat)	RIYPRAGDTNYAGKFKD	5
BA024 CDRH2 (Kabat)	RIYPRSGDTNYSKFKD	6
BA010 CDRH3 (Kabat)	LLDYSMDY	7
BA010 CDRL1 (Kabat)	RASQDISNYLN	8
BA021 CDRL1 (Kabat)	RASQDISISLN	9
BA010 CDRL2 (Kabat)	YTSRLHS	10
BA010 CDRL3 (Kabat)	QQGNTLPWT	11
BA012 CDRL3 (Kabat)	QQGNTLPLT	12
BA025 CDRH1 (IMGT獨特)	GYAFSSSW	143
BA025 CDRH2 (IMGT獨特)	IYPRAGDT	144
BA025 CDRH3 (IMGT獨特)	ASLLDYSMDY	145
BA025 CDRL1 (IMGT獨特)	QDISNY	146
BA025 CDRL2 (IMGT獨特)	YTS	147
BA025 CDRL3 (IMGT獨特)	QQGNTLPLT	12
BA025 CDRH1 (Chothia)	GYAFSSS	148



説明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA025 CDRH2 (Chothia)	YPRAGD	149
BA025 CDRH3 (Chothia)	LLDYSMDY	7
BA025 CDRL1 (Chothia)	RASQDISNYLN	8
BA025 CDRL2 (Chothia)	YTSRLHS	10
BA025 CDRL3 (Chothia)	QQGNTLPLT	12
BA025 CDRH1 (AHo)	ASGYAFSSSW	150
BA025 CDRH2 (AHo)	IYPRAGDTNYAGKFKDQ	151
BA025 CDRH3 (AHo)	LLDYSMD	152
BA025 CDRL1 (AHo)	ASQDISNY	153
BA025 CDRL2 (AHo)	YTSRLHSGVPSR	154
BA025 CDRL3 (AHo)	GNTLPL	155
BA020 CDRH1 (IMGT獨特)	GYAFSSSW	143
BA020 CDRH2 (IMGT獨特)	IYPRNGDT	156
BA020 CDRH3 (IMGT獨特)	ASLLDYSMDY	145
BA020 CDRL1 (IMGT獨特)	QDISNY	146
BA020 CDRL2 (IMGT獨特)	YTS	147
BA020 CDRL3 (IMGT獨特)	QQGNTLPLT	12

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA020 CDRH1 (Chothia)	GYAFSSS	148
BA020 CDRH2 (Chothia)	YPRNGD	157
BA020 CDRH3 (Chothia)	LLDYSMDY	7
BA020 CDRL1 (Chothia)	RASQDISNYLN	8
BA020 CDRL2 (Chothia)	YTSRLHS	10
BA020 CDRL3 (Chothia)	QQGNTLPLT	12
BA020 CDRH1 (AHo)	ASGYAFSSSW	150
BA020 CDRH2 (AHo)	IYPRNGDTNYNGKFKDQ	158
BA020 CDRH3 (AHo)	LLDYSMD	152
BA020 CDRL1 (AHo)	ASQDISNY	153
BA020 CDRL2 (AHo)	YTSRLHSGVPSR	154
BA020 CDRL3 (AHo)	GNTLPL	155
CDRH1共同序列	X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> WX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> ，其中： X <sub>1</sub> 為S或N； X <sub>2</sub> 為S或Y； X <sub>3</sub> 為I或M；及 X <sub>4</sub> 為N或H	13

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
CDRH2共同序列1	X <sub>1</sub> IYPRX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> DTNYX <sub>4</sub> X <sub>5</sub> KFKX <sub>6</sub> ，其中： X <sub>1</sub> 為R或T； X <sub>2</sub> 為N、A或S； X <sub>3</sub> 為G或S； X <sub>4</sub> 為N、A或S； X <sub>5</sub> 為G或Q；及 X <sub>6</sub> 為D或G	14
CDRH2共同序列2	RIYPRX <sub>1</sub> GDTNYX <sub>2</sub> GKFKD，其中： X <sub>1</sub> 為N、A或S；及 X <sub>2</sub> 為N、A或S	15
CDRL1共同序列	RASQDISX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> LN，其中： X <sub>1</sub> 為N或I；及 X <sub>2</sub> 為Y或S	16
CDRL3共同序列	QQGNTLPXT，其中： X為L或W	17
鼠類V <sub>H</sub> 生殖系序列 muIgHV1S12	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTSYIHW WVKQRPGQGLEWIGYIYPRDGTSTNYNEKFKGKA TLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAR	18
BA010 V <sub>H</sub> (鼠類)	XVQLQQPGTVLARPGASVKMSCKTSGYTFTNYW MHWVKQRPGQGLEWIGTIYPRNSDTNYNPKFKG KAKLTAVTSASTAYMELSSLTNEDESAIYYCASLLD YSMDYWGQGTSVTVSS，其中X為Q或焦麩胺酸	19
BA011 V <sub>H</sub> (鼠類)	XVQLKQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWIN WVNQRPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRA TLTADRSSSTAYLQLSSLTPEDSAVYFCASLLDYS MDYWGQGTSVTVSS，其中X為Q或焦麩胺酸	20
BA012 V <sub>H</sub> (鼠類)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWIN WVNQRPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRA TLTADRSSSTAYLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYS MDYWGQGTSVTVSS，其中X為E或焦麩胺酸	21
人類V <sub>H</sub> 生殖系序列 huIgHV5-51*02	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWT GWVRRMPGKGLEWMGIIYPGDSDFRYSPSFQGG VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	22

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA019 V <sub>H</sub> (人類化)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYPARLLD YSMDYWGQGTLVTVSS，其中X為E或焦麩胺酸	23
BA020 V <sub>H</sub> (人類化)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYPASLLD YSMDYWGQGTLVTVSS，其中X為E或焦麩胺酸	24
BA023 V <sub>H</sub> (人類化)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYPARLLD YSMDYWGQGTLVTVSS，其中X為E或焦麩胺酸	25
BA024 V <sub>H</sub> (人類化)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRSGDTNYSKFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYPARLLD YSMDYWGQGTLVTVSS，其中X為E或焦麩胺酸	26
BA025 V <sub>H</sub> (人類化)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYPASLLD YSMDYWGQGTLVTVSS，其中X為E或焦麩胺酸	27
BA026 V <sub>H</sub> (人類化)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRSGDTNYSKFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYPASLLD YSMDYWGQGTLVTVSS，其中X為E或焦麩胺酸	28
BA031 V <sub>H</sub> (人類化)	XVKLVESGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWIN WVNQMPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDQV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYPASLLDYS MDYWGQGTLVTVSS，其中X為E或焦麩胺酸	29
BA032 V <sub>H</sub> (人類化)	XVKLVESGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWIN WVNQMPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDQV TLSADRSSSTAYLQWSSLKASDTAMYYPASLLDY SMDYWGQGTLVTVSS，其中X為E或焦麩胺酸	30

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
人類化V <sub>H</sub> 共同序列	X <sub>1</sub> VQLVQSGAEVKKPGESLKISCKX <sub>2</sub> SGYAFSSSWI NWVRQMPGKGLEWMGRIYPRX <sub>3</sub> GDTNYX <sub>4</sub> GKFK DQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAX <sub>5</sub> L LDYSMDYWGQGTLVTVSS，其中： X <sub>1</sub> 為E或焦麩胺酸； X <sub>2</sub> 為G或A； X <sub>3</sub> 為N、A或S； X <sub>4</sub> 為N、A或S；及 X <sub>5</sub> 為R或S	31
鼠類V <sub>L</sub> 生殖系序列 muIgKV10-96	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNW YQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP	32
BA010 V <sub>L</sub> (鼠類)	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNW YQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGKLE IK	33
BA011 V <sub>L</sub> (鼠類)	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNW YQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGKLE IK	34
BA012 V <sub>L</sub> (鼠類)	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNW YQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPLTFGAGTKLEL K	35
人類V <sub>L</sub> 生殖系序列 huIgKV1-33*01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQYDNLPP	36
BA019 V <sub>L</sub> (人類化)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPLTFGQGTKVEI K	37
BA021 V <sub>L</sub> (人類化)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISISLNWY QQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDY TFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPLTFGQGTKVEIK	38

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA033 V <sub>L</sub> (人類化)	DIQMTQTSSLSASVGDRVTISCRASQDISISLNWY QQKPGKTPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDY TFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPLTFGQGTKVEIK	39
BA034 V <sub>L</sub> (人類化)	DIQMTQTSSLSASVGDRVTISCRASQDISISLNWY QQKPGKTPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDY TLTISSLQPEDIATYFCQQGNTLPLTFGQGTKVEIK	40
人類化V <sub>L</sub> 共同序列1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> LN WYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DX <sub>3</sub> TFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPLTFGQGTKV EIK，其中： X <sub>1</sub> 為N或I； X <sub>2</sub> 為Y或S；及 X <sub>3</sub> 為F或Y	41
人類化V <sub>L</sub> 共同序列2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> LN WYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DX <sub>3</sub> TFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPLTFGQGTKV EIK，其中： X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> 為NY或IS；及 X <sub>3</sub> 為F或Y	42
小鼠IgG2a重鏈恆定區	AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFP EPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVT VTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKEPRGPTIK PCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIV TCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTH REDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMSGKEFKCKVNN KDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTK KQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKN TEPVLDSGYSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSV VHEGLHNHHTTKSFSRTPGK	43

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
小鼠IgG2a重鏈恆定區(無C端離胺酸)	AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFP EPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVT VTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIK PCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMLSLSPIV TCVVVDVSEDDPDVQISWVFNVEVHTAQTQTH REDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNN KDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTK KQVTLTCMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYKN TEPVLDSGYSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSV VHEGLHNHHTTKSFSRTPG	44
具有N297A突變之 小鼠IgG2a重鏈恆定區	AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFP EPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVT VTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIK PCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMLSLSPIV TCVVVDVSEDDPDVQISWVFNVEVHTAQTQTH REDYASTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNN KDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTK KQVTLTCMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYKN TEPVLDSGYSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSV VHEGLHNHHTTKSFSRTPGK	45
具有N297A突變之 小鼠IgG2a重鏈恆定區(無C端離胺酸)	AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFP EPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVT VTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIK PCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMLSLSPIV TCVVVDVSEDDPDVQISWVFNVEVHTAQTQTH REDYASTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNN KDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTK KQVTLTCMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYKN TEPVLDSGYSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSV VHEGLHNHHTTKSFSRTPG	46

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
人類IgG <sub>1</sub> 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	47
人類IgG <sub>1</sub> 重鏈恆定區 (無C端離胺酸)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	48
具有N297A突變之 人類IgG <sub>1</sub> 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	49



說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
具有N297A突變之 人類IgG <sub>1</sub> 重鏈恆定區 (無C端離胺酸)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	50
人類IgG <sub>2</sub> 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSNFGTQTYTCNVDPHKPSNTKVDKTVERKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP MLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	51
人類IgG <sub>2</sub> 重鏈恆定區 (無C端離胺酸)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSNFGTQTYTCNVDPHKPSNTKVDKTVERKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP MLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG	52

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
人類IgG <sub>1</sub> A330S-P331S/G <sub>2</sub> 雜交重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	53
人類IgG <sub>1</sub> A330S-P331S/G <sub>2</sub> 雜交重鏈恆定區(無C端離胺酸)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG	54
人類IgG <sub>1</sub> N297A/G <sub>2</sub> 雜交重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	55

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
人類IgG <sub>1</sub> N297A/G <sub>2</sub> 雜交重鏈恆定區(無C端離胺酸)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG	56
具有S228P突變之人類IgG <sub>4</sub> 重鏈恆定區	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLGLGK	57
具有S228P突變之人類IgG <sub>4</sub> 重鏈恆定區(無C端離胺酸)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLGLG	58

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA012全長鼠類重鏈 (鼠類IgG2a主鏈，具有N297A突變)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWIN WVNQRPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRA TLTADRSSSTAYLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYS MDYWGQGTSTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTT GSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPAS STKVDDKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIF PPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWF VNNVEVHTAQTQTHREDYASTLRVVSALPIQHGD WMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAP QVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDMPEDIYVE WTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVE KKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK ，其中X為E或焦麩胺酸	63
BA012全長鼠類重鏈 (鼠類IgG2a主鏈，具有N297A突變且無C端離胺酸)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWIN WVNQRPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRA TLTADRSSSTAYLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYS MDYWGQGTSTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTT GSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPAS STKVDDKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIF PPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWF VNNVEVHTAQTQTHREDYASTLRVVSALPIQHGD WMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAP QVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDMPEDIYVE WTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVE KKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG ，其中X為E或焦麩胺酸	64

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA013全長嵌合重鏈 (鼠類可變域+人類 IgG <sub>1</sub> 恆定域，具有 N297A突變)	XVQLQQPGTVLARPGASVKMSCKTSGYTFTNYW MHWVKQRPGQGLEWIGTIYPRNSDTNYNQKFKG KAKLTAVTSASTAYMELSSLTNEDSAIYYCASLLD YSM DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK，其中X為Q或焦麩胺酸	65
BA013全長嵌合重鏈 (鼠類可變域+人類 IgG <sub>1</sub> 恆定域，具有 N297A突變且無C端 離胺酸)	XVQLQQPGTVLARPGASVKMSCKTSGYTFTNYW MHWVKQRPGQGLEWIGTIYPRNSDTNYNQKFKG KAKLTAVTSASTAYMELSSLTNEDSAIYYCASLLD YSM DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG，其中X為Q或焦麩胺酸	66

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA014全長嵌合重鏈 (鼠類可變域+人類 IgG <sub>1</sub> 恆定域，具有 N297A突變)	XVQLKQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWIN WVNQRPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRA TLTADRSSSTAYLQLSSLTPEDSAVYFCASLLDYS MDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK，其中X為Q或焦麩胺酸	67
BA014全長嵌合重鏈 (鼠類可變域+人類 IgG <sub>1</sub> 恆定域，具有 N297A突變且無C端 離胺酸)	XVQLKQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWIN WVNQRPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRA TLTADRSSSTAYLQLSSLTPEDSAVYFCASLLDYS MDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G，其中X為Q或焦麩胺酸	68

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA015全長嵌合重鏈 (鼠類可變域+人類 IgG <sub>1</sub> 恆定域，具有 N297A突變)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWIN WVNQRPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRA TLTADRSSSTAYLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYS MDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK，其中X為E或焦麩胺酸	69
BA015全長嵌合重鏈 (鼠類可變域+人類 IgG <sub>1</sub> 恆定域，具有 N297A突變且無C端 離胺酸)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWIN WVNQRPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRA TLTADRSSSTAYLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYS MDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G，其中X為E或焦麩胺酸	70

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA016全長嵌合重鏈 (鼠類可變區+人類 IgG <sub>2</sub> 恆定區)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWIN WVNQRPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRA TLTADRSSSTAYLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYS MDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPS NTKVDKTVERKCCVECPCAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK，其 中X為E或焦麩胺酸	71
BA016全長嵌合重鏈 (鼠類可變區+人類 IgG <sub>2</sub> 恆定區且無C端 離胺酸)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWIN WVNQRPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRA TLTADRSSSTAYLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYS MDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPS NTKVDKTVERKCCVECPCAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG，其中 X為E或焦麩胺酸	72



說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA017全長嵌合重鏈 (鼠類可變區+人類 IgG <sub>1</sub> -A330S- P331S/IgG <sub>2</sub> 雜交恆定 區)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWIN WVNQRPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRA TLTADRSSSTAYLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYS MDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPS NTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK，其 中X為E或焦麩胺酸	73
BA017全長嵌合重鏈 (鼠類可變區+人類 IgG <sub>1</sub> -A330S- P331S/IgG <sub>2</sub> 雜交恆定 區且無C端離胺酸)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWIN WVNQRPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRA TLTADRSSSTAYLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYS MDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPS NTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG，其中 X為E或焦麩胺酸	74

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA018全長嵌合重鏈 (鼠類可變區+人類 IgG <sub>1</sub> -N297A/IgG <sub>2</sub> 雜 交恆定區)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWIN WVNQRPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRA TLTADRSSSTAYLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYS MDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPS NTKVDKTVERKSCVECPCAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK，其 中X為E或焦麩胺酸	75
BA018全長嵌合重鏈 (鼠類可變區+人類 IgG <sub>1</sub> -N297A/IgG <sub>2</sub> 雜 交恆定區且無C端離 胺酸)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWIN WVNQRPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRA TLTADRSSSTAYLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYS MDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPS NTKVDKTVERKSCVECPCAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG，其中 X為E或焦麩胺酸	76

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA019全長人類化重鏈(人類IgG <sub>1</sub> 主鏈，具有N297A突變)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARLLD YSMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK，其中X為E或焦麩胺酸	77
BA019全長人類化重鏈(人類IgG <sub>1</sub> 主鏈，具有N297A突變且無C端離胺酸)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARLLD YSMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG，其中X為E或焦麩胺酸	78

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA020全長人類化重鏈(人類IgG <sub>1</sub> 主鏈，具有N297A突變)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCASLLD YSMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK，其中X為E或焦麩胺酸	79
BA020全長人類化重鏈(人類IgG <sub>1</sub> 主鏈，具有N297A突變且無C端離胺酸)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCASLLD YSMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG，其中X為E或焦麩胺酸	80

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA023全長人類化重鏈(人類IgG <sub>1</sub> 主鏈，具有N297A突變)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARLLD YSMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK，其中X為E或焦麩胺酸	81
BA023全長人類化重鏈(人類IgG <sub>1</sub> 主鏈，具有N297A突變且無C端離胺酸)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARLLD YSMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG，其中X為E或焦麩胺酸	82

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA024全長人類化重鏈(人類IgG <sub>1</sub> 主鏈，具有N297A突變)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRSGDTNYSKFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARLLD YSMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK，其中X為E或焦麩胺酸	83
BA024全長人類化重鏈(人類IgG <sub>1</sub> 主鏈，具有N297A突變且無C端離胺酸)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRSGDTNYSKFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARLLD YSMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG，其中X為E或焦麩胺酸	84

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA025全長人類化重鏈(人類IgG <sub>1</sub> 主鏈，具有N297A突變)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCASLLD YSMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK，其中X為E或焦麩胺酸	85
BA025全長人類化重鏈(人類IgG <sub>1</sub> 主鏈，具有N297A突變且無C端離胺酸)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCASLLD YSMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG，其中X為E或焦麩胺酸	86

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA026全長人類化重鏈(人類IgG <sub>1</sub> 主鏈，具有N297A突變)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRSGDTNYSKGFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCASLLD YSMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK，其中X為E或焦麩胺酸	87
BA026全長人類化重鏈(人類IgG <sub>1</sub> 主鏈，具有N297A突變且無C端離胺酸)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWIN WVRQMPGKGLEWMGRIYPRSGDTNYSKGFKDQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCASLLD YSMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG，其中X為E或焦麩胺酸	88
鼠類Igκ輕鏈恆定區	RADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK DINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSM SSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNR NEC	89



說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA012全長輕鏈(鼠類)	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNW YQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPLTFGAGTKLEL KRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYF KDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYS MSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSF NRNEC	92
人類Igκ輕鏈恆定區	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	93
BA013全長輕鏈(嵌合；鼠類可變區+人類Igκ恆定區)	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNW YQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGKLE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYF REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	94
BA014全長輕鏈(嵌合；鼠類可變區+人類Igκ恆定區)	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNW YQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGKLE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYF REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	95
BA015全長輕鏈(嵌合；鼠類可變區+人類Igκ恆定區)	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNW YQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPLTFGAGTKLEL KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYF REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	96

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA019全長輕鏈(人類化)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD FTFTISLQPEDATYYCQQGNTLPLTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	97
BA021全長輕鏈(人類化)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISISLNWY QQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDY TFTISLQPEDATYYCQQGNTLPLTFGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	98

表2. 例示性抗CD73抗體之重鏈CDR序列

抗體	CDRH1 (SEQ ID NO)	CDRH2 (SEQ ID NO)	CDRH3 (SEQ ID NO)
BA010	NYWMH (1)	TIYPRNSDTNYNQKFKG (3)	LLDYSMDY (7)
BA011	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA012	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA013	NYWMH (1)	TIYPRNSDTNYNQKFKG (3)	LLDYSMDY (7)
BA014	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA015	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA016	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA017	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA018	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA019	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA020	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA021	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA022	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA023	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA024	SSWIN (2)	RIYPRSGDTNYSKFKD (6)	LLDYSMDY (7)
BA025	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA026	SSWIN (2)	RIYPRSGDTNYSKFKD (6)	LLDYSMDY (7)

抗體	CDRH1 (SEQ ID NO)	CDRH2 (SEQ ID NO)	CDRH3 (SEQ ID NO)
BA027	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA028	SSWIN (2)	RIYPRSGDTNYSKGKFKD (6)	LLDYSMDY (7)
BA029	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA030	SSWIN (2)	RIYPRSGDTNYSKGKFKD (6)	LLDYSMDY (7)
BA031	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA032	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA033	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA034	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA035	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA036	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA037	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA038	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA039	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA040	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA041	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA042	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA043	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA044	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA045	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA046	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA047	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA048	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)

根據Kabat測定表2中之V<sub>H</sub> CDR。

表3. 例示性抗CD73抗體之輕鏈CDR序列

抗體	CDRL1 (SEQ ID NO)	CDRL2 (SEQ ID NO)	CDRL3 (SEQ ID NO)
BA010	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPWT (11)
BA011	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPWT (11)
BA012	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA013	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPWT (11)
BA014	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPWT (11)
BA015	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA016	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)

抗體	CDRL1 (SEQ ID NO)	CDRL2 (SEQ ID NO)	CDRL3 (SEQ ID NO)
BA017	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA018	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA019	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA020	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA021	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA022	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA023	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA024	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA025	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA026	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA027	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA028	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA029	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA030	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA031	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA032	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA033	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA034	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA035	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA036	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA037	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA038	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA039	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA040	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA041	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA042	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA043	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA044	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA045	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA046	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA047	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA048	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)

根據Kabat測定表3中之V<sub>L</sub> CDR。

表4. 例示性抗CD73抗體之V<sub>H</sub>、V<sub>L</sub>、全長重鏈及全長輕鏈序列\*

抗體	V <sub>H</sub> SEQ ID NO.	全長重鏈SEQ ID NO.	V <sub>L</sub> SEQ ID NO.	全長輕鏈SEQ ID NO.
BA010	19	N/A	33	N/A
BA011	20	N/A	34	N/A
BA012	21	64	35	92
BA013	19	65	33	94
BA014	20	67	34	95
BA015	21	70	35	96
BA016	21	71	35	96
BA017	21	73	35	96
BA018	21	75	35	96
BA019	23	77	37	97
BA020	24	79	37	97
BA021	23	77	38	98
BA022	24	79	38	98
BA023	25	81	37	97
BA024	26	83	37	97
BA025	27	85	37	97
BA026	28	87	37	97
BA027	25	81	38	98
BA028	26	83	38	98
BA029	27	85	38	98
BA030	28	87	38	98
BA031	29	N/A	37	N/A
BA032	30	N/A	37	N/A
BA033	23	N/A	39	N/A
BA034	23	N/A	40	N/A
BA035	21	113	35	92
BA036	24	114	37	97
BA037	27	115	37	97
BA038	21	123	35	92
BA039	24	124	37	128
BA040	27	125	37	128

抗體	V <sub>H</sub> SEQ ID NO.	全長重鏈SEQ ID NO.	V <sub>L</sub> SEQ ID NO.	全長輕鏈SEQ ID NO.
BA041	24	126	37	97
BA042	27	127	37	97
BA043	24	116	37	97
BA044	27	117	37	97
BA045	24	118	37	97
BA046	27	119	37	97
BA047	24	120	37	97
BA048	27	121	37	97

\*在此表中，若包含配位體結合部分之抗CD73抗體之多肽包含全長重鏈，則其稱為全長重鏈。

表5. CD73及家族成員之例示性序列

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
人類CD73同功異型物1 (NCBI參考序列：NP_002517.1)	MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHS RLEQTSSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVL LLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALRYDAMALGN HEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLP YKVLPVGDEVVGVGYTSKETPFILSNPGTNLVFEDEITALQ PEVDKLTNLNVNKIILGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVG GHSNTFLYTGNNPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAY AFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNILLNSSIPEDPSIKADI NKRILKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLIC DAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGT ITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQS TGEFLQVGGIHVVYDLRSRPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYD PLKMDEVYKVILPNFLANGDGFQMIKDELLRHDSGDQDI NVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSLWA VIFVLYQ	99

<p>人類CD73同功異型物2 (NCBI參考序列：NP_001191742.1)</p>	<p>MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHS RLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVL LLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEV AHFMNALRYDAMALGN HEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLP YKVLPVGDEVV GIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQ PEVDKLTNLV NKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVG GHSNTFLY TGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAY AFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNILLNSSIPEDPSIKADI NKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLIC DAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGI HVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYK VILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKM KVIYPAVEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSLWAVIFVLYQ</p>	100
<p>人類CD73同功異型物3 (NCBI參考序列：AAH65937)</p>	<p>MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHS RLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVL LLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEV AHFMNALRYDAMALGN HEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLP YKVLPVGDEVV GIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQ PEVDKLTNLV NKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVG GHSNTFLY TGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAY AFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNILLNSSIPEDPSIKADI NKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLIC DAMINNNLRHADETFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGTI TWNLA AVL PFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQST GEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDP LKMDEVYK VILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSLWAV IFVLYQ</p>	129

<p>人類CD73同功異 型物4 (NCBI參考 序列： EAW48635.1)</p>	<p>MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHS RLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVL LLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEV AHFMNALRYDAMALGN HEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLP YKVLPVGDEVVGVVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQ PEVDKLTNLVVKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVG GHSNTFLYTGNNPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAY AFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNILLNSSIPEDPSIKADI NKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLIC DAMINNNLRHADEMFWNHVSMCILNNGGIRSPIDERNNGI HVVDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYK VILPNFLANGGDFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKM KVIYPAVEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSLWAVIFVLYQ</p>	130
<p>食蟹獼猴CD73變 異體1 (NCBI參考 序列： XP_001086989.1)</p>	<p>MCPRAARAPATLLLA VGALLWSAAGAWELTILHTNDVHS RLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVL LLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEV AHFMNALRYDAMALGN HEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLP YKVLPVGDEVVGVVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQ PEVDKLTNLVVKIIALGHSGFETDKLIAQKVRGVDVVVG GHSNTFLYTGNNPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAY AFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNILLNSSIPEDPSIKADI NKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLIC DAMINNNLRHADEMFWNHVSMCILNNGGIRSPIDERNNGT ITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQS TGEFLQVGGIHVVVDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYD PLKMDEIYK VILPNFLANGGDFQMIKDELLRHDSGDQDIN VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSFCAVI FVLYQ</p>	101



<p>食蟹獼猴CD73變異體2 (NCBI參考序列： EHH53214.1)</p>	<p>MCPRAARAPAKLLLLAVGALLWSAAGAWELTILHTNDVHS RLEQTSSESSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVL LLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHF MNALRYDAMALGN HEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLP YKVLPVGDEVVGVVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQ PEVDKCLKTLNVNKIIALGHSGFETDKLIAQKVRGVDVVVG GHSNTFLYTG NPPSKEVPAGKYPFIVTSD DGRKVPVVQAY AFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHG NPILLNSSIPEDPSIKADI NKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLIC DAMINNNLRHADEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGT ITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQS TGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYD PLKMDEIYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSFCAVI FVLYQ</p>	131
<p>小鼠CD73 (NCBI參考序列： NP_035981.1)</p>	<p>MRPAAAKVPKWLLLALSALLPQWPAASA WELTILHTNDV HSRLEQTSDDSTKCLNASLCVGGVARLFTKVQQIRKEEPN VLFLDAGDQYQGTIWFTVYKGLEVAHF MNILGYDAMALG NHEFDNGVEGLIDPLLRNVKFPILSANIKARGPLAHQISGLF LPSKVLSVGGDEVVGVVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEISAL QPEVDKCLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDIVV GGHSNTFLYTG NPPSKEVPAGKYPFIVTADDGRQVPVVQA YAFGKYLGYLKVEFDDKGNVITSYGNPILLNSSIPEDATIKA DINQWRIKLDNYSTQELGRTIVYLDGSTQTCRFRECNMGN LICDAMINNNLRHPDEMFWNHVSMCIVNGGGIRSPIDEKN NGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRY GQSTGEFLQVGGIHVVYDINRKPNR VVQLEVLCTKCRVP IYEPLMDKVYKVTLP SYLANGGDGFQMIKDELLKHDSGD QDISVVSEYISKMKVVYPAVEGRIKFS AASHYQGSFPLVILS FWAMILILYQ</p>	102

<p>具有His標籤之人類CD73同功異型物1</p>	<p>WELTILHTNDVHSRLEQTSSESSKCVNASRCMGGVARLFT KVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFM NALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKA KGPLASQISGLYLPYKVLVPGDEVVGVVGYTSKETPFLSNP GTNLVFEDEITALQPEVDKLTNLVNVKIIALGHSGFEMDKL IAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTS DDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNILL NSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQS CRFRECNMGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNG GGIRSPIDERNNGTITWENLA AVL PFGGTFDLVQLKGSTLK KAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLRKPGRVVKL DVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIK DELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQ GLEHHHHHHHHHHGGSSGGLPETGGDR</p>	<p>141</p>
<p>具有His標籤之小鼠CD73</p>	<p>WELTILHTNDVHSRLEQTSDDSTKCLNASLCVGGVARLFT KVQQIRKEEPNVFLFDAGDQYQGTIWFTVYKGLEVAHFM NILGYDAMALGNHEFDNGVEGLIDPLLRNVKFPILSANIKA RGPLAHQISGLFLPSKVLSVGGGEVGVVGYTSKETPFLSNPG TNLVFEDEISALQPEVDKLTNLVNVKIIALGHSGFEMDKLIA QKVRGVDIVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTAD DGRQVPVVQAYAFGKYLGYLKVEFDDKGNVITSYGNPILL NSSIPEDATIKADINQWRIKLDNYSTQELGRTIVYLDGSTQT CRFRECNMGNLICDAMINNNLRHPDEMFWNHVSMCIVNG GGIRSPIDEKNNGTITWENLA AVL PFGGTFDLVQLKGSTLK KAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDINRKPWNRVVQL EVLCTKCRVPIYEPLMDKVYKVTLP SYLANGGDGFQMIK DELLKHDSGDQDISVVSEYISKMKVVYPAVEGRIKENLYFQ GLEHHHHHHHHHHGGSSGGLPETGGDR</p>	<p>142</p>

<p>具有His標籤之人類CD73 Y158A突變體</p>	<p>WELTILHTNDVHSRLEQTSSEDSSKCVNASRCMGGVARLFT KVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFM NALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKA KGPLASQISGLALPYKVLVPGDEVVGVGYTSKETPFLSNP GTNLVFEDEITALQPEVDKCLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKL IAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNNPPSKEVPAGKYPFIVTS DDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNILL NSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQS CRFRECNMGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNG GGIRSPIDERNNGTITWENLA AVL PFGGTFDLVQLKGSTLK KAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLRKPGRVVKL DVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIK DELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQ GLEHHHHHHHHHHGGSSGGLPETGGDR</p>	<p>59</p>
<p>具有His標籤之人類CD73 Y161A突變體</p>	<p>WELTILHTNDVHSRLEQTSSEDSSKCVNASRCMGGVARLFT KVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFM NALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKA KGPLASQISGLYLPAKVLVPGDEVVGVGYTSKETPFLSNP GTNLVFEDEITALQPEVDKCLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKL IAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNNPPSKEVPAGKYPFIVTS DDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNILL NSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQS CRFRECNMGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNG GGIRSPIDERNNGTITWENLA AVL PFGGTFDLVQLKGSTLK KAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLRKPGRVVKL DVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIK DELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQ GLEHHHHHHHHHHGGSSGGLPETGGDR</p>	<p>60</p>

<p>具有His標籤之人類CD73 P165A突變體</p>	<p>WELTILHTNDVHSRLEQTSSEDSSKCVNASRCMGGVARLFT KVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFM NALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKA KGPLASQISGLYLPYKVLAVGDEVVVGIVGYTSKETPFSLNP GTNLVFEDEITALQPEVDKCLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKL IAQKVRGVDVVVGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTS DDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNILL NSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQS CRFRECNMGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNG GGIRSPIDERNNGTITWENLA AVL PFGGTFDLVQLKGSTLK KAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLRKPGRVVKL DVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIK DELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQ GLEHHHHHHHHHHGGSSGGLPETGGDR</p>	<p>139</p>
<p>具有His標籤之人類CD73 D168A突變體</p>	<p>WELTILHTNDVHSRLEQTSSEDSSKCVNASRCMGGVARLFT KVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFM NALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKA KGPLASQISGLYLPYKVLVPGAEEVVGIVGYTSKETPFSLNP GTNLVFEDEITALQPEVDKCLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKL IAQKVRGVDVVVGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTS DDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNILL NSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQS CRFRECNMGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNG GGIRSPIDERNNGTITWENLA AVL PFGGTFDLVQLKGSTLK KAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLRKPGRVVKL DVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIK DELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQ GLEHHHHHHHHHHGGSSGGLPETGGDR</p>	<p>140</p>

<p>具有His標籤之人類CD73 T198A突變體</p>	<p>WELTILHTNDVHSRLEQTSSESSKCVNASRCMGGVARLFT KVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFM NALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKA KGPLASQISGLYLPYKVLVPGDEVVGVVGYTSKETPFLSNP GTNLVFEDEIAALQPEVDKCLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKL IAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTS DDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNILL NSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQS CRFRECNMGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNG GGIRSPIDERNNGTITWENLA AVL PFGGTFDLVQLKGSTLK KAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLRKPGRVVKL DVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDFQMIK DELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQ GLEHHHHHHHHHHGGSSGGLPETGGDR</p>	<p>61</p>
<p>具有His標籤之人類CD73 K274A突變體</p>	<p>WELTILHTNDVHSRLEQTSSESSKCVNASRCMGGVARLFT KVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFM NALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKA KGPLASQISGLYLPYKVLVPGDEVVGVVGYTSKETPFLSNP GTNLVFEDEITALQPEVDKCLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKL IAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTS DDGRAVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNILL NSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQS CRFRECNMGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNG GGIRSPIDERNNGTITWENLA AVL PFGGTFDLVQLKGSTLK KAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLRKPGRVVKL DVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDFQMIK DELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQ GLEHHHHHHHHHHGGSSGGLPETGGDR</p>	<p>62</p>

<p>具有His標籤之人類CD73 S269A突變體</p>	<p>WELTILHTNDVHSRLEQTSSEDSSKCVNASRCMGGVARLFT KVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFM NALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKA KGPLASQISGLYLPYKVLVPGDEVVGVVGYTSKETPFLSNP GTNLVFEDEITALQPEVDKCLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKL IAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVT ADDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNIL LNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQ SCRFRECNMGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILN GGGIRSPIDERNNGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTL KKA FEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVK LDVLC TKCRVPSYDPLKMDEVYK VILPNFLANGGDGFQMI KDELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYF QGLEHHHHHHHHHHGGSGGLPETGGDR</p>	<p>132</p>
<p>具有His標籤之人類CD73 Y158A、Y161A、P165A、D168A突變體</p>	<p>WELTILHTNDVHSRLEQTSSEDSSKCVNASRCMGGVARLFT KVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFM NALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKA KGPLASQISGLALPAKVLAVGAEVVGVVGYTSKETPFLSNP GTNLVFEDEITALQPEVDKCLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKL IAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTS DDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNILL NSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQS CRFRECNMGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNG GGGIRSPIDERNNGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLK KAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKL DVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYK VILPNFLANGGDGFQMIK DELRLHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQ GLEHHHHHHHHHHGGSGGLPETGGDR</p>	<p>133</p>

<p>具有His標籤之人類CD73 Y158F、Y161S、P165S、D168G突變體</p>	<p>WELTILHTNDVHSRLEQTSSEDSSKCVNASRCMGGVARLFT KVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFM NALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKPILSANIKA KGPLASQISGLFLPSKVLSVGGGEVVGIVGYTSKETPFLSNPG TNLVFEDEITALQPEVDKCLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLI AQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNNPPSKEVPAGKYPFIVTS DDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNPILL NSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQS CRFRECNMGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNG GGIRSPIDERNNGTITWENLA AVL PFGGTFDLVQLKGSTLK KAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLRKPGRVVKL DVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIK DELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQ GLEHHHHHHHHHHGGSSGGLPETGGDR</p>	<p>134</p>
<p>具有His標籤之人類CD73 S152H、Y158F、Y161S突變體</p>	<p>WELTILHTNDVHSRLEQTSSEDSSKCVNASRCMGGVARLFT KVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFM NALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKPILSANIKA KGPLAHQISGLFLPSKVLVPGDEVVGIVGYTSKETPFLSNP GTNLVFEDEITALQPEVDKCLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKL IAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNNPPSKEVPAGKYPFIVTS DDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNPILL NSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQS CRFRECNMGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNG GGIRSPIDERNNGTITWENLA AVL PFGGTFDLVQLKGSTLK KAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLRKPGRVVKL DVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIK DELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQ GLEHHHHHHHHHHGGSSGGLPETGGDR</p>	<p>135</p>

<p>具有His標籤之人類CD73 P165S、D168G突變體</p>	<p>WELTILHTNDVHSRLEQTSSESSKCVNASRCMGGVARLFT KVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFM NALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKPILSANIKA KGPLASQISGLYLPYKVL SVGGEVVGVVGYTSKETPFLSNP GTNLVFEDEITALQPEVDKLLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKL IAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTS DDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGPNPILL NSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQS CRFRECNMGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNG GGIRSPIDERNNGTITWENLA AVL PFGGTFDLVQLKGSTLK KAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVDLSRKPGRVVKL DVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIK DELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQ GLEHHHHHHHHHHGGSSGGLPETGGDR</p>	<p>136</p>
<p>具有His標籤之小鼠CD73 I109A、G111R、H154S、F160Y、S163Y、S167P、G170D、S200T、D298E、K299R突變體</p>	<p>WELTILHTNDVHSRLEQTSDDSTKCLNASLCVGGVARLFT KVQQIRKEEPNVFLFDAGDQYQGTIWFTVYKGLEVAHFM NALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIDPLLRNVKFPILSANIK ARGPLASQISGLYLPYKVL PVGDEVVGVVGYTSKETPFLSN PGTNLVFEDEITALQPEVDKLLKTLNVNKIIALGHSGFEMDK LIAQKVRGVDIVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVT ADDGRQVPVVQAYAFGKYLGYLKVEFDERGNVITSYGNPI LLNSSIPEDATIKADINQWRIKLDNYSTQELGRTIVYLDGST QTCRFRECNMGNLICDAMINNNLRHPDEMFWNHVSMCIV NGGGIRSPIDEKNNGTITWENLA AVL PFGGTFDLVQLKGST LKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVDINRKPWNRVV QLEVLC TKCRVPIYEPLMDKVYKVTLP SYLANGGDGFQM IKDELLKHDSGDQDISVVSEYISKMKVVYPAVEGRIKENLY FQGLEHHHHHHHHHHGGSSGGLPETGGDR</p>	<p>137</p>



具有His標籤之小鼠CD73 S163Y、S167P、G170D突變體	WELTILHTNDVHSRLEQTSDDSTKCLNASLCVGGVARLFT KVQQIRKEEPNVFLFDAGDQYQGTIWFTVYKGLEVAHFM NILGYDAMALGNHEFDNGVEGLIDPLLRNVKFPILSANIKA RGPLAHQISGLFLPYKVLPGDEVVGVVGYTSKETPFLSNP GTNLVFEDEISALQPEVDKLTNLVNVKIIALGHSGFEMDKLI AQKVRGVDIVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTA DDGRQVPVVQAYAFGKYLGYLKVEFDDKGNVITSYGNPIL LNSSIPEDATIKADINQWRIKLDNYSTQELGRTIVYLDGSTQ TCRFRECNMGNLICDAMINNNLRHPDEMFWNHVSMCIVN GGGIRSPIDEKNNGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTL KKAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDINRKPWNRVV QLEVLCTKCRVPIYEPLMDKVYKVTLP SYLANGGDGFQM IKDELLKHDSGDQDISVVSEYISKMKVVYPAVEGRIKENLY FQGLEHHHHHHHHHHGGSGGLPETGGDR	138
-------------------------------------	--	-----

表6. 連接子、配位體結合部分及包含配位體結合部分之抗CD73抗體之例示性序列\*

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
肽連接子1	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG	103
肽連接子2	GGGGSGGGGS	104
肽連接子3	GGGGSGGGGSGGGGS	105
肽連接子4	GGGGSG	106
肽連接子5	GSAGSAAGSGEF	107
肽連接子6	AEAAAKEAAKA	108
來自TGFβ2同功異型物A之TGFβ2細胞外域變異體1	IPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTD NNGAVKFPQLCKFCDFRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQ EVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCI MKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD	109
來自TGFβ2同功異型物A之TGFβ2細胞外域變異體2	TIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVT DNNGAVKFPQLCKFCDFRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKP QEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPK CIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLL VIFQ	110

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
來自TGFβ2同功異型物B之TGFβ2細胞外域變異體3	IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDN QKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDP KLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSCSSDECND NIIFSEEYNTSNPD	111
來自TGFβ2同功異型物B之TGFβ2細胞外域變異體4	TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCD NQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHD PKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSCSSDECN DNIIFSEEYNTSNPDLLLVIQ	112
BA035全長鼠類重鏈	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQR PGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSTAY LQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSSAKT TAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSG SLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAH PASSTKVDKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPI KDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNVEVHTA QTQTHREDYASTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNK DLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTC MVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFM YSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG GGGGSGGGGSGGGGSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFP QLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWR KNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPG ETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD，其中X為E或焦麩 胺酸	113

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA036全長人類化重鏈	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSISTAY LQWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGIPPHVQKSVNNDMIVTD NNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQ EVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCI MKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD，其中 X為E或焦麩胺酸	114
BA037全長人類化重鏈	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSISTAY LQWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGIPPHVQKSVNNDMIVTD NNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQ EVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCI MKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD，其中 X為E或焦麩胺酸	115

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA043全長人類化重鏈	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSISTAY LQWSSLKASDTAMYCYCASLLDYSMDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGGGGGSGIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCD VRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENIT LETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPKGETFFMCS CSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD，其中X為E或焦麩胺酸	116
BA044全長人類化重鏈	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSISTAY LQWSSLKASDTAMYCYCASLLDYSMDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGGGGGSGIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCD VRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENIT LETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPKGETFFMCS CSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD，其中X為E或焦麩胺酸	117

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA045全長人類化重鏈	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSISTAY LQWSSLKASDTAMY YCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGAEAAAKEAAAKAIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFP QLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWR KNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED AASP KCIMKEKKKPG ETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD，其中X為E或焦麩 胺酸	118
BA046全長人類化重鏈	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSISTAY LQWSSLKASDTAMY YCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGAEAAAKEAAAKAIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFP QLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWR KNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED AASP KCIMKEKKKPG ETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD，其中X為E或焦麩 胺酸	119

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA047全長人類化重鏈	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSISTAY LQWSSLKASDTAMY YCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGGSAAGSGEFIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQ LCKFCDFRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRK NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCIMKEKKKPGE TFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD，其中X為E或焦麩胺酸	120
BA048全長人類化重鏈	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSISTAY LQWSSLKASDTAMY YCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGGSAAGSGEFIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQ LCKFCDFRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRK NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCIMKEKKKPGE TFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD，其中X為E或焦麩胺酸	121

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
人類VEGFR1 細胞外域	SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKK FPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGH LYKTNYLTHRQTNT	122
BA038全長重 鏈(鼠類抗體重 鏈+人類 VEGFR1細胞 外域)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQR PGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRA TLADRSSSTAY LQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSSAKT TAPSVYPLAPVCGD TTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSG SLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAH PASSTKVDK KIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPKI KDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFN NVEVHTA QTQTHREDYASTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNK DLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTC MVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFM YSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG GGGGSGGGGSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRV TSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGL LTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNT，其中X為E或焦麩胺酸	123
BA039全長重 鏈1 (人類化可 變區+鼠類恆定 區+人類 VEGFR1細胞 外域)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSISTAY LQWSSLKASDTAMY YCASLLDYSMDYWGQGLTVTVSSAK TTAPSVYPLAPVCGD TTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNS GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVA HPASSTKVDK KIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPP KIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFN NVEVHT AQTQTHREDYASTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNN KDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTC MVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFM YSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG GGGGSGGGGSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRV TSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGL LTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNT，其中X為E或焦麩胺酸	124

說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA040全長重鏈2 (人類化可變區+鼠類恆定區+人類VEGFR1細胞外域)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSISTAY LQWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAK TTAPSVYPLAPVCGD TTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNS GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVA HPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPP KIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFN NVEVHT AQTQTHREDYASTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNN KDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTC MVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFM YSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG GGGGSGGGGSSDTGRPFVEMYSEIPEI IHMTEGRELVIPCRV TSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGL LTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNT，其中X為E或焦麩胺酸	125
BA041全長重鏈(人類化)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSISTAY LQWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGGGGGSGGGGSSDTGRPFVEMYSEIPEI IHMTEGRELVIPC RVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEI GLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNT，其中X為E或焦麩胺酸	126



說明	胺基酸序列	SEQ ID NO
BA042全長重鏈(人類化)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSISTAY LQWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGGGGGSGGGGSSDTGRPFVEMYSEIPEIHHMTEGRELVIPC RVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEI GLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNT，其中X為E或焦麩胺酸	127
BA039全長輕鏈(嵌合；人類化可變區+鼠類恆定區)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYQCQQGNTLPLTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLT SGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQ DSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTTSTSPIVK SFRNEC	128

\*在此表中，若包含配位體結合部分之抗CD73抗體之多肽包含全長重鏈，則其稱為全長重鏈。

【0362】 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含VH域，其包含本文中之表1中所述之VH域之一個、兩個或全部三個CDR。在某些實施例中，抗體包含表1中所述之VH域之CDRH1。在某些實施例中，抗體包含表1中所述之VH域之CDRH2。在某些實施例中，抗體包含表1中所述之VH域之CDRH3。

【0363】 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含VL域，其包含本文中之表1中所揭示之VL域之一個、兩個或全部三個CDR。在某些實施例中，抗體包含表1中所述之VL域之CDRL1。在某些實施例中，抗體包含表1中所述之VL域之CDRL2。在某些實施例中，抗體包含表1中所述之VL域之CDRL3。

【0364】 在某些實施例中，抗體之CDR可根據Kabat等人, *J. Biol. Chem.* 252, 6609-6616 (1977)及Kabat等人, *Sequences of protein of immunological interest* (1991)測定，各自以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，抗體之輕鏈CDR係根據Kabat測定，且抗體之重鏈CDR係根據MacCallum(見上文)測定。在某些實施例中，重鏈CDR及/或輕鏈CDR係藉由進行抗體之結構分析及鑑別可變區中預測與目標分子(例如人類及/或食蟹獼猴CD73)之抗原決定基區域接觸之殘基定義。

【0365】 在某些實施例中，可根據Chothia編號方案測定抗體之CDR，該方案係關於免疫球蛋白結構環之位置(參見例如Chothia C及Lesk AM, (1987), *J Mol Biol* 196: 901-917；Al-Lazikani B等人, (1997) *J Mol Biol* 273: 927-948；Chothia C等人, (1992) *J Mol Biol* 227: 799-817；Tramontano A等人, (1990) *J Mol Biol* 215(1): 175-82；及美國專利第7,709,226號，皆以全文引用之方式併入本文中)。通常，當使用Kabat編號規約時，Chothia CDRH1環存在於重鏈胺基酸26至32、33或34，Chothia CDRH2環存在於重鏈胺基酸52至56，且Chothia CDRH3環存在於重鏈胺基酸95至102，而Chothia CDRL1環存在於輕鏈胺基酸24至34，Chothia CDRL2環存在於輕鏈胺基酸50至56，且Chothia CDRL3環存在

於輕鏈胺基酸89至97。在使用Kabat編號規約編號時，取決於環之長度，Chothia CDRH1環之末端在H32與H34之間變化(此係因為Kabat編號方案將插入置於H35A及H35B；若不存在35A亦不存在35B，則環末端位於32；若僅存在35A，則環末端位於33；若35A及35B皆存在，則環末端位於34)。

【0366】 在某些實施例中，抗體之CDR可根據MacCallum RM等人，(1996) J Mol Biol 262: 732-745測定，該文獻以全文引用之方式併入本文中。亦參見例如Martin A. 「Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains」，*Antibody Engineering*, Kontermann及Dübel編，第31章，第422-439頁，Springer-Verlag, Berlin (2001)，該文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0367】 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含本文中之表1中所揭示之VH之Chothia VH CDR。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含本文中之表1中所揭示之VL之Chothia VL CDR。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含本文中之表1中所揭示之抗體之Chothia VH CDR及Chothia VL CDR。在某些實施例中，特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之抗體包含一或多個CDR，其中Chothia及Kabat CDR具有相同胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供經分離之抗體，其特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)且包含Kabat CDR與Chothia CDR之組合。

【0368】 在某些實施例中，抗體之CDR可根據如Lefranc M-P, (1999) *The Immunologist* 7: 132-136及Lefranc M-P等人, (1999) *Nucleic Acids Res* 27: 209-212中所描述之IMGT編號系統來測定，其各自以全文引用之方式併入本文中。根據IMGT編號方案，CDRH1處於位置26至35處，CDRH2處於位置51至57處，CDRH3處於位置93至102處，CDRL1處於位置27至32處，CDRL2處於位置50至52處，且CDRL3處於位置89至97處。IMGT獨特編號亦可如Lefranc M-P等人, (2009) *Nucleic Acids Res* 37: D1006-D1012及IMGT資料庫中所定義。

【0369】 在某些實施例中，本發明提供一種抗體，其特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)且包含本文中之表1中所揭示之抗體之CDR，如藉由IMGT編號系統所測定，例如Lefranc M-P (1999) 見上文及Lefranc M-P等人, (1999) 見上文或Lefranc M-P等人, (2009) 見上文中所描述。

【0370】 在某些實施例中，抗體之CDR可根據AbM編號方案來測定，其係指AbM高變區，該等AbM高變區表示在Kabat CDR與Chothia結構環之間的折衷，且由Oxford Molecular's AbM抗體模型化軟體(Oxford Molecular Group, Inc.)使用，其以全文引用之方式併入本文中。在特定實施例中，本發明提供一種抗體，其特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)且包含本文中之表1中所揭示之抗體之CDR，如藉由AbM編號方案所測定。

【0371】 在某些實施例中，可根據AHo編號系統(如Honegger及Plückthun, A., *J. Mol. Biol.* 309:657-670 (2001)中所描述，其以全文引用之方式併入本文中)測定抗體之CDR。在某些實施例中，本發明提供一種

抗體，其特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)且包含本文中表1中所揭示之抗體之CDR，如藉由AHo編號方案測定。

**【0372】** 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其中該抗體包含有包含SEQ ID NO:19、20、21、23、24、25、26、27、28、29或30中所述之VH域之CDRH1、CDRH2及CDRH3區域胺基酸序列之重鏈可變區，及包含SEQ ID NO:33、34、35、37、38、39或40中所述之VL域之CDRL1、CDRL2及CDRL3區域胺基酸序列之輕鏈可變區，其中各CDR係根據MacCallum定義、Kabat定義、Chothia定義、IMGT編號系統、CDR之AbM定義、結構分析或其組合來定義，其中結構分析鑑別預測將與CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之抗原決定基區域接觸的可變區中之殘基。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其中該抗體包含有包含VH域之CDRH1、CDRH2及CDRH3區域胺基酸序列之重鏈可變區，及包含VL域之CDRL1、CDRL2及CDRL3區域胺基酸序列之輕鏈可變區，其中VH域及VL域分別包含SEQ ID NO:19及33；20及34；21及35；23及37；24及37；25及37；26及37；27及37；28及37；29及37；30及37；23及38；24及38；25及38；26及38；27及38；28及38；23及39；或23及40中所述之胺基酸序列，且其中各CDR係根據MacCallum定義、Kabat定義、Chothia定義、IMGT編號系統、CDR之AbM定義、結構分析或其組合來定義，其中結構分析鑑別預測將與CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之抗原決定基區域接觸的可變區中之殘基。在某些實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)且

包含藉由Kabat定義來定義之CDR及藉由抗體之結構分析來定義之CDR之組合，其中結構分析鑑別預測將與CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）之抗原決定基區域接觸的可變區中之殘基。

**【0373】** 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）之經分離之抗體，該抗體包含六個存在於本文中所揭示之BA025抗體中之CDR，如由Kabat、IMGT（例如IMGT獨特）、Aho或Chothia抗體編號方案中之一或多者定義。在某些實施例中，抗體包含至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個或至少五個存在於BA025抗體中之CDR。BA025抗體之Kabat、IMGT獨特、Aho及Chothia CDR提供於本文中之表1中。

**【0374】** 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）之經分離之抗體，該抗體包含六個存在於本文中所揭示之BA020抗體中之CDR，如由Kabat、IMGT（例如IMGT獨特）、Aho或Chothia抗體編號方案中之一或多者定義。在某些實施例中，抗體包含至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個或至少五個存在於BA020抗體中之CDR。BA020抗體之Kabat、IMGT獨特、Aho及Chothia CDR提供於本文中之表1中。

**【0375】** 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）之經分離之抗體，該抗體包含：

(a) CDRH1包含胺基酸序列 $X_1X_2WX_3X_4$  (SEQ ID NO:13)，其中

$X_1$ 為S或N；

$X_2$ 為S或Y；

$X_3$ 為I或M；及

X<sub>4</sub>為N或H；

(b) CDRH2包含胺基酸序列X<sub>1</sub>IYPRX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>DTNYX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>KFKX<sub>6</sub> (SEQ ID NO:14)，其中

X<sub>1</sub>為R或T；

X<sub>2</sub>為N、A或S；

X<sub>3</sub>為G或S；

X<sub>4</sub>為N、A或S；

X<sub>5</sub>為G或Q；及

X<sub>6</sub>為D或G；

(c) CDRH3包含胺基酸序列LLDYSMDY (SEQ ID NO:7)；

(d) CDRL1包含胺基酸序列RASQDISX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>LN (SEQ ID NO:16)，其中

X<sub>1</sub>為N或I；及

X<sub>2</sub>為Y或S；

(e) CDRL2包含胺基酸序列YTSRLHS (SEQ ID NO:10)；及/或

(f) CDRL3包含胺基酸序列QQGNTLPXT (SEQ ID NO:17)，其中X為L或W。

**【0376】** 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含：

(a) CDRH1包含胺基酸序列SSWIN (SEQ ID NO:2)；

(b) CDRH2包含胺基酸序列RIYPRX<sub>1</sub>GDTNYX<sub>2</sub>GKFKD (SEQ ID NO:15)，其中

X<sub>1</sub>為N、A或S；及

X<sub>2</sub>為N、A或S；

(c) CDRH3包含胺基酸序列LLDYSMDY (SEQ ID NO:7)；

(d) CDRL1包含胺基酸序列RASQDISX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>LN (SEQ ID NO:16)，其中

X<sub>1</sub>為N或I；及

X<sub>2</sub>為Y或S；

(e) CDRL2包含胺基酸序列YTSRLHS (SEQ ID NO:10)；及/或

(f) CDRL3包含胺基酸序列QQGNTLPLT (SEQ ID NO:12)。

**【0377】** 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其中該抗體包含VH域，其包含SEQ ID NO:1、3及7中分別闡述之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其中該抗體包含VH域，其包含SEQ ID NO:2、4及7中分別闡述之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其中該抗體包含VH域，其包含SEQ ID NO:2、5及7中分別闡述之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其中該抗體包含VH域，其包含SEQ ID NO:2、6及7中分別闡述之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其中該抗體包含VL域，其包含SEQ ID NO:8、10及11中分別闡述之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。在



某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其中該抗體包含VL域，其包含SEQ ID NO:9、10及12中分別闡述之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其中該抗體包含VL域，其包含SEQ ID NO:8、10及12中分別闡述之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。

**【0378】** 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其中該抗體包含有包含CDRH1、CDRH2及CDRH3區域之重鏈可變區及包含CDRL1、CDRL2及CDRL3區域之輕鏈可變區，其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3區域分別包含SEQ ID NO:1、3、7、8、10及11中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其中該抗體包含有包含CDRH1、CDRH2及CDRH3區域之重鏈可變區及包含CDRL1、CDRL2及CDRL3區域之輕鏈可變區，其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3區域分別包含SEQ ID NO:2、4、7、8、10及11中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其中該抗體包含有包含CDRH1、CDRH2及CDRH3區域之重鏈可變區及包含CDRL1、CDRL2及CDRL3區域之輕鏈可變區，其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3區域分別包含SEQ ID NO:2、4、7、8、10及12中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其中該抗體包含有包含

CDRH1、CDRH2及CDRH3區域之重鏈可變區及包含CDRL1、CDRL2及CDRL3區域之輕鏈可變區，其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3區域分別包含SEQ ID NO:2、4、7、9、10及12中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）之經分離之抗體，其中該抗體包含有包含CDRH1、CDRH2及CDRH3區域之重鏈可變區及包含CDRL1、CDRL2及CDRL3區域之輕鏈可變區，其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3區域分別包含SEQ ID NO:2、5、7、8、10及12中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）之經分離之抗體，其中該抗體包含有包含CDRH1、CDRH2及CDRH3區域之重鏈可變區及包含CDRL1、CDRL2及CDRL3區域之輕鏈可變區，其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3區域分別包含SEQ ID NO:2、6、7、8、10及12中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）之經分離之抗體，其中該抗體包含有包含CDRH1、CDRH2及CDRH3區域之重鏈可變區及包含CDRL1、CDRL2及CDRL3區域之輕鏈可變區，其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3區域分別包含SEQ ID NO:2、5、7、9、10及12中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）之經分離之抗體，其中該抗體包含有包含CDRH1、CDRH2及CDRH3區域之重鏈可變區及包含CDRL1、CDRL2及CDRL3區域之輕鏈可變區，其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3區域分別包含SEQ ID NO:2、6、7、9、10及12中所述

之胺基酸序列。

**【0379】** 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:31。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:19-21及23-30組成之群之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含與選自由SEQ ID NO:19-21及23-30組成之群的胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100% (例如至少86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%)一致之胺基酸序列。

**【0380】** 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:41或42。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:33-35及37-40組成之群之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含與選自由SEQ ID NO:33-35及37-40組成之群的胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100% (例如至少86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%)一致之胺基酸序列。

【0381】 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:31之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:41或42之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含選自由SEQ ID NO:19-21及23-30組成之群的胺基酸序列之重鏈可變區及包含選自由SEQ ID NO:33-35及37-40組成之群的胺基酸序列之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含與選自由SEQ ID NO:19-21及23-30組成之群的胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100% (例如至少86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%)一致之胺基酸序列，及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含與選自由SEQ ID NO:33-35及37-40組成之群的胺基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100% (例如至少86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%)一致之胺基酸序列。

【0382】 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區及輕鏈可變區分別包含SEQ ID NO:19及33；20及34；21及35；23及37；24及37；25及37；26及37；27及37；28及37；29及37；30及37；23及38；24及38；25及38；26及38；27及38；28及38；23及39；或23及40中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:19之重鏈可變區及包含胺基酸序列

SEQ ID NO:33之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:20之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:34之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:21之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:35之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:23之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:37之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:24之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:37之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:23之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:38之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:24之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:38之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:25之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:37之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:26之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ

ID NO:37之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:27之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:37之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:28之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:37之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:25之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:38之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:26之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:38之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:27之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:38之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:28之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:38之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:29之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:37之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:30之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:37

之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:23之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:39之輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:23之重鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:40之輕鏈可變區。

**【0383】** 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含來源於鼠類IgHV1S12生殖系序列的胺基酸序列之重鏈可變區。在某些實施例中，鼠類IgHV1S12生殖系序列闡述於SEQ ID NO:18中。一或多種選自構架1、構架2、構架3、CDRH1及CDRH2之區域(例如兩個、三個、四個或五個此等區域)可來源於鼠類IgHV1S12生殖系序列。在一個實施例中，構架1、構架2、構架3、CDRH1及CDRH2皆來源於鼠類IgHV1S12生殖系序列。在某些實施例中，重鏈可變區包含有包含SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之CDRH3。

**【0384】** 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含來源於鼠類IgKV10-96生殖系序列之胺基酸序列之輕鏈可變區。在某些實施例中，鼠類IgKV10-96生殖系序列闡述於SEQ ID NO:32中。一或多種選自構架1、構架2、構架3、CDRL1及CDRL2之區域(例如兩個、三個、四個或五個此等區域)可來源於IgKV10-96之鼠類生殖系序列。在一個實施例中，構架1、構架2、構架3、CDRL1及CDRL2皆來源於IgKV10-96之鼠類生殖系序列。在某些實施例中，輕鏈可變區包含有包含SEQ ID NO:11或12中所述

之胺基酸序列之CDRL3。

【0385】 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含來源於鼠類IgHV1S12生殖系序列(例如SEQ ID NO:18)之胺基酸序列；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含來源於鼠類生殖系序列之胺基酸序列，該鼠類生殖系序列來源於鼠類IgKV10-96生殖系序列(例如SEQ ID NO:32)。在某些實施例中，重鏈可變區包含有包含SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之CDRH3，且輕鏈可變區包含有包含SEQ ID NO:11或12中所述之胺基酸序列之CDRL3。

【0386】 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含來源於人類IgHV5-51生殖系序列之胺基酸序列之重鏈可變區。在某些實施例中，人類IgHV5-51生殖系序列為人類IgHV5-51\*02生殖系序列(例如包含胺基酸序列SEQ ID NO:22)。一或多個選自構架1、構架2、構架3、CDRH1及CDRH2之區域(例如兩個、三個、四個或五個此等區域)可來源於人類IgHV5-51生殖系序列。在一個實施例中，構架1、構架2、構架3、CDRH1及CDRH2皆來源於人類IgHV5-51生殖系序列。在某些實施例中，重鏈可變區包含有包含SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之CDRH3。

【0387】 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，其包含有包含來源於人類IGKV1-33生殖系序列(例如IGKV1-33\*01，例如包含胺基酸序列SEQ ID NO:36)之胺基酸序列之輕鏈可變區。一或多個選自構架1、構架2、構架



3、CDRL1及CDRL2之區域(例如兩個、三個、四個或五個此等區域)可來源於選自由IGKV1-33 (例如IGKV1-33\*01, 例如包含胺基酸序列SEQ ID NO:36)組成之群之人類生殖系序列。在一個實施例中, 構架1、構架2、構架3、CDRL1及CDRL2皆來源於人類IGKV1-33生殖系序列(例如IGKV1-33\*01, 例如包含胺基酸序列SEQ ID NO:36)。在某些實施例中, 輕鏈可變區包含有包含SEQ ID NO:12中所述之胺基酸序列之CDRL3。

**【0388】** 在某些實施例中, 本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體, 其包含有包含來源於人類IgHV5-51生殖系序列(例如人類IgHV5-51\*02生殖系序列, 例如包含胺基酸序列SEQ ID NO:22)之胺基酸序列之重鏈可變區; 及包含來源於人類IGKV1-33生殖系序列(例如IGKV1-33\*01, 例如包含胺基酸序列SEQ ID NO:36)之胺基酸序列之輕鏈可變區。在某些實施例中, 重鏈可變區包含有包含SEQ ID NO:7中所述之胺基酸序列之CDRH3, 且輕鏈可變區包含有包含SEQ ID NO:12中所述之胺基酸序列之CDRL3。

**【0389】** 在某些實施例中, 本發明提供與本文中所揭示之抗CD73抗體中之任一者交叉競爭結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體, 包括分別包含SEQ ID NO:19及33; 20及34; 21及35; 23及37; 24及37; 25及37; 26及37; 27及37; 28及37; 29及37; 30及37; 23及38; 24及38; 25及38; 26及38; 27及38; 28及38; 23及39; 或23及40中所述之重鏈可變區及輕鏈可變區胺基酸序列之抗體。在某些實施例中, 本發明提供與分別包含SEQ ID NO:24及37中所述之重鏈及輕鏈可變區胺基酸序列之抗體交叉競爭結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體。在某些實施例中, 本發明提供與分別包含

SEQ ID NO:27及37中所述之重鏈及輕鏈可變區胺基酸序列之抗體交叉競爭結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體。

【0390】 在某些實施例中，本發明提供與本文中所描述之抗體結合於CD73之相同或重疊抗原決定基(例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73之抗原決定基)之經分離之抗體，例如分別包含SEQ ID NO:19及33；20及34；21及35；23及37；24及37；25及37；26及37；27及37；28及37；29及37；30及37；23及38；24及38；25及38；26及38；27及38；28及38；23及39；或23及40中所述之重鏈及輕鏈可變區胺基酸序列之抗體。在某些實施例中，本發明提供與本文中所描述之抗體結合於CD73之相同或重疊抗原決定基(例如人類、小鼠之抗原決定基，或食蟹獼猴CD73之抗原決定基)之經分離之抗體，例如分別包含SEQ ID NO:24及37中所述之重鏈及輕鏈可變區胺基酸序列之抗體。在某些實施例中，本發明提供與本文中所描述之抗體結合於CD73之相同或重疊抗原決定基(例如人類、小鼠之抗原決定基，或食蟹獼猴CD73之抗原決定基)之經分離之抗體，例如分別包含SEQ ID NO:27及37中所述之重鏈及輕鏈可變區胺基酸序列之抗體。在某些實施例中，抗體之抗原決定基可藉由例如以下來測定：NMR光譜法、表面電漿子共振(BIAcore<sup>®</sup>)、X射線繞射晶體學研究、ELISA分析法、氫/氘交換與質譜(例如液相層析電噴質譜分析)聯合、基於陣列之寡肽掃描分析法及/或突變誘發定位(例如定點突變誘發定位)。對於X射線晶體學，結晶可使用此項技術中已知之任何方法來實現(例如Giegé R等人, (1994) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 50(第4部分): 339-350；McPherson A (1990) *Eur J Biochem* 189: 1-23；Chayen NE (1997) *Structure* 5: 1269-1274；McPherson A (1976) *J Biol Chem* 251: 6300-6303，其皆以

全文引用之方式併入本文中)。抗體:抗原晶體可使用熟知X射線繞射技術來研究，且可使用電腦軟體來優化，諸如X-PLOR(Yale University, 1992, 由Molecular Simulations, Inc.分銷；參見例如Meth Enzymol (1985) 第114及115卷, Wyckoff HW等人編；U.S. 2004/0014194)及BUSTER(Bricogne G (1993) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(第1部分): 37-60；Bricogne G (1997) Meth Enzymol 276A: 361-423, Carter CW編；Roversi P等人, (2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(第10部分): 1316-1323)，其皆以全文引用之方式併入本文中。突變誘發定位研究可使用熟習此項技術者已知之任何方法來實現。關於突變誘發技術之描述，包括丙胺酸掃描突變誘發技術，參見例如Champe M等人, (1995), 見上文及Cunningham BC及Wells JA (1989), 見上文。在特定實施例中，抗體之抗原決定基係使用丙胺酸掃描突變誘發研究來測定。此外，可使用常規技術(諸如免疫分析法)來鑑別識別及結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之相同或重疊抗原決定基之抗體，例如藉由展示一種抗體阻斷另一種抗體與目標抗原之結合之能力，亦即，競爭性結合分析法。競爭結合分析法亦可用於測定兩種抗體是否具有對一種抗原決定基之類似結合特異性。可在其中所測試之免疫球蛋白抑制參考抗體與共同抗原(諸如CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73))之特異性結合之分析法中測定競爭性結合。已知許多類型之競爭性結合分析法，例如：固相直接或間接放射免疫分析法(RIA)、固相直接或間接酶免疫分析法(EIA)、夾心競爭分析法(參見Stahli C等人, (1983) Methods Enzymol 9: 242-253)；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA (參見Kirkland TN等人, (1986) J Immunol 137: 3614-9)；固相直接標記分析法、固相直接標記夾心分析法(參見Harlow E

及Lane D, (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press)；使用I-125標記之固相直接標記RIA (參見Morel GA等人, (1988) *Mol Immunol* 25(1): 7-15)；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA (參見Cheung RC等人, (1990) *Virology* 176: 546-52)；及直接標記RIA (參見Moldenhauer G等人, (1990) *Scand J Immunol* 32: 77-82)，其皆以全文引用之方式併入本文中。通常，此類分析法涉及使用結合於固體表面的經純化之抗原(例如CD73，諸如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)或攜有此等抗原中之任一者的細胞、未經標記之測試免疫球蛋白及經標記之參考免疫球蛋白。藉由測定在測試抗原結合蛋白質存在下結合於固體表面或細胞之標記的量來量測競爭性抑制。測試免疫球蛋白通常過量存在。通常，當競爭抗體過量存在時，其將抑制參考抗體與共同抗原之特異性結合達至少50-55%、55-60%、60-65%、65-70%、70-75%或更高。競爭結合分析法可使用經標記之抗原或經標記之抗體以許多不同形式組態。在此分析法之常見版本中，使抗原固定於96孔盤上。接著使用放射性標記或酶標記來量測未經標記之抗體阻斷經標記之抗體與抗原之結合的能力。關於其他細節，參見例如Wagener C等人, (1983) *J Immunol* 130: 2308-2315；Wagener C等人, (1984) *J Immunol Methods* 68: 269-274；Kuroki M等人, (1990) *Cancer Res* 50: 4872-4879；Kuroki M等人, (1992) *Immunol Invest* 21: 523-538；Kuroki M等人, (1992) *Hybridoma* 11: 391-407及*Antibodies: A Laboratory Manual*, Ed Harlow E及Lane D編，見上文，第386-389頁，其皆以全文引用之方式併入本文中。

**【0391】** 任何免疫球蛋白(Ig)恆定區皆可用於本文中所揭示之抗體中。在某些實施例中，Ig區為人類IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY免疫

球蛋白分子，任何類別(例如IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、IgG<sub>4</sub>、IgA<sub>1</sub>及IgA<sub>2</sub>)或任何子類別(例如IgG<sub>2a</sub>及IgG<sub>2b</sub>)之免疫球蛋白分子。

**【0392】** 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含重鏈恆定區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57或58。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含輕鏈恆定區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:89或93。

**【0393】** 在某些實施例中，將一個、兩個或更多個突變(例如胺基酸取代)引入本文中所描述之抗體之Fc區(例如CH2域(人類IgG<sub>1</sub>之殘基231-340)及/或CH3域(人類IgG<sub>1</sub>之殘基341-447))及/或鉸鏈區，根據EU編號系統編號，以改變抗體之一或多種功能特性，諸如血清半衰期、補體固定、Fc受體結合及/或抗原依賴性細胞毒性。

**【0394】** 在某些實施例中，將一個、兩個或更多個突變(例如胺基酸取代)引入Fc區(CH1域)之鉸鏈區，使得改變(例如增加或減少)鉸鏈區中之半胱胺酸殘基之數目，如例如美國專利案第5,677,425號中所描述，其以全文引用之方式併入本文中。可改變CH1域之鉸鏈區中的半胱胺酸殘基之數目，以例如促進輕鏈及重鏈之組裝，或改變(例如提高或降低)抗體之穩定性。

**【0395】** 在特定實施例中，將一個、兩個或更多個胺基酸突變(例如取代、插入或缺失)引入IgG恆定域或其FcRn結合片段(較佳Fc或鉸鏈-Fc域片段)以改變(例如縮短或延長)活體內抗體之半衰期。關於將改變(例如縮短或延長)活體內抗體之半衰期的突變之實例，參見例如國際公開案第

WO 02/060919號；第WO 98/23289號；及第WO 97/34631號；及美國專利案第5,869,046號、第6,121,022號、第6,277,375號及第6,165,745號，其皆以全文引用的方式併入本文中。在某些實施例中，將一個、兩個或更多個胺基酸突變(例如取代、插入或缺失)引入IgG恆定域或其FcRn結合片段(較佳為Fc或鉸鏈-Fc域片段)以縮短活體內抗體之半衰期。在其他實施例中，將一個、兩個或更多個胺基酸突變(例如取代、插入或缺失)引入IgG恆定域或其FcRn結合片段(較佳為Fc或鉸鏈-Fc域片段)以延長活體內抗體之半衰期。在特定實施例中，抗體可在第二恆定(CH<sub>2</sub>)域(人類IgG<sub>1</sub>之殘基231-340)及/或第三恆定(CH<sub>3</sub>)域(人類IgG<sub>1</sub>之殘基341-447)中具有一或多個胺基酸突變(例如取代)，根據EU編號系統編號。在特定實施例中，本文中所描述之抗體的IgG<sub>1</sub>之恆定區在位置252處包含甲硫胺酸(M)至酪胺酸(Y)取代，在位置254處包含絲胺酸(S)至蘇胺酸(T)取代，且在位置256處包含蘇胺酸(T)至麩胺酸(E)取代，根據EU編號系統編號。參見美國專利案第7,658,921號，其以全文引用之方式併入本文中。已證實此類型之突變型IgG，稱為「YTE突變體」，與相同抗體之野生型版本相比顯示半衰期延長四倍(參見Dall'Acqua WF等人, (2006) J Biol Chem 281: 23514-24，其以全文引用之方式併入本文中)。在某些實施例中，抗體包含IgG恆定域，其包含一個、兩個、三個或更多個對位置251-257、285-290、308-314、385-389及428-436處之胺基酸殘基之胺基酸取代，根據EU編號系統編號。

**【0396】** 在某些實施例中，將一個、兩個或更多個突變(例如胺基酸取代)引入本文中所描述之抗體之Fc區(例如CH<sub>2</sub>域(人類IgG<sub>1</sub>之殘基231-340)及/或CH<sub>3</sub>域(人類IgG<sub>1</sub>之殘基341-447))及/或鉸鏈區，根據EU編號系

統編號，以提高或降低抗體對效應細胞之表面上的Fc受體(例如經活化之Fc受體)之親和力。在抗體之Fc區中降低或增加抗體對Fc受體之親和力的突變及用於將此類突變引入Fc受體或其片段中的技術為熟習此項技術者已知的。可用於改變抗體對Fc受體之親和力的抗體之Fc受體中的突變之實例描述於例如Smith P等人, (2012) PNAS 109: 6181-6186、美國專利案第6,737,056號及國際公開案第WO 02/060919號；第WO 98/23289號；及第WO 97/34631號中，其皆以全文引用之方式併入本文中。

**【0397】** 在某些實施例中，抗體包含重鏈恆定區，其為野生型重鏈恆定區之變異體，其中與野生型重鏈恆定區結合於Fc $\gamma$ RIIB相比，該變異型重鏈恆定區以更高的親和力結合於Fc $\gamma$ RIIB。在某些實施例中，變異型重鏈恆定區為變異型人類重鏈恆定區，例如變異型人類IgG1、變異型人類IgG2或變異型人類IgG4重鏈恆定區。在某些實施例中，根據EU編號系統，變異型人類IgG重鏈恆定區包含以下胺基酸突變中之一或多者：G236D、P238D、S239D、S267E、L328F及L328E。在某些實施例中，根據EU編號系統，變異型人類IgG重鏈恆定區包含選自由以下組成之群的胺基酸突變之集合：S267E及L328F；P238D及L328E；P238D及選自由E233D、G237D、H268D、P271G及A330R組成之群的一或多個取代；P238D、E233D、G237D、H268D、P271G及A330R；G236D及S267E；S239D及S267E；V262E、S267E及L328F；以及V264E、S267E及L328F。在某些實施例中，Fc $\gamma$ RIIB表現於選自由以下組成之群的細胞上：巨噬細胞、單核細胞、B細胞、樹突狀細胞、內皮細胞及活化T細胞。

**【0398】** 在另一實施例中，將一個、兩個或更多個胺基酸取代引入

IgG恆定域Fc區以改變抗體之效應功能。舉例而言，一或多個選自胺基酸殘基234、235、236、237、239、243、267、292、297、300、318、320、322、328、330、332及396之胺基酸，根據EU編號系統編號，可用不同胺基酸殘基置換，使得抗體具有改變之對效應配位體之親和力，但保持親本抗體之抗原結合能力。親和力改變之效應配位體可為例如Fc受體或補體之C1組分。此方法進一步詳細描述於美國專利案第5,624,821號及第5,648,260號中，其各自以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，恆定區結構域之缺失或失活(經由點突變或其他手段)可減少Fc受體與循環抗體之結合，藉此增加腫瘤定位。關於使恆定域缺失或失活且藉此增加腫瘤定位之突變的說明，參見例如美國專利案第5,585,097號及第8,591,886號，其各自以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，可將一或多個胺基酸取代引入本文中所描述之抗體之Fc區以移除Fc區上可減少Fc受體結合之潛在糖基化位點(參見例如Shields RL等人, (2001) J Biol Chem 276: 6591-604，其以全文引用之方式併入本文中)。在各種實施例中，根據EU編號系統編號，可在本文中所描述之抗體的恆定區中進行以下突變中之一或多者：N297A取代；N297Q取代；L234A取代；L234F取代；L235A取代；L235F取代；L235V取代；L237A取代；S239D取代；E233P取代；L234V取代；L235A取代；C236缺失；P238A取代；S239D取代；F243L取代；D265A取代；S267E取代；L328F取代；R292P取代；Y300L取代；A327Q取代；P329A取代；A332L取代；I332E取代；或P396L取代。

**【0399】** 在某些實施例中，根據EU編號系統編號，可在本文中所描述之抗體的恆定區中進行選自由D265A、P329A及其組合組成之群的突



變。在某些實施例中，根據EU編號系統編號，可在本文中所描述之抗體的恆定區中進行選自由L235A、L237A及其組合組成之群的突變。在某些實施例中，根據EU編號系統編號，可在本文中所描述之抗體的恆定區中進行選自由S267E、L328F及其組合組成之群的突變。在某些實施例中，根據EU編號系統編號，可在本文中所描述之抗體的恆定區中進行選自由S239D、I332E、視情況選用之A330L及其組合組成之群的突變。在某些實施例中，根據EU編號系統編號，可在本文中所描述之抗體的恆定區中進行選自由L235V、F243L、R292P、Y300L、P396L及其組合組成之群的突變。在某些實施例中，根據EU編號系統編號，可在本文中所描述之抗體的恆定區中進行選自由S267E、L328F及其組合組成之群的突變。

**【0400】** 在特定實施例中，根據EU編號系統編號，本文中所描述之抗體包含具有N297Q或N297A胺基酸取代的IgG<sub>1</sub>之恆定域。在一個實施例中，根據EU編號系統編號，本文中所描述之抗體包含具有選自由D265A、P329A及其組合組成之群之突變的IgG<sub>1</sub>之恆定域。在另一實施例中，根據EU編號系統編號，本文中所描述之抗體包含具有選自由L234A、L235A及其組合組成之群之突變的IgG<sub>1</sub>之恆定域。在另一實施例中，根據EU編號系統編號，本文中所描述之抗體包含具有選自由L234F、L235F、N297A及其組合組成之群之突變的IgG<sub>1</sub>之恆定域。在某些實施例中，根據EU編號系統編號，本文中所描述之抗體的恆定區中處於對應於人類IgG<sub>1</sub>重鏈中位置L234、L235及D265之位置處的胺基酸殘基分別不為L、L及D。此方法詳細描述於國際公開案第WO 14/108483號中，其以全文引用之方式併入本文中。在特定實施例中，根據EU編號系統編號，對應於人類IgG<sub>1</sub>重鏈中位置L234、L235及D265之胺基酸分別為

F、E及A；或A、A及A。

**【0401】** 在某些實施例中，根據EU編號系統編號，選自本文中所描述之抗體之恆定區中的胺基酸殘基329、331及322之一或多個胺基酸可由不同胺基酸殘基置換，使得該抗體之C1q結合改變及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)減小或消除。此方法進一步詳細描述於美國專利案第6,194,551號(Idusogie等人)中，該文獻以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，根據EU編號系統編號，改變處於本文中所描述之抗體之CH2域之N端區中的胺基酸位置231至238內的一或多個胺基酸殘基，以藉此改變該抗體固定補體之能力。此方法進一步描述於國際公開案第WO 94/29351號中，該文獻以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，藉由使以下位置處之一或多個胺基酸突變(例如引入胺基酸取代)來修飾本文中所描述之抗體之Fc區以提高抗體介導抗體依賴性細胞毒性(ADCC)之能力及/或提高抗體對Fc $\gamma$ 受體之親和力：238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、309、312、315、320、322、324、326、327、328、329、330、331、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438或439，根據EU編號系統編號。此方法進一步描述於國際公開案第WO 00/42072號中，該文獻以全文引用之方式併入本文中。

**【0402】** 在某些實施例中，本文中所描述之抗體包含IgG<sub>1</sub>之經修飾之恆定域，其中該修飾提高抗體介導抗體依賴性細胞毒性(ADCC)之能力。在某些實施例中，0.1、1或10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之抗體能夠在1、2或3小時內誘

導至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或60%CD73表現細胞之細胞死亡，如藉由本文中所描述及/或熟習此項技術者已知的方法所評估。在某些實施例中，根據EU編號系統編號，IgG<sub>1</sub>之經修飾之恆定域包含S239D及I332E取代。在某些實施例中，根據EU編號系統編號，IgG<sub>1</sub>之經修飾之恆定域包含S239D、A330L及I332E取代。在某些實施例中，根據EU編號系統編號，IgG<sub>1</sub>之經修飾之恆定域包含L235V、F243L、R292P、Y300L及P396L取代。在某些實施例中，抗體能夠誘導效應T細胞及Treg之細胞死亡，其中經歷細胞死亡之Treg的百分比比經歷細胞死亡之效應T細胞的百分比高至少1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍或5倍。

**【0403】** 在某些實施例中，本文中所描述之抗體包含IgG<sub>4</sub>抗體之恆定區，且根據EU編號系統編號，重鏈之胺基酸殘基228處的絲胺酸由脯胺酸取代。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）之經分離之抗體，該抗體包含重鏈恆定區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO:26。

**【0404】** 在某些實施例中，可將本文中所描述之恆定區突變或修飾中之任一者引入本文中所描述之具有兩個重鏈恆定區之抗體的一個或兩個重鏈恆定區中。

**【0405】** 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）之經分離之抗體，該抗體包含重鏈，其包含選自由SEQ ID NO:63-88組成之群之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:63中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，

抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:64中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:65中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:66中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:67中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:68中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:69中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:70中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:71中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:72中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:73中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:74中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:75中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:76中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:77中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:78中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:79中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:80中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:81中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:82中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:83中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:84中所述之胺基酸序列。在某些

實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:85中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:86中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:87中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:88中所述之胺基酸序列。

**【0406】** 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含輕鏈，其包含選自由SEQ ID NO:92-98組成之群之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含輕鏈，其包含SEQ ID NO:92中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含輕鏈，其包含SEQ ID NO:93中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含輕鏈，其包含SEQ ID NO:94中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含輕鏈，其包含SEQ ID NO:95中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含輕鏈，其包含SEQ ID NO:97中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗體包含輕鏈，其包含SEQ ID NO:98中所述之胺基酸序列。

**【0407】** 在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含選自由SEQ ID NO:63-88組成之群的胺基酸序列之重鏈；及包含選自由SEQ ID NO:92-98組成之群的胺基酸序列之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:63之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:92之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含

胺基酸序列SEQ ID NO:64之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:92之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:65之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:94之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:66之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:94之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:67之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:95之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:68之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:95之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:69之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:96之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:70之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:96之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:71之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:96之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:72之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:96之輕

鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:73之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:96之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:74之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:96之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:75之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:96之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:76之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:96之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:77之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:78之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:79之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:80之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠

或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:77之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:98之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:78之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:98之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:79之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:98之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:80之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:98之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:81之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:82之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:83之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:84之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ



ID NO:85之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:86之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:87之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:88之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:81之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:98之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:82之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:98之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:83之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:98之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:84之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:98之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:85之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:98之輕鏈。在某些實施

例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:86之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:98之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:87之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:98之輕鏈。在某些實施例中，本發明提供特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之經分離之抗體，該抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:88之重鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO:98之輕鏈。

**【0408】** 任何抗體形式皆可用於本文中所揭示之抗體。在某些實施例中，抗體為單鏈抗體或單鏈Fv (scFv)。在某些實施例中，抗體為與Fc區融合之scFv (scFv-Fc)。在某些實施例中，抗體為Fab片段。在某些實施例中，抗體為F(ab')<sub>2</sub>片段。

**【0409】** 在某些實施例中，本文中所揭示之抗體為多特異性抗體(例如雙特異性抗體)，其特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)及第二抗原。

**【0410】** 在某些實施例中，本文中所揭示之抗體與特異性結合於第二抗原之第二抗體結合。在某些實施例中，本文中所揭示之抗體與第二抗體共價結合。在某些實施例中，本文中所揭示之抗體與第二抗體非共價結合。在某些實施例中，本文中所揭示之抗體與第二抗體交聯。在某些實施例中，第二抗原為腫瘤相關抗原(例如，在腫瘤中過表現之多肽、來源於腫瘤病毒之多肽、包含對腫瘤具有特異性之轉譯後修飾的多肽、在腫瘤中特異性突變之多肽)。在某些實施例中，腫瘤相關抗原為EGFR (例如人類

EGFR)，視情況其中第二抗體為西妥昔單抗(cetuximab)。在某些實施例中，腫瘤相關抗原為Her2 (例如人類Her2)，視情況其中該第二抗體為曲妥珠單抗(trastuzumab)。在某些實施例中，腫瘤相關抗原為CD20 (例如人類CD20)。

**【0411】** 在某些實施例中，本文中所揭示之抗體與細胞毒性劑、細胞生長抑制劑、毒素、放射性核種或可偵測標記結合。在某些實施例中，細胞毒性劑能夠誘導與其接觸之細胞的死亡或破壞。在某些實施例中，細胞生長抑制劑能夠阻止或基本上減少與其接觸之細胞的增殖及/或抑制該細胞之活性或功能。在某些實施例中，細胞毒性劑或細胞生長抑制劑為化學治療劑。在某些實施例中，放射性核種係選自由以下同位素組成之群： $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{51}\text{Cr}$ 、 $^{57}\text{Co}$ 、 $^{58}\text{Co}$ 、 $^{59}\text{Fe}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{99}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{117}\text{Lu}$ 、 $^{121}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{198}\text{Au}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 及 $^{186}\text{Re}$ 。在某些實施例中，可偵測標記包含螢光部分或點擊化學控點(click chemistry handle)。

**【0412】** 在某些實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)且充當拮抗劑(例如降低或抑制CD73活性)。

**【0413】** 在某些實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)且與在無任何抗體或具有不相關抗體(例如不特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之抗體)之情況下的CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)活性相比，降低或抑制CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)活性達至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、

60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文中所描述及/或熟習此項技術者已知之方法評估。在某些實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其特異性結合於CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）且與在無任何抗體或具有不相關抗體（例如不特異性結合於CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）之抗體）之情況下的CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）活性相比，降低或抑制CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）活性達至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍或更多倍，如藉由本文中所描述及/或熟習此項技術者已知之方法評估。CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）活性之非限制性實例可包括CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）信號傳導；CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）與其結合搭配物及/或受質（例如AMP或其類似物或變異體）之結合；CD73催化其至少一種受質（例如AMP或其類似物或變異體）之轉化，促進腫瘤生長及轉移及其他已知的功能（例如參見Gao等人（2014）*BioMed Res. Int.* Article ID 460654）。在特定實施例中，CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）活性之降低係如下文中之實例中所描述來評估。

**【0414】** 在特定實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其特異性結合於CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）且與在無任何抗體或具有不相關抗體（例如不特異性結合於CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）之抗體）之情況下的CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）酶促活性相比，降低或抑制CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）酶促活性

(例如催化AMP轉化成腺苷)達至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文中所描述(參見下文中之實例)或熟習此項技術者已知之方法評估。在特定實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠、食蟹獼猴CD73)且與在無任何抗體或具有不相關抗體(例如不特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之抗體)之情況下的CD73 (例如人類CD73)酶促活性相比，降低或抑制CD73 (例如人類、小鼠、食蟹獼猴CD73)酶促活性(例如催化AMP轉化成腺苷)達至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍，如藉由本文中所描述(參見下文中之實例)或熟習此項技術者已知之方法評估。

**【0415】** 在特定實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)且與無任何抗體或具有不相關抗體(例如不特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之抗體)之情況下的癌症進程相比，降低癌症進程(例如本文中所揭示之癌症類型之微環境中的細胞之增殖及/或轉移)達至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%，如藉由本文中所描述(參見下文中之實例)或熟習此項技術者已知之方法評估。在特定實施例中，本發明提供一種經分離之抗體，其特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)且與無任何抗體或具有不相關抗體(例如不特異性

結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之抗體)之情況下的癌症進程相比，降低癌症進程(例如本文中所揭示之癌症類型之微環境中的細胞之增殖及/或轉移)達至少約1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多倍，如藉由本文中所描述(參見下文中之實例)或熟習此項技術者已知之方法評估。

### 5.3 包含配位體結合部分之抗CD73抗體

**【0416】** 在一個態樣中，本發明提供一種抗體，其特異性結合於CD73 (例如人類CD73、食蟹獼猴CD73或小鼠CD73)且包含配位體結合部分(例如TGFβ結合部分或VEGF結合部分)。

**【0417】** 包含配位體結合部分之抗CD73抗體可包含任何抗CD73抗體之免疫球蛋白鏈。例示性抗CD73抗體揭示於本說明書之章節5.2中。其他例示性抗CD73抗體揭示於WO2016055609A1、WO2016075099A1、WO2016081748A2、WO2016131950A1、WO2017064043A1、WO2017100670A1、WO2017118613A1、WO2017152085A1及US9388249B2中，其各自以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，抗CD73抗體包含如章節5.2中所揭示之抗CD73抗體之VH及VL。在某些實施例中，抗CD73抗體包含如章節5.2中所揭示之抗CD73抗體之重鏈及輕鏈。

**【0418】** 配位體結合部分可連接至抗CD73抗體之免疫球蛋白鏈之任何部分，包括N端或C端胺基酸殘基。配位體結合部分可直接或經由連接子(例如肽連接子)連接(共價或非共價)至免疫球蛋白鏈。共價鍵可為化

學鍵或基因鍵(亦即，以形成融合蛋白質)。在某些實施例中，配位體結合部分連接(例如共價)至免疫球蛋白鏈之C端胺基酸殘基。在某些實施例中，配位體結合部分在無連接子之情況下連接至免疫球蛋白鏈之C端胺基酸殘基(例如經由肽鍵)。在某些實施例中，配位體結合部分經由連接子連接(例如共價)至免疫球蛋白鏈之C端胺基酸殘基。在某些實施例中，連接子為肽連接子。在某些實施例中，肽連接子具有通式 $(G_4S)_n$ ，其中 $n$ 為整數。在某些實施例中，肽連接子包含與SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，肽連接子由與SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。在某些實施例中，肽連接子經由肽鍵連接至免疫球蛋白鏈。

**【0419】** 在某些實施例中，配位體結合部分連接(例如共價)至抗CD73抗體之VH。配位體結合部分可連接(例如共價)至VH之任何部分，包括N端或C端胺基酸殘基。在某些實施例中，配位體結合部分連接(例如共價)至VH之C端胺基酸殘基。在某些實施例中，配位體結合部分在無連接子之情況下連接至VH之C端胺基酸殘基(例如經由肽鍵)。在某些實施例中，配位體結合部分經由連接子連接(例如共價)至VH之C端胺基酸殘基。在某些實施例中，連接子為肽連接子。在某些實施例中，肽連接子包含與SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，肽連接子由與SEQ ID

NO:103、104、105、106、107或108至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。在某些實施例中，肽連接子經由肽鍵連接至VH。

**【0420】** 在某些實施例中，配位體結合部分連接(例如共價)至抗CD73抗體之VL。配位體結合部分可連接(例如共價)至VL之任何部分，包括N端或C端胺基酸殘基。在某些實施例中，配位體結合部分連接(例如共價)至VL之C端胺基酸殘基。在某些實施例中，配位體結合部分在無連接子之情況下連接至VL之C端胺基酸殘基(例如經由肽鍵)。在某些實施例中，配位體結合部分經由連接子連接(例如共價)至VL之C端胺基酸殘基。在某些實施例中，連接子為肽連接子。在某些實施例中，肽連接子包含與SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，肽連接子由與SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。在某些實施例中，肽連接子經由肽鍵連接至VL。

**【0421】** 在某些實施例中，配位體結合部分連接(例如共價)至抗CD73抗體之重鏈恆定區。配位體結合部分可連接(例如共價)至重鏈恆定區之任何部分。在某些實施例中，配位體結合部分連接(例如共價)至重鏈恆定區之C端胺基酸殘基。在某些實施例中，配位體結合部分在無連接子之情況下連接至重鏈恆定區之C端胺基酸殘基(例如經由肽鍵)。在某些實



施例中，配位體結合部分經由連接子連接(例如共價)至重鏈恆定區之C端胺基酸殘基。在某些實施例中，連接子為肽連接子。在某些實施例中，肽連接子包含與SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，肽連接子由與SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。在某些實施例中，肽連接子經由肽鍵連接至重鏈恆定區。

**【0422】** 在某些實施例中，配位體結合部分連接(例如共價)至抗CD73抗體之輕鏈恆定區。配位體結合部分可連接(例如共價)至輕鏈恆定區之任何部分。在某些實施例中，配位體結合部分連接(例如共價)至輕鏈恆定區之C端胺基酸殘基。在某些實施例中，配位體結合部分在無連接子之情況下連接至輕鏈恆定區之C端胺基酸殘基(例如經由肽鍵)。在某些實施例中，配位體結合部分經由連接子連接(例如共價)至輕鏈恆定區之C端胺基酸殘基。在某些實施例中，連接子為肽連接子。在某些實施例中，肽連接子包含與SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，肽連接子由與SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。在某些實施例中，肽連接子經由肽鍵連接至輕鏈恆定區。

【0423】 配位體結合部分可為任何具有特異性結合於目標分子或複合物之能力之部分。在某些實施例中，配位體結合部分包含肽或多肽。在某些實施例中，肽或多肽經由肽鍵連接至抗CD73抗體之免疫球蛋白鏈。在某些實施例中，肽或多肽經由肽鏈連接子連接至抗CD73抗體之免疫球蛋白鏈，其中肽或多肽經由肽鍵連接至肽鏈連接子。在某些實施例中，肽或多肽之N端胺基酸殘基經由肽鍵連接至免疫球蛋白鏈之C端胺基酸殘基或肽鏈連接子。

【0424】 在某些實施例中，如本文中所揭示，抗CD73抗體包含多肽，其包含(a)免疫球蛋白鏈，(b)配位體結合部分，及視情況存在之(c)肽鏈連接子。在某些實施例中，抗CD73抗體包含多肽，其自N端至C端包含免疫球蛋白鏈及結合部分。在某些實施例中，抗CD73抗體包含多肽，其自N端至C端包含：免疫球蛋白鏈、肽鏈連接子及結合部分。在某些實施例中，如本文中所揭示，抗CD73抗體由多肽組成，該多肽包含(a)免疫球蛋白鏈，(b)配位體結合部分，及視情況存在之(c)肽鏈連接子。在某些實施例中，抗CD73抗體由多肽組成，該多肽自N端至C端包含免疫球蛋白鏈及結合部分。在某些實施例中，抗CD73抗體由多肽組成，該多肽自N端至C端包含：免疫球蛋白鏈、肽鏈連接子及結合部分。在某些實施例中，免疫球蛋白鏈為全長重鏈。在某些實施例中，免疫球蛋白鏈包含全長輕鏈。

【0425】 在某些實施例中，抗CD73抗體包含能夠拮抗及/或抑制TGF $\beta$ 信號傳導路徑之結合部分。在某些實施例中，抗CD73抗體包含能夠拮抗及/或抑制TGF $\beta$ 之結合部分。在某些實施例中，抗CD73抗體包含TGF $\beta$ 結合部分。TGF $\beta$ 結合部分可為任何特異性結合於TGF $\beta$ 之一或多種家族成員或同功異型物之部分。在某些實施例中，TGF $\beta$ 結合部分特異性

結合於TGFβ1 (例如人類TGFβ1)。在某些實施例中，TGFβ結合部分特異性結合於TGFβ2 (例如人類TGFβ2)。在某些實施例中，TGFβ結合部分特異性結合於TGFβ3 (例如人類TGFβ3)。在某些實施例中，TGFβ結合部分特異性結合於TGFβ1 (例如人類TGFβ1)、TGFβ2 (例如人類TGFβ2)及TGFβ3 (例如人類TGFβ3)中之至少兩者。在某些實施例中，TGFβ結合部分特異性結合於TGFβ1 (例如人類TGFβ1)及TGFβ3 (例如人類TGFβ3)。在某些實施例中，TGFβ結合部分特異性結合於TGFβ1 (例如人類TGFβ1)、TGFβ2 (例如人類TGFβ2)及TGFβ3 (例如人類TGFβ3)。熟習此項技術者將瞭解，特異性結合於TGFβ之一個家族成員或同功異型物之TGFβ結合部分可以類似或較高親和力結合於TGFβ之一或多種其他家族成員或同功異型物。例示性TGFβ結合部分揭示於De Crescenzo等人 (2008) Transforming Growth Factor-β in Cancer Therapy, 第II卷, Cancer Drug Discovery and Development, Humana Press ; Zwaagstra等人 (2012) Mol Cancer Ther. 11(7):1477-87 ; Ravi等人 (2018) Nat. Commun. 9:741 ; EP0975771B1、US7786261B2、US8993524B2及US20150225483A1中，其各自以全文引用之方式併入本文中。

**【0426】** 在某些實施例中，TGFβ結合部分包含蛋白質中結合於TGFβ1 (例如人類TGFβ1)、TGFβ2 (例如人類TGFβ2)及/或TGFβ3 (例如人類TGFβ3)之結構域，或其具有類似或改良之TGFβ結合親和力之變異體。在某些實施例中，該結構域為TGFβ受體(例如人類TGFβ受體)之細胞外域。在某些實施例中，該結構域為TGFβ受體(例如人類TGFβ受體)之TGFβ結合域。在某些實施例中，TGFβ受體係選自由以下組成之群：TGFβR1 (例如人類TGFβR1)、TGFβR2 (例如人類TGFβR2)及TGFβR3

(例如人類TGFβR3)。在某些實施例中，TGFβ結合部分包含與SEQ ID NO:109、110、111或112中所述之序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，TGFβ結合部分包含SEQ ID NO:109、110、111或112中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，TGFβ結合部分由與SEQ ID NO:109、110、111或112中所述之序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。在某些實施例中，TGFβ結合部分由SEQ ID NO:109、110、111或112中所述之胺基酸序列組成。

**【0427】** 在某些實施例中，抗CD73抗體包含多肽，其包含與SEQ ID NO:113、114、115、116、117、118、119、120或121中所述之序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗CD73抗體包含多肽，其包含SEQ ID NO:113、114、115、116、117、118、119、120或121中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗CD73抗體包含多肽，其由與SEQ ID NO:113、114、115、116、117、118、119、120或121中所述之序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。在某些實施例中，抗CD73抗體包含多肽，其由SEQ ID NO:113、114、115、116、117、118、119、120或121中所述之胺基酸序列組成。

**【0428】** 在某些實施例中，包含TGFβ結合部分之抗CD73抗體進一

步包含多肽，其包含與SEQ ID NO:97、92或128中所述之序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，包含TGFβ結合部分之抗CD73抗體進一步包含多肽，其包含與SEQ ID NO:97中所述之序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，包含TGFβ結合部分之抗CD73抗體進一步包含多肽，其包含SEQ ID NO:97中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，包含TGFβ結合部分之抗CD73抗體進一步包含多肽，其由與SEQ ID NO:97中所述之序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。在某些實施例中，包含TGFβ結合部分之抗CD73抗體進一步包含多肽，其由SEQ ID NO:97中所述之胺基酸序列組成。

**【0429】** 在某些實施例中，抗CD73抗體包含第一多肽及第二多肽，其中第一和第二多肽分別包含SEQ ID NO:113及92、114及97、115及97、116及97、117及97、118及97、119及97、120及97或121及97中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，第一和第二多肽分別由SEQ ID NO:113及92、114及97、115及97、116及97、117及97、118及97、119及97、120及97或121及97中所述之胺基酸序列組成。在某些實施例中，抗CD73抗體包含各自包含第一多肽之胺基酸序列之兩個多肽，及各自包含第二多肽之胺基酸序列之兩個多肽。在某些實施例中，抗CD73抗體包含第一多肽之兩個複本及第二多肽之兩個複本。在某些實施例中，抗CD73抗體由第一多肽之兩個複本及第二多肽之兩個複本組成。

【0430】 在某些實施例中，TGF $\beta$ 結合部分包含特異性結合於TGF $\beta$ 1 (例如人類TGF $\beta$ 1)、TGF $\beta$ 2 (例如人類TGF $\beta$ 2)及/或TGF $\beta$ 3 (例如人類TGF $\beta$ 3)之抗體或其抗原結合片段。例示性抗TGF $\beta$ 抗體包括弗里路單抗(fresolumimab)及美泊珠單抗(metelimumab)且描述於US6492497B1、US7151169B2、US7723486B2中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0431】 在某些實施例中，抗CD73抗體包含能夠拮抗及/或抑制VEGF信號傳導路徑之結合部分。在某些實施例中，抗CD73抗體包含能夠拮抗及/或抑制VEGF之結合部分。在某些實施例中，抗CD73抗體包含VEGF結合部分。VEGF結合部分可為任何特異性結合於VEGF之一或多種家族成員或同功異型物之部分。在某些實施例中，VEGF結合部分特異性結合於VEGF-A (例如人類VEGF-A)。在某些實施例中，VEGF結合部分特異性結合於VEGF-B (例如人類VEGF-B)。在某些實施例中，VEGF結合部分特異性結合於VEGF-C (例如人類VEGF-C)。在某些實施例中，VEGF結合部分特異性結合於VEGF-D (例如人類VEGF-D)。在某些實施例中，VEGF結合部分特異性結合於VEGF-A (例如人類VEGF-A)、VEGF-B (例如人類VEGF-B)、VEGF-C (例如人類VEGF-C)及VEGF-D (例如人類VEGF-D)中之至少兩者。在某些實施例中，VEGF結合部分特異性結合於VEGF-A (例如人類VEGF-A)及VEGF-B (例如人類VEGF-B)。在某些實施例中，VEGF結合部分特異性結合於VEGF-C (例如人類VEGF-C)及VEGF-D (例如人類VEGF-D)。在某些實施例中，VEGF結合部分特異性結合於VEGF-A (例如人類VEGF-A)、VEGF-B (例如人類VEGF-B)、VEGF-C (例如人類VEGF-C)及VEGF-D (例如人類VEGF-D)中之至少三者。在某些實施例中，VEGF結合部分特異性結合於VEGF-A

(例如人類VEGF-A)、VEGF-B (例如人類VEGF-B)、VEGF-C (例如人類VEGF-C)及VEGF-D (例如人類VEGF-D)。熟習此項技術者將瞭解，特異性結合於VEGF之一種家族成員或同功異型物之VEGF結合部分可以類似或較高親和力結合於VEGF之一或多種其他家族成員或同功異型物。例示性VEGF結合部分包括阿柏西普(aflibercept)且揭示於Holash等人 (2002) PNAS 99 (17): 11393-98；US7306799B2、US7608261B2；及US7531173B2中，其各自以全文引用之方式併入本文中。

**【0432】** 在某些實施例中，VEGF結合部分包含蛋白質中結合於VEGF-A (例如人類VEGF-A)、VEGF-B (例如人類VEGF-B)、VEGF-C (例如人類VEGF-C)及/或VEGF-D (例如人類VEGF-D)之結構域，或其具有類似或改良之VEGF結合親和力之變異體。在某些實施例中，該結構域為VEGF受體(例如人類VEGF受體)之細胞外域。在某些實施例中，該結構域為VEGF受體(例如人類VEGF受體)之VEGF結合域。在某些實施例中，VEGF結合域包含VEGF受體(例如人類VEGF受體)之免疫球蛋白樣域中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者或七者。在某些實施例中，VEGF結合域包含一或多個、兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個或六個或更多個VEGF受體(例如人類VEGF受體)之免疫球蛋白樣域。在某些實施例中，VEGF結合域包含VEGF受體(例如人類VEGF受體)之免疫球蛋白樣域中之至多兩者、三者、四者、五者或六者。在某些實施例中，VEGF受體係選自由以下組成之群：VEGFR1 (例如人類VEGFR1)、VEGFR2 (例如人類VEGFR2)及VEGFR3 (例如人類VEGFR3)。在某些實施例中，VEGF結合部分包含VEGFR1 (例如人類VEGFR1)之細胞外域。在某些實施例中，VEGF結合部分包含與SEQ ID

NO:122中所述之序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，VEGF結合部分包含SEQ ID NO:122中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，VEGF結合部分由與SEQ ID NO:122中所述之序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。在某些實施例中，VEGF結合部分由SEQ ID NO:122中所述之胺基酸序列組成。在某些實施例中，VEGF結合部分包含VEGFR2 (例如人類VEGFR2)之細胞外域。在某些實施例中，VEGF結合部分包含VEGFR3 (例如人類VEGFR3)之細胞外域。

**【0433】** 在某些實施例中，抗CD73抗體包含多肽，其包含與SEQ ID NO:123、124、125、126或127中所述之序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗CD73抗體包含多肽，其包含SEQ ID NO:123、124、125、126或127中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，抗CD73抗體包含多肽，其由與SEQ ID NO:123、124、125、126或127中所述之序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。在某些實施例中，抗CD73抗體包含多肽，其由SEQ ID NO:123、124、125、126或127中所述之胺基酸序列組成。

**【0434】** 在某些實施例中，包含VEGF結合部分之抗CD73抗體進一步包含多肽，其包含與SEQ ID NO:97、92或128中所述之序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、



95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，包含VEGF結合部分之抗CD73抗體進一步包含多肽，其包含與SEQ ID NO:97中所述之序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，包含VEGF結合部分之抗CD73抗體進一步包含多肽，其包含SEQ ID NO:97中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，包含VEGF結合部分之抗CD73抗體進一步包含多肽，其由與SEQ ID NO:97中所述之序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列組成。在某些實施例中，包含VEGF結合部分之抗CD73抗體進一步包含多肽，其由SEQ ID NO:97中所述之胺基酸序列組成。

**【0435】** 在某些實施例中，抗CD73抗體包含第一多肽及第二多肽，其中第一和第二多肽分別包含SEQ ID NO:123及92、124及128、125及128、126及97或127及97中所述之胺基酸序列。在某些實施例中，第一和第二多肽分別由SEQ ID NO:123及92、124及128、125及128、126及97或127及97中所述之胺基酸序列組成。在某些實施例中，抗CD73抗體包含各自包含第一多肽之胺基酸序列之兩個多肽，及包含第二多肽之胺基酸序列之兩個多肽。在某些實施例中，抗CD73抗體包含第一多肽之兩個複本及第二多肽之兩個複本。在某些實施例中，抗CD73抗體由第一多肽之兩個複本及第二多肽之兩個複本組成。

在某些實施例中，VEGF結合部分包含特異性結合於VEGF-A (例如人類VEGF-A)、VEGF-B (例如人類VEGF-B)、VEGF-C (例如人類VEGF-C)及/或VEGF-D (例如人類VEGF-D)之抗體或其抗原結合片段。

例示性抗VEGF抗體包括貝伐珠單抗(bevacizumab)及蘭比珠單抗(ranibizumab)且描述於WO1998045331A2及WO1998045332A2中，其以全文引用之方式併入本文中。

#### 5.4 醫藥組合物

【0436】本文中提供一種組合物，其包含具有所需純度之於生理學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑中之本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體(參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA)。可接受之載劑、賦形劑或穩定劑在所使用之劑量及濃度下對受體無毒性，且包括緩衝液，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如十八烷基二甲基苯甲基氯化銨；氯化六羥季銨；苯紮氯銨、苜索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子型界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

【0437】在特定實施例中，醫藥組合物在醫藥學上可接受之載劑中包含本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體及視情況選用之一或多種其他預防劑或治療劑。在特定實施例中，醫藥組合物

在醫藥學上可接受之載劑中包含有效量之本文中所描述之抗體及視情況選用之一或多種其他預防劑或治療劑。在某些實施例中，抗體為醫藥組合物中所包括之唯一活性成分。本文中所描述之醫藥組合物可適用於降低或抑制CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)活性及治療病狀，諸如癌症或感染性疾病。在一個實施例中，本發明係關於本發明之醫藥組合物，其包含本發明之抗CD73抗體以用作藥劑。在另一實施例中，本發明係關於本發明之醫藥組合物，其係用於用以治療癌症或感染性疾病之方法中。

**【0438】** 非經腸製劑中使用之醫藥學上可接受之載劑包括水性媒劑、非水性媒劑、抗微生物劑、等張劑、緩衝液、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、乳化劑、鉗合劑或螯合劑及其他醫藥學上可接受之物質。水性媒劑之實例包括氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringers Injection)、等張右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖及乳酸林格氏注射液。非水性非經腸媒劑包括植物來源之非揮發性油、棉籽油、玉米油、芝麻油及花生油。可將抑菌或抑真菌濃度之抗微生物劑添加至封裝於多劑量容器中之非經腸製劑中，包括苯酚或甲酚、汞劑、苯甲醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞(thimerosal)、苯紮氯銨及苜索氯銨。等張劑包括氯化鈉及右旋糖。緩衝液包括磷酸鹽及檸檬酸鹽。抗氧化劑包括硫酸氫鈉。局部麻醉劑包括普魯卡因(procaine)鹽酸鹽。懸浮劑及分散劑包括羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。乳化劑包括聚山梨醇酯80 (TWEEN<sup>®</sup> 80)。金屬離子之鉗合劑或螯合劑包括EDTA。醫藥載劑亦包括乙醇、聚乙二醇及丙二醇作為水混溶媒劑；及用於pH值調節之氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸或乳酸。

**【0439】** 醫藥組合物可經調配以用於任何向個體投藥之途徑。投藥

途徑之具體實例包括鼻內、經口、經肺、經皮、皮內及非經腸。本文亦涵蓋非經腸投藥，其特徵在於皮下、肌肉內或靜脈內注射。可注射劑可呈習知形式以液體溶液或懸浮液形式、以適合於在注射之前在液體中形成溶液或懸浮液的固體形式或以乳液形式製備。可注射劑、溶液及乳液亦含有一或多種賦形劑。適合之賦形劑為例如水、生理食鹽水、右旋糖、甘油或乙醇。此外，若需要，待投與之醫藥組合物亦可含有少量無毒助劑，諸如濕潤劑或乳化劑、pH值緩衝劑、穩定劑、溶解增強劑及其他此類試劑，諸如乙酸鈉、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯及環糊精。

**【0440】** 用於非經腸投與抗體之製劑包括可立即用於注射之無菌溶液、在臨用之前可立即與溶劑組合的無菌無水可溶產品(諸如凍乾粉末)(包括皮下錠劑)、可立即用於注射之無菌懸浮液、在臨用之前可立即與媒劑組合的無菌無水不可溶產品以及無菌乳液。溶液可為水溶液或非水溶液。

**【0441】** 若靜脈內投與，則適合之載劑包括生理食鹽水或磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)，及含有增稠劑及增溶劑(諸如葡萄糖、聚乙二醇及聚丙二醇及其混合物)之溶液。

**【0442】** 如關於局部及全身性投藥所描述來製備包含抗體蛋白質之局部混合物。所得混合物可為溶液、懸浮液、乳液或其類似物，且可調配為乳膏、凝膠、軟膏、乳液、溶液、酞劑、洗劑、懸浮液、酞劑、糊劑、發泡體、氣溶膠、沖洗劑、噴霧劑、栓劑、繃帶、經皮貼片或適於局部投藥之任何其他調配物。

**【0443】** 本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體可調配為噴霧劑以用於局部施用，諸如藉由吸入(參見例如美

國專利案第4,044,126號、第4,414,209號及第4,364,923號，其描述用於遞送適用於治療發炎性疾病，特定言之哮喘之類固醇之氣霧劑且以全文引用之方式併入本文中)。用於投與呼吸道之此等調配物可單獨或與諸如乳糖之惰性載劑組合，呈用於噴霧器之氣溶膠或溶液形式，或用於吹入之微細粉末形式。在此類情況下，在一個實施例中，調配物之粒子之直徑將小於50微米，在一個實施例中，小於10微米。

**【0444】** 本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體可經調配以用於局域或局部施用，諸如用於向皮膚及黏膜局部施用，諸如在眼中，呈凝膠、乳膏及洗劑形式，及用於向眼部施用或用於腦池內或脊柱內施用。涵蓋局部投藥以用於經皮遞送以及向眼部或黏膜投藥，或用於吸入療法。亦可投與單獨或與其他醫藥學上可接受之賦形劑組合的抗體之鼻用溶液。

**【0445】** 包括離子導入及電泳裝置之經皮貼片為熟習此項技術者熟知的，且可用於投與抗體。舉例而言，此類貼片揭示於美國專利案第6,267,983號、第6,261,595號、第6,256,533號、第6,167,301號、第6,024,975號、第6,010,715號、第5,985,317號、第5,983,134號、第5,948,433號及第5,860,957號中，其皆以全文引用之方式併入本文中。

**【0446】** 在某些實施例中，包含本文中所描述之抗體的醫藥組合物為凍乾粉末，其可經復原以用於以溶液、乳液及其他混合物形式投與。其亦可經復原且調配為固體或凝膠。凍乾粉末係藉由將本文中所描述之抗體或其醫藥學上可接受之衍生物溶解於適合之溶劑中來製備。在某些實施例中，凍乾粉末為無菌的。溶劑可含有改良粉末或由粉末製備之復原溶液的穩定性或其他藥理學組分之賦形劑。可使用之賦形劑包括(但不限於)右旋

糖、山梨糖醇、果糖、玉米糖漿、木糖醇、丙三醇、葡萄糖、蔗糖或其他適合的試劑。溶劑亦可含有緩衝液，諸如檸檬酸鹽、磷酸鈉或磷酸鉀，或熟習此項技術者已知的其他此類緩衝液，在一個實施例中，其處於約中性pH值。隨後無菌過濾溶液，接著在熟習此項技術者已知之標準條件下凍乾，以提供所需調配物。在一個實施例中，所得溶液將分配至小瓶中以用於凍乾。各小瓶將含有單劑量或多劑量之化合物。凍乾粉末可儲存在適合的條件下，諸如在約4°C至室溫下。用注射用水復原此凍乾粉末得到用於非經腸投藥之調配物。復原時，將凍乾粉末添加至無菌水或其他適合的載劑中。確切量視所選化合物而定。此類量可憑經驗確定。

**【0447】** 本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體及本文中提供之其他組合物亦可經調配以靶向待治療的個體之身體之特定組織、受體或其他區域。許多此類靶向方法為熟習此項技術者熟知的。本文涵蓋所有此類靶向方法以用於本發明之組合物。關於靶向方法之非限制性實例，參見例如美國專利案第6,316,652號、第6,274,552號、第6,271,359號、第6,253,872號、第6,139,865號、第6,131,570號、第6,120,751號、第6,071,495號、第6,060,082號、第6,048,736號、第6,039,975號、第6,004,534號、第5,985,307號、第5,972,366號、第5,900,252號、第5,840,674號、第5,759,542號及第5,709,874號，其皆以全文引用之方式併入本文中。在特定實施例中，本文中所描述之抗體靶向腫瘤。

**【0448】** 待用於活體內投藥之組合物可為無菌的。此容易藉由例如無菌過濾膜過濾來實現。

## 5.5 使用方法及用途

【0449】 在另一態樣中，本發明提供使用本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體治療個體之方法。個體中任何將受益於與TGF $\beta$ 、VEGF及/或腺苷相關之CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)功能及/或信號傳導降低之疾病或病症皆可使用本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體治療。在某些實施例中，疾病或病症對免疫療法具有抗性，諸如檢查點靶向劑(例如拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體、拮抗性抗PD-1抗體、拮抗性抗TIM-3抗體、拮抗性抗LAG-3抗體、拮抗性抗CEACAM1抗體、促效性抗GITR抗體、拮抗性抗TIGIT抗體、拮抗性抗VISTA抗體、促效性抗CD137抗體或促效性抗OX40抗體)、TCR T細胞療法或嵌合抗原受體(CAR)T細胞療法(例如CD19 CAR T細胞療法)。在某些實施例中，疾病或病症在用免疫療法進行之治療之後復發，該免疫療法為諸如檢查點靶向劑(例如拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體、拮抗性抗PD-1抗體、拮抗性抗TIM-3抗體、拮抗性抗LAG-3抗體、拮抗性抗CEACAM1抗體、促效性抗GITR抗體、拮抗性抗TIGIT抗體、拮抗性抗VISTA抗體、促效性抗CD137抗體或促效性抗OX40抗體)、TCR T細胞療法或CAR T細胞療法。在某些實施例中，疾病或病症對化學療法(例如基於鉑之療法(例如順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)或奧沙利鉑(oxaliplatin))、酪胺酸激酶(例如VEGFR、Raf)抑制劑(例如索拉非尼(sorafenib))、DNA損傷誘導劑(例如吉西他濱(gemcitabine))、低甲基化劑(例如阿紮胞苷(azacitidine))及/或多種化學療法之組合(例如雙重鉑或FOLFOX療程(例如FOLFIRINOX或mFOLFOX6)))具有抗性。在某些實施例中，疾病或病症在用化學療法(例

如基於鉑之療法(例如順鉑、卡鉑或奧沙利鉑)、酪胺酸激酶(例如 VEGFR、Raf)抑制劑(例如索拉非尼)、DNA損傷誘導劑(例如吉西他濱)、低甲基化劑(例如阿紮胞苷)及/或多種化學療法之組合(例如雙重鉑或 FOLFOX 療程(例如 FOLFIRINOX 或 mFOLFOX6)))之後復發。在某些實施例中，疾病或病症對抗血管生成療法(例如貝伐珠單抗(bevacizumab))具有抗性。在某些實施例中，疾病或病症在用抗血管生成療法(例如貝伐珠單抗)進行之治療之後復發。在某些實施例中，實體腫瘤為可量測之疾病。

**【0450】** 本文中所揭示之抗CD73 (例如人類CD73)抗體尤其適用於抑制對腫瘤之免疫系統耐受性，且因此可用作用於患有癌症之個體之免疫療法。舉例而言，在某些實施例中，本發明提供一種治療個體中之癌症之方法，該方法包含向個體投與有效量之如本文中所揭示之抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物。

**【0451】** 可用本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴 CD73)抗體或醫藥組合物治療之癌症包括(但不限於)實體腫瘤、血液癌症(例如白血病、淋巴瘤、骨髓瘤，例如多發性骨髓瘤)及轉移性病灶。在一個實施例中，癌症為實體腫瘤。實體腫瘤之實例包括惡性病，例如各種器官系統之肉瘤、纖維母細胞肉瘤及癌(例如腺癌)，諸如影響肺、乳房、卵巢、淋巴、胃腸道(例如結腸)、肛門、生殖器及泌尿生殖道(例如腎、尿道上皮、膀胱細胞、前列腺)、咽、CNS (例如大腦、神經或膠細胞)、頭頸、皮膚(例如黑素瘤)及胰臟之實體腫瘤，以及包括惡性病之腺癌，諸如結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝癌、肺癌(例如非小細胞肺癌或小細胞肺癌)、小腸癌及食道癌。癌症可處於早期、中期、晚期或為轉移性癌症。



在某些實施例中，癌症對免疫療法具有抗性，諸如檢查點靶向劑(例如拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體或拮抗性抗PD-1抗體)。在某些實施例中，癌症為在用免疫療法進行之治療之後復發，該免疫療法為檢查點靶向劑(例如拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體、拮抗性抗PD-1抗體、拮抗性抗TIM-3抗體、拮抗性抗LAG-3抗體、拮抗性抗CEACAM1抗體、促效性抗GITR抗體、拮抗性抗TIGIT抗體、拮抗性抗VISTA抗體、促效性抗CD137抗體或促效性抗OX40抗體)。

**【0452】** 在一個實施例中，癌症係選自肺癌(例如肺腺癌或非小細胞肺癌(NSCLC)(例如具有鱗狀及/或非鱗狀組織學之NSCLC，或NSCLC腺癌))、黑素瘤(例如晚期黑素瘤)、腎癌(例如腎細胞癌)、肝癌(例如肝細胞癌)、骨髓瘤(例如多發性骨髓瘤)、前列腺癌(例如去勢抵抗性前列腺癌)、乳癌(例如不表現雌激素受體、孕酮受體或Her2/neu中之一者、兩者或全部之乳癌，例如三陰性乳癌)、卵巢癌、結腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌(例如頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)、神經膠母細胞瘤(GBM)、腦膜瘤、子宮內膜癌、胃部癌症或胃癌、腎上腺癌、肛門癌、胃-食道癌(例如食道鱗狀細胞癌)、間皮瘤、鼻咽癌、甲狀腺癌、子宮頸癌、上皮癌、腹膜癌或淋巴增生性疾病(例如移植後淋巴增生性疾病)。在特定實施例中，癌症為子宮頸癌。

**【0453】** 在一個實施例中，癌症為血液癌症，例如白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一個實施例中，癌症為白血病，例如急性淋巴母細胞白血病(ALL)(例如非-B細胞ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)

或毛細胞白血病。在一個實施例中，癌症為淋巴瘤，例如B細胞淋巴瘤、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、活化B細胞樣(ABC)瀰漫性大型B細胞淋巴瘤、生發中心B細胞(GCB)瀰漫性大型B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、復發性非霍奇金氏淋巴瘤、難治性非霍奇金氏淋巴瘤、復發性濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、小型淋巴球性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、結外邊緣區淋巴瘤或微小殘留病。在一個實施例中，癌症為骨髓瘤，例如多發性骨髓瘤。

**【0454】** 在另一實施例中，癌症係選自癌(例如晚期或轉移性癌)、黑素瘤或肺癌，例如非小細胞肺癌。

**【0455】** 在一個實施例中，癌症為肺癌，例如肺腺癌、非小細胞肺癌或小細胞肺癌。

**【0456】** 在一個實施例中，癌症為黑素瘤，例如晚期黑素瘤。在一個實施例中，癌症為對其他療法無反應的晚期或不可切除性黑素瘤。在其他實施例中，癌症為具有BRAF突變(例如BRAF V600突變)之黑素瘤。在其他實施例中，本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或醫藥組合物在存在或不存在BRAF抑制劑(例如維羅非尼(vemurafenib)或達拉非尼(dabrafenib))的情況下，在用抗CTLA-4抗體(例如伊匹單抗(ipilimumab))進行之治療之後投與。

**【0457】** 在另一實施例中，癌症為肝癌，例如晚期肝癌，伴有或不伴有病毒感染，例如慢性病毒性肝炎。

**【0458】** 在另一實施例中，癌症為前列腺癌，例如晚期前列腺癌。

**【0459】** 在另一實施例中癌症為骨髓瘤，例如多發性骨髓瘤。

【0460】 在另一實施例中，癌症為腎癌，例如腎細胞癌(RCC)(例如轉移性RCC，透明細胞腎細胞癌(CCRCC)或腎臟乳頭狀細胞癌)。

【0461】 在另一實施例中，癌症係選自肺癌、黑素瘤、腎癌、乳癌、結腸直腸癌、白血病或癌症之轉移性病灶。

【0462】 在某些實施例中，本發明提供預防或治療個體中之感染性疾病之方法，該方法包含向個體投與有效量之如本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或其醫藥組合物。在一個實施例中，本文中提供用於預防及/或治療感染(例如病毒感染、細菌感染、真菌感染、原蟲感染或寄生蟲感染)之方法。根據該等方法預防及/或治療之感染可由本文所鑑別之感染物引起。在特定實施例中，本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或其組合物為向個體投與之唯一活性劑。在某些實施例中，將本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或其組合物與用於治療感染性疾病之抗感染介入物(例如抗病毒劑、抗細菌劑、抗真菌劑或抗蠕蟲劑)組合使用。因此，在一個實施例中，本發明係關於用於預防及/或治療感染性疾病之方法中的本發明之抗體及/或醫藥組合物，視情況其中該抗體或醫藥組合物為向個體投與之唯一活性劑，或其中該抗體或醫藥組合物與抗感染介入物組合使用。

【0463】 可藉由本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或醫藥組合物治療及/或預防的感染性疾病係由包括(但不限於)細菌、寄生蟲、真菌、原蟲及病毒之感染物引起。在特定實施例中，由本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或醫藥組合物治療及/或預防之感染性疾病係由病毒引起。可根據本文中所描述

之方法預防及/或治療的病毒性疾病或病毒感染包括(但不限於)由A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、流感(例如A型流感或B型流感)、水痘、腺病毒、I型單純性疱疹(HSV-I)、II型單純性疱疹(HSV-II)、牛瘟、鼻病毒、埃可病毒(echovirus)、輪狀病毒、呼吸道融合性病毒、乳頭瘤病毒、乳多泡病毒、巨細胞病毒、埃克諾病毒(echinovirus)、蟲媒病毒、漢坦病毒(hantavirus)、科沙奇病毒(coxsackie virus)、腮腺炎病毒、麻疹病毒、風疹病毒、脊髓灰質炎病毒、天花、埃-巴二氏病毒(Epstein Barr virus)、I類型人類免疫缺陷病毒(HIV-I)、II型人類免疫缺陷病毒(HIV-II)以及諸如病毒性腦膜炎、腦炎、登革熱(dengue)或天花之病毒性疾病試劑引起的病毒性疾病或病毒感染。

【0464】可預防及/或治療之細菌感染包括由大腸桿菌(*Escherichia coli*)、肺炎克雷伯氏桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)、普通變形桿菌(*Proteus vulgaris*)、草綠色葡萄球菌(*Staphylococcus viridans*)及綠膿假單胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)引起之感染。可根據本文中所描述之方法預防及/或治療的由細菌(例如大腸桿菌、肺炎克雷伯氏桿菌、金黃色葡萄球菌、糞腸球菌、普通變形桿菌、草綠色葡萄球菌及綠膿假單胞菌)引起之細菌性疾病包括(但不限於)立克次體分枝桿菌(*Mycobacteria rickettsia*)、支原體(*Mycoplasma*)、奈瑟氏菌(*Neisseria*)、肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)、伯氏疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*)(萊姆病(Lyme disease))、炭疽芽孢桿菌(*Bacillus anthracis*)(炭疽病)、破傷風、鏈球菌、葡萄球菌、分枝桿菌、百日咳(pertussis)、霍亂(cholera)、瘟疫(plague)、白喉(diphtheria)、披衣菌(chlamydia)、金黃色葡萄球菌及軍團

桿菌(*legionella*)。

**【0465】** 可根據本文中所描述之方法預防及/或治療的由原蟲引起之原蟲性疾病或原蟲感染包括(但不限於)利什曼原蟲(*leishmania*)、球蟲病(*coccidiosis*)、錐蟲(*trypanosoma*)住血吸蟲(*schistosoma*)或瘧疾。可根據本文中所描述之方法預防及/或治療的由寄生蟲引起之寄生蟲性疾病或寄生蟲感染包括(但不限於)披衣菌及立克次體。

**【0466】** 可根據本文中所描述之方法預防及/或治療的真菌性疾病或真菌感染包括(但不限於)由以下引起之真菌性疾病或真菌感染：念珠菌(*Candida*)感染、接合菌病(*zygomycosis*)、念珠菌乳腺炎、伴有潛在毛孢子菌性血液病(*trichosporonemia*)之進行性散播性毛孢子菌病(*trichosporonosis*)、散播性念珠菌病、肺部巴西副球黴菌病(*paracoccidioidomycosis*)、肺部麴黴病(*aspergillosis*)、肺炎肺囊蟲(*Pneumocystis carinii*)肺炎、隱球菌腦膜炎、球黴菌腦膜腦炎(*coccidioidal meningoencephalitis*)及腦脊髓脈管炎、黑麴黴(*Aspergillus niger*)感染、鐮刀菌角膜炎(*Fusarium keratitis*)、副鼻竇黴菌病、熏煙色麴菌(*Aspergillus fumigatus*)心內膜炎、脛骨軟骨發育不良、平滑念珠菌(*Candida glabrata*)陰道炎、口咽念珠菌病、X連鎖慢性肉芽腫性疾病、足癬(*tinea pedis*)、皮膚念珠菌病、黴菌性胎盤炎(*mycotic placentitis*)、散播性毛孢子菌病、過敏性支氣管肺部麴黴病、真菌性角膜炎、新型隱球菌(*Cryptococcus neoformans*)感染、真菌性腹膜炎、膝曲彎孢菌(*Curvularia geniculata*)感染、葡萄球菌內眼炎、孢子絲菌病及皮膚真菌病(*dermatophytosis*)。

**【0467】** 在某些實施例中，本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小

鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或醫藥組合物係以單一療法形式向個體投與。

**【0468】** 在某些實施例中，此等方法進一步包含向個體投與其他治療劑。在某些實施例中，其他治療劑包含化學治療劑。在某些實施例中，化學治療劑包含低甲基化劑(例如阿紮胞苷)。在某些實施例中，化學治療劑包含DNA損傷誘導劑(例如吉西他濱)。在某些實施例中，化學治療劑包含基於鉑之療法(例如順鉑、卡鉑或奧沙利鉑)。在某些實施例中，化學治療劑包含酪胺酸激酶(例如VEGFR、Raf)抑制劑(例如索拉非尼)。在某些實施例中，化學治療劑包含多種化學療法之組合(例如雙重鉑或FOLFOX療程(例如FOLFIRINOX或mFOLFOX6))。在某些實施例中，其他治療劑包含抗血管生成療法(例如貝伐珠單抗)。在某些實施例中，其他治療劑包含抗體-藥物結合物。在某些實施例中，其他治療劑包含放射線治療劑。在某些實施例中，其他治療劑能夠引起免疫原性細胞死亡(例如腫瘤細胞死亡)。

**【0469】** 在某些實施例中，其他治療劑包含檢查點靶向劑。在某些實施例中，檢查點靶向劑係選自由以下組成之群：拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體、拮抗性抗PD-1抗體、拮抗性抗TIM-3抗體、拮抗性抗LAG-3抗體、拮抗性抗TIGIT抗體、拮抗性抗VISTA抗體、拮抗性抗CD96抗體、拮抗性抗CEACAM1抗體、促效性抗CD137抗體、促效性抗GITR抗體及促效性抗OX40抗體。在某些實施例中，檢查點靶向劑係選自由拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體及拮抗性抗PD-1抗體組成之群，其中本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或醫藥組合物與檢查點靶向劑協同作用。

**【0470】** 在一個實施例中，本發明係關於用於本發明之方法中的本發明之抗體及/或醫藥組合物，其中該方法進一步包含向個體投與其他治療劑。在一個實施例中，本發明係關於(a)本發明之抗體及/或醫藥組合物及(b)其他適用作藥劑之治療劑。在一個實施例中，本發明係關於(a)本發明之抗體及/或醫藥組合物，及(b)其他用於治療癌症之方法中之治療劑。在另一實施例中，本發明係關於醫藥組合物、套組或分裝部分之套組，其包含(a)本發明之抗體及/或醫藥組合物及(b)其他治療劑。在一個實施例中，其他治療劑為化學治療劑、放射性治療或檢查點靶向劑。

**【0471】** 在某些實施例中，抗PD-1抗體用於本文中所揭示之方法中。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由Bristol-Myers Squibb研發之尼沃單抗，亦稱為BMS-936558或MDX1106。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由Merck & Co研發之派立珠單抗，亦稱為拉立珠單抗(lambrolizumab)或MK-3475。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由CureTech研發之皮立珠單抗(pidilizumab)，亦稱為CT-011。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由Medimmune研發之MEDI0680，亦稱為AMP-514。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由Novartis Pharmaceuticals研發之PDR001。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由Regeneron Pharmaceuticals研發之REGN2810。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由Pfizer研發之PF-06801591。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由BeiGene研發之BGB-A317。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由AnaptysBio及Tesarco研發之TSR-042。在某些實施例中，抗PD-1抗體為由Hengrui研發之SHR-1210。

**【0472】** 可用於本文中所揭示之治療方法中之抗PD-1抗體的其他非限制性實例揭示於以下專利案及專利申請案中，該等文獻皆出於所有目的

以全文引用之方式併入本文中：美國專利案第6,808,710號；美國專利案第7,332,582號；美國專利案第7,488,802號；美國專利案第8,008,449號；美國專利案第8,114,845號；美國專利案第8,168,757號；美國專利案第8,354,509號；美國專利案第8,686,119號；美國專利案第8,735,553號；美國專利案第8,747,847號；美國專利案第8,779,105號；美國專利案第8,927,697號；美國專利案第8,993,731號；美國專利案第9,102,727號；美國專利案第9,205,148號；美國公開案第US 2013/0202623 A1號；美國公開案第US 2013/0291136 A1號；美國公開案第US 2014/0044738 A1號；美國公開案第US 2014/0356363 A1號；美國公開案第US 2016/0075783 A1號；以及PCT公開案第WO 2013/033091 A1號；PCT公開案第WO 2015/036394 A1號；PCT公開案第WO 2014/179664 A2號；PCT公開案第WO 2014/209804 A1號；PCT公開案第WO 2014/206107 A1號；PCT公開案第WO 2015/058573 A1號；PCT公開案第WO 2015/085847 A1號；PCT公開案第WO 2015/200119 A1號；PCT公開案第WO 2016/015685 A1號；及PCT公開案第WO 2016/020856 A1號。

【0473】 在某些實施例中，抗PD-L1抗體用於本文中所揭示之方法中。在某些實施例中，抗PD-L1抗體為由Genentech研發之阿特珠單抗(atezolizumab)。在某些實施例中，抗PD-L1抗體為由AstraZeneca、Celgene及Medimmune研發之德瓦魯單抗(durvalumab)。在某些實施例中，抗PD-L1抗體為由Merck Serono及Pfizer研發之艾維路單抗(avelumab)，亦稱為MSB0010718C。在某些實施例中，抗PD-L1抗體為由Bristol-Myers Squibb研發之MDX-1105。在某些實施例中，抗PD-L1抗體為由Amplimmune及GSK研發之AMP-224。



【0474】 可用於本文中所揭示之治療方法中之抗PD-L1抗體的非限制性實例揭示於以下專利案及專利申請案中，該等文獻皆出於所有目的以全文引用之方式併入本文中：美國專利案第7,943,743號；美國專利案第8,168,179號；美國專利案第8,217,149號；美國專利案第8,552,154號；美國專利案第8,779,108號；美國專利案第8,981,063號；美國專利案第9,175,082號；美國公開案第US 2010/0203056 A1號；美國公開案第US 2003/0232323 A1號；美國公開案第US 2013/0323249 A1號；美國公開案第US 2014/0341917 A1號；美國公開案第US 2014/0044738 A1號；美國公開案第US 2015/0203580 A1號；美國公開案第US 2015/0225483 A1號；美國公開案第US 2015/0346208 A1號；美國公開案第US 2015/0355184 A1號；以及PCT公開案第WO 2014/100079 A1號；PCT公開案第WO 2014/022758 A1號；PCT公開案第WO 2014/055897 A2號；PCT公開案第WO 2015/061668 A1號；PCT公開案第WO 2015/109124 A1號；PCT公開案第WO 2015/195163 A1號；PCT公開案第WO 2016/000619 A1號；及PCT公開案第WO 2016/030350 A1號。

【0475】 在某些實施例中，抗CTLA-4抗體用於本文中所揭示之方法中。在某些實施例中，抗CTLA-4抗體為由Bristol-Myers Squibb研發之伊派利單抗。

【0476】 在某些實施例中，本文中所揭示之抗CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）抗體係與靶向免疫調節酶（諸如IDO（吡啶胺-(2,3)-雙加氧酶）及/或TDO（色胺酸2,3-雙加氧酶））之化合物組合投與個體。因此，在一個實施例中，其他治療劑為靶向免疫調節酶之化合物，諸如吡啶胺-(2,3)-雙加氧酶(IDO)之抑制劑。在某些實施例中，此類化合物係選自由以

下組成之群：艾帕斯塔(epacadostat)(Incyte Corp；參見例如WO 2010/005958，該文獻以全文引用之方式併入本文中)、F001287 (Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb)、因多莫得(NewLink Genetics)及NLG919 (NewLink Genetics)。在一個實施例中，化合物為艾帕斯塔。在另一實施例中，化合物為F001287。在另一實施例中，化合物為因多莫得。在另一實施例中，化合物為NLG919。在特定實施例中，本文中所揭示之抗CD73 (例如人類CD73)抗體係與用於治療癌症之IDO抑制劑組合投與個體。如本文中所描述之用於治療癌症之IDO抑制劑以醫藥組合物之固體劑型(諸如錠劑、丸劑或膠囊)形式存在，其中該醫藥組合物包括IDO抑制劑及醫藥學上可接受之賦形劑。因此，如本文中所描述之抗體及如本文中所描述之IDO抑制劑可作為單獨劑型分開、依序或同時投與。在一個實施例中，抗體係非經腸投與，且IDO抑制劑係經口投與。在特定實施例中，抑制劑係選自由以下組成之群：艾帕斯塔(Incyte Corporation)、F001287(Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb)、因多莫得(NewLink Genetics)及NLG919 (NewLink Genetics)。艾帕斯塔已描述於PCT公開案第WO 2010/005958號中，該文獻出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。在一個實施例中，抑制劑為艾帕斯塔。在另一實施例中，抑制劑為F001287。在另一實施例中，抑制劑為因多莫得。在另一實施例中，抑制劑為NLG919。

**【0477】** 在某些實施例中，本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體係與疫苗組合投與個體。疫苗可為例如肽疫苗、DNA疫苗或RNA疫苗。在某些實施例中，疫苗為基於熱休克蛋白質之腫瘤疫苗或基於熱休克蛋白質之病原體疫苗。在特定實施例中，本文中所揭

示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體係與基於熱休克蛋白質之腫瘤疫苗組合投與個體。熱休克蛋白質(HSP)為跨所有物種廣泛發現的高度保守性蛋白質之家族。其表現可由於熱休克或其他形式之應力(包括暴露於毒素、氧化應力或葡萄糖去除)而被強有力地誘導達到高得多的水準。已根據分子量分類為五個家族：HSP-110、HSP-90、HSP-70、HSP-60及HSP-28。HSP經由抗原呈現細胞(APC)(諸如巨噬細胞及樹突狀細胞(DC))中之交叉呈現路徑遞送免疫原性肽，從而引起T細胞活化。HSP充當腫瘤相關抗原肽之伴隨蛋白載體，從而形成能夠誘導腫瘤特異性免疫性之複合物。在自將死亡之腫瘤細胞釋放時，HSP-抗原複合物由抗原呈現細胞(APC)吸收，其中該等抗原經加工成結合MHC I類及II類分子之肽，從而引起抗腫瘤CD8<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup> T細胞之活化。由來源於腫瘤製劑之HSP複合物引發的免疫性特異性針對由各個體之癌症表現的獨特抗原肽譜系。因此，在一個實施例中，本發明係關於(a)本發明之抗體及/或醫藥組合物及(b)疫苗，其用作藥劑，例如用於一種用於治療癌症之方法中。在一個實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物、套組或分裝部分之套組，其包含(a)本發明之抗體及/或醫藥組合物及(b)疫苗。在一個實施例中，疫苗為基於熱休克蛋白質之腫瘤疫苗。在一個實施例中，疫苗為基於熱休克蛋白質之病原體疫苗。在某些實施例中，疫苗如WO 2016/183486中所描述，該文獻以全文引用之方式併入本文中。

**【0478】** 熱休克蛋白質肽複合物(HSPPC)為由熱休克蛋白質與抗原肽非共價複合而組成之蛋白質肽複合物。HSPPC引發先天性及適應性免疫反應。在一個具體實施例中，抗原肽顯示對所治療之癌症的抗原性。HSPPC由APC經由膜受體(主要CD91)或藉由與鐸樣受體結合來有效捕

獲。HSPPC內化引起APC功能成熟以及趨化因子及細胞介素產生，從而引起自然殺手細胞(NK)、單核細胞以及Th1及Th-2介導之免疫反應之活化。在某些實施例中，在本文中所揭示之方法中使用的HSPPC包含一或多種來自應力蛋白質與抗原肽複合之hsp60、hsp70或hsp90家族的熱休克蛋白質。在某些實施例中，HSPPC包含hsc70、hsp70、hsp90、hsp110、grp170、gp96、鈣網蛋白或其中兩者或更多者之組合。

**【0479】** 在特定實施例中，熱休克蛋白質肽複合物(HSPPC)包含重組型熱休克蛋白質(例如hsp70或hsc70)或其肽結合域與重組型抗原肽之複合物。重組型熱休克蛋白質可藉由重組型DNA技術，例如使用如Dworniczak及Mirault, *Nucleic Acids Res.* 15:5181-5197 (1987)及GenBank寄存編號P11142及/或Y00371中所描述之人類hsc70序列來產生，該等文獻中之每一者皆以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，Hsp70序列如Hunt及Morimoto *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82 (19), 6455-6459 (1985)及GenBank寄存編號P0DMV8及/或M11717中所描述，該等文獻中之每一者皆以全文引用之方式併入本文中。抗原肽亦可藉由此項技術中已知之重組型DNA方法來製備。

**【0480】** 在某些實施例中，抗原肽包含經修飾之胺基酸。在某些實施例中，經修飾之胺基酸包含轉譯後修飾。在某些實施例中，經修飾之胺基酸包含轉譯後修飾之模擬物。在某些實施例中，經修飾之胺基酸為已在側鏈羥基或胺上磷酸化之Tyr、Ser、Thr、Arg、Lys或His。在某些實施例中，經修飾之胺基酸為已在側鏈羥基或胺上磷酸化之Tyr、Ser、Thr、Arg、Lys或His胺基酸之模擬物。

**【0481】** 在特定實施例中，本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小

鼠或食蟹獼猴CD73)抗體係與熱休克蛋白質肽複合物(HSPPC)，例如熱休克蛋白質肽複合物-96 (HSPPC-96)組合投與個體以治療癌症。HSPPC-96 包含96 kDa熱休克蛋白質(Hsp)gp96與抗原肽之複合物。HSPPC-96為由個體之腫瘤製造的癌症免疫療法且含有該癌症之抗原「指紋」。在某些實施例中，此指紋含有獨特的抗原，該抗原僅存在於特定個體之特異性癌細胞中且疫苗注射意欲刺激個體之免疫系統以識別及攻擊任何具有該特異性癌症指紋之細胞。因此，在一個實施例中，本發明係關於本發明之抗體及/或醫藥組合物與熱休克蛋白質肽複合物(HSPPC)之組合，其用作藥劑及/或用於一種用於治療癌症之方法中。

**【0482】** 在某些實施例中，HSPPC (例如HSPPC-96)係由個體之腫瘤組織產生。在特定實施例中，HSPPC (例如HSPPC-96)係由所治療之癌症類型或其轉移的腫瘤產生。在另一特定實施例中，HSPPC (例如HSPPC-96)對所治療之個體為自體性。在某些實施例中，腫瘤組織為非壞死腫瘤組織。在某些實施例中，使用至少1公克(例如至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9或至少10公克)非壞死腫瘤組織產生疫苗方案。在某些實施例中，在手術切除之後，在用於疫苗製備之前冷凍非壞死腫瘤組織。在某些實施例中，藉由純化技術將HSPPC (例如HSPPC-96)自腫瘤組織分離，過濾且準備用於可注射疫苗。在某些實施例中，向個體投與6-12個劑量之HSPPC，例如HSPCC-96。在此類實施例中，HSPPC (例如HSPPC-96)劑量可每週進行投與持續前4個劑量，且隨後每兩週進行投與持續2-8個額外劑量。

**【0483】** 可根據本文中所描述之方法使用的HSPPC之其他實例揭示於以下專利案及專利申請案中，該等文獻皆以全文引用之方式併入本文

中：美國專利案第6,391,306號、第6,383,492號、第6,403,095號、第6,410,026號、第6,436,404號、第6,447,780號、第6,447,781號及第6,610,659號。HSPPC之實例包括(但不限於)Prophage™、AutoSynVax™及PhosphoSynVax™。

**【0484】** 在某些實施例中，向個體投與本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體與佐劑之組合。各種佐劑可視治療情形來使用。適合的佐劑之非限制性實例包括(但不限於)弗氏完全佐劑(Complete Freund's Adjuvant, CFA)、弗氏不完全佐劑(IFA)、montanide ISA(不完全Seppic佐劑)、Ribi佐劑系統(RAS)、Titer Max、胞壁醯基肽、Syntex佐劑調配物(SAF)、明礬(氫氧化鋁及/或磷酸鋁)、鋁鹽佐劑、Gerbu<sup>®</sup>佐劑、硝化纖維素吸收之抗原、囊封或截留之抗原、3脫氧-醯基化單磷醯基脂質A (3 D-MPL)、免疫刺激性寡核苷酸、鐸樣受體(TLR)配位體、甘露聚糖結合性凝集素(MBL)配位體、STING促效劑、免疫刺激性複合物(諸如皂素)、Quil A、QS-21、QS-7、ISCOMATRIX等。其他佐劑包括CpG寡核苷酸及雙股RNA分子，諸如聚(A)及聚(U)。亦可使用以上佐劑之組合。參見例如美國專利案第6,645,495號；第7,029,678號；及第7,858,589號，其皆以全文引用之方式併入本文中。在一個實施例中，本文中所使用之佐劑為QS-21刺激劑。

**【0485】** 在某些實施例中，向個體投與本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體與包含TCR之其他治療劑之組合。在某些實施例中，其他治療劑為可溶性TCR。在某些實施例中，其他治療劑為表現TCR之細胞。因此，在一個實施例中，本發明係關於本發明之抗體及/或醫藥組合物與包含TCR之其他治療劑之組合，其用作藥劑及/或用於

一種用於治療癌症之方法中。

**【0486】** 在某些實施例中，向個體投與本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體與表現嵌合抗原受體(CAR)之細胞之組合。在某些實施例中，細胞為T細胞。例示性CAR T細胞療法提供於Pettitt等人 (2017) *Molecular Therapy* 26(2):342-53中，其以全文引用之方式併入本文中。在某些實施例中，CAR T細胞療法包含CD19 CAR T細胞療法(例如YESCARTA™及KYMRIAHTM)。在某些實施例中，個體患有CD19<sup>+</sup>癌症(例如CD19<sup>+</sup>惡性血液病)。在某些實施例中，此類CD19<sup>+</sup>癌症對單獨的CAR T細胞療法具有抗性。在某些實施例中，選擇具有對CAR T細胞療法之反應率不超過90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或更低的腫瘤或臨床適應症之個體接受用本文中所揭示之抗體及/或醫藥組合物(單獨或與CAR T細胞療法組合)進行之治療。在某些實施例中，選擇患有非特指型瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL-nos)、原發性縱隔大型B細胞淋巴瘤、高級B細胞淋巴瘤或由濾泡性淋巴瘤引起之DLBCL的個體接受用本文中所揭示之抗體及/或醫藥組合物(單獨或與CD19 CAR T細胞療法(例如YESCARTA™)組合)進行之治療。在某些實施例中，選擇患有B細胞前驅體ALL之個體接受用本文中所揭示之抗體及/或醫藥組合物(單獨或與CD19 CAR T細胞療法(例如KYMRIAHTM)組合)進行之治療。在某些實施例中，與呈現所輸注之CAR T細胞療法之充分擴增無關，個體具有不充分的反應。

**【0487】** 在特定實施例中，CD19<sup>+</sup>癌症為CD19<sup>+</sup>惡性血液病。在某些實施例中，CD19<sup>+</sup>惡性血液病為非-B-細胞前驅體ALL (例如瀰漫性大型B細胞淋巴瘤或套細胞淋巴瘤)。在某些實施例中，CD19<sup>+</sup>癌症對用先前治

療(例如單株抗CD20抗體療法或含有蔥環黴素之化學療法方案)進行之治療具有抗性或在用先前治療進行之治療之後復發。在某些實施例中，個體對CD19 CAR T細胞療法(例如YESCARTA™或KYMRIAHTM)之至少一次輸注具有不充分反應。在某些實施例中，個體具有可量測之疾病。

**【0488】** 在某些實施例中，向個體投與本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體與TCR模擬抗體之組合。在某些實施例中，TCR模擬抗體為特異性結合於肽-MHC複合物之抗體。關於TCR模擬抗體之非限制性實例，參見例如美國專利案第9,074,000號及美國公開案第US 2009/0304679 A1號及第US 2014/0134191 A1號，其皆以全文引用之方式併入本文中。

**【0489】** 在某些實施例中，本文中所揭示之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體係與雙特異性T細胞接合分子(BiTE)(例如如WO2005061547A2中所描述，該文獻以全文引用之方式併入本文中)及/或雙親和力再靶向抗體(DART)(例如如WO2012162067A2中所描述，該文獻以全文引用之方式併入本文中)組合投與個體。在某些實施例中，BiTE及/或DART特異性結合於腫瘤相關抗原(例如，在腫瘤中過表現之多肽、來源於腫瘤病毒之多肽、包含對腫瘤具有特異性之轉譯後修飾的多肽、在腫瘤中特異性突變之多肽)及效應細胞上之分子(例如CD3或CD16)。在某些實施例中，腫瘤相關抗原為EGFR (例如人類EGFR)，視情況其中BiTE及/或DART包含西妥昔單抗之VH及VL序列。在某些實施例中，腫瘤相關抗原為Her2 (例如人類Her2)，視情況其中BiTE及/或DART包含曲妥珠單抗之VH及VL序列。在某些實施例中，腫瘤相關抗原為CD20 (例如人類CD20)。



**【0490】** 抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體及其他治療劑(例如化學治療劑、放射性治療劑、檢查點靶向劑、IDO抑制劑、疫苗、佐劑、可溶性TCR、表現TCR之細胞、表現嵌合抗原受體之細胞及/或TCR模擬抗體)可以單獨劑型形式分開、依序或同時投與。在一個實施例中，抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體係非經腸投與，且IDO抑制劑係經口投與。

**【0491】** 本文中所描述之抗體或醫藥組合物可藉由多種途徑遞送至個體。此等途徑包括(但不限於)非經腸、鼻內、氣管內、經口、皮內、局部、肌肉內、腹膜內、經皮、靜脈內、瘤內、結膜、動脈內及皮下途徑。亦可使用經肺投藥，例如藉由使用吸入器或霧化器，及具有用作噴霧之氣霧劑的調配物。在某些實施例中，本文中所描述之抗體或醫藥組合物係皮下或靜脈內遞送。在某些實施例中，本文中所描述之抗體或醫藥組合物係動脈內遞送。在某些實施例中，本文中所描述之抗體或醫藥組合物係瘤內遞送。在某些實施例中，將本文中所描述之抗體或醫藥組合物遞送至腫瘤引流淋巴結中。

**【0492】** 將在治療及/或預防病狀中有效的抗體或組合物之量將視疾病性質而定，且可藉由標準臨床技術來確定。

**【0493】** 待用於組合物中之精確劑量亦將視投藥途徑及感染或由其引起之疾病的嚴重性而定，且應根據醫師之判斷及各個體之情況來決定。舉例而言，有效劑量亦可視投藥手段、目標位點、患者之生理狀態(包括年齡、體重及健康)、患者是否為人類或動物、所投與之其他藥物或治療是否為預防性或治療性而變化。通常，患者為人類，但亦可治療非人類哺乳動物，包括轉殖基因哺乳動物。最佳地對治療劑量進行滴定以使安全性

及功效最佳化。

**【0494】** 本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體亦可用於使用熟習此項技術者已知的經典免疫組織化學方法(包括免疫分析法, 諸如酶聯結免疫吸附劑分析法(ELISA)、免疫沈澱或西方墨點法(Western blotting))分析生物樣品中之CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)蛋白質含量。適合的抗體分析法標記物為此項技術中已知的, 且包括酶標記物, 諸如葡萄糖氧化酶; 放射性同位素, 諸如碘( $^{125}\text{I}$ 、 $^{121}\text{I}$ )、碳( $^{14}\text{C}$ )、硫( $^{35}\text{S}$ )、氫( $^3\text{H}$ )、銦( $^{121}\text{In}$ )及鎝( $^{99}\text{Tc}$ ); 發光標記, 諸如魯米諾(luminol); 及螢光標記物, 諸如螢光素及若丹明(rhodamine), 及生物素。此類標記物可用於標記本文中所描述之抗體。或者, 識別本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體之第二抗體可經標記且與抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體組合使用以偵測CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)蛋白質含量。因此, 在一個實施例中, 本發明係關於本發明之抗體之用途, 其係用於活體外偵測生物樣品中之CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)蛋白質。在另一個實施例中, 本發明係關於本發明之抗CD73抗體之用途, 其係用於活體外分析及/或偵測生物樣品中之CD73 (例如(例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)蛋白質含量, 視情況其中抗CD73抗體與放射性核種或可偵測標記物結合及/或攜載本文中所描述之標記物, 及/或其中使用免疫組織化學方法。

**【0495】** 對CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)蛋白質之表現量的分析意欲包括定性或定量地直接(例如藉由測定或評估絕對蛋白質含量)或相對(例如藉由與第二生物樣品中之疾病相關蛋白質含量相比)量測或評估第一生物樣品中之CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)蛋白質

之含量。可量測或評估第一生物樣品中之CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)多肽表現量且將其與標準CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)蛋白質含量相比，該標準係例如自獲自未患有病症之個體的第二生物樣品取得或藉由求取來自未患有病症之個體群體的含量之平均值來確定。如此項技術中將瞭解，在已知「標準」CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)多肽含量之後，其可重複用作對比之標準。因此，在另一實施例中，本發明係關於用於分析及/或檢測生物樣品中之CD73蛋白質含量(例如人類CD73蛋白質含量)之活體外方法，其包含藉由免疫組織化學方法來定性或定量地量測或評估生物樣品中之CD73蛋白質(例如人類CD73蛋白質)之含量。

**【0496】** 如本文中所使用，術語「生物樣品」係指任何自潛在地表現CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之個體、細胞株、組織或其他細胞來源獲得之生物樣品。用於自動物(例如人類或食蟹獼猴)獲得組織活檢體及體液之方法為此項技術中熟知的。生物樣品包括外周單核血球。

**【0497】** 本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體可用於預後、診斷、監測及篩選應用，包括熟習此項技術者熟知且作為標準及基於本說明書之活體外及活體內應用。用於活體外評定及評估免疫系統狀態及/或免疫反應之預後、診斷、監測及篩選分析法及套組可用於預測、診斷及監測以評估患者樣品，包括已知具有或懷疑具有免疫系統功能異常之患者樣品或關於預期或所需免疫系統反應、抗原反應或疫苗反應對患者樣品進行評估。對免疫系統狀態及/或免疫反應之評定及評估亦適用於確定患者對藥物臨床試驗或對與不同藥劑或抗體對比投與特定化學治療劑、放射性治療劑或抗體(包括其組合)的適合性。此類型之預

後及診斷監測及評定已在實踐中利用針對乳癌中之HER2蛋白質之抗體 (HercepTest™, Dako)進行，其中該分析法亦用於針對使用Herceptin®之抗體療法評估患者。活體內應用包括定向細胞療法及免疫系統調節及免疫反應之放射性成像。因此，在一個實施例中，本發明係關於本發明之抗CD73抗體及/或醫藥組合物，其用作診斷劑。在一個實施例中，本發明係關於本發明之抗CD73抗體及/或醫藥組合物，其用於一種用於預測、診斷及/或監測具有或懷疑具有免疫系統功能異常之個體或關於預期或所需免疫系統反應、抗原反應或疫苗反應對個體進行預測、診斷及/或監測的方法。在另一實施例中，本發明係關於本發明之抗CD73抗體之用途，其係用於預測、診斷及/或監測具有或懷疑具有免疫系統功能異常之個體或關於預期或所需免疫系統反應、抗原反應或疫苗反應對個體進行預測、診斷及/或監測，該預測、診斷及/或監測係藉由活體外分析及/或偵測個體之生物樣品中之人類CD73蛋白質含量來進行。

**【0498】** 在一個實施例中，抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體可用於活檢樣品之免疫組織化學中。在一個實施例中，該方法為活體外方法。在另一實施例中，抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體可用於偵測CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之含量，或在細胞膜表面上含有CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之細胞之含量，接著可使該等細胞之含量與某些疾病症狀相關聯。本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體可具有可偵測或功能性標記物及/或可與放射性核種或可偵測標記物結合。當使用螢光標記物時，可利用當前可用的此項技術中已知的顯微法及螢光活化細胞分類器分析或兩種方法程序之組合鑑別及定量特異性結合成員。本文中所描述之抗

CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體可具有螢光標記物或可與其結合。例示性螢光標記物包括例如反應性及結合探針，例如胺基香豆素(Aminocoumarin)、螢光素及Texas紅、Alexa Fluor染料、Cy染料及DyLight染料。抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體可具有放射性標記物或放射性核種或可與其結合，諸如同位素 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{51}\text{Cr}$ 、 $^{57}\text{Co}$ 、 $^{58}\text{Co}$ 、 $^{59}\text{Fe}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{99}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{117}\text{Lu}$ 、 $^{121}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{198}\text{Au}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 及 $^{186}\text{Re}$ 。當使用放射性標記物時，可利用當前可用的此項技術中已知的計數程序鑑別及定量針對CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體之特異性結合。在其中標記物為酶之實例中，偵測可藉由本發明所利用的如此項技術中已知的比色、分光光度、氟分光光度、電流測定或氣體定量技術中之任一者來實現。此可藉由使樣品或對照樣品與抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體在允許抗體與CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之間形成複合物的條件下接觸來實現。在樣品及對照物中偵測及比較抗體與CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之間形成的任何複合物。根據本文中所描述之抗體與CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之特異性結合，抗體可用於特異性偵測細胞表面上之CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)表現。本文中所描述之抗體亦可用於經由免疫親和力純化來純化CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)。本文中亦包括可以測試套組、套組或分裝部分之套組形式製備之分析法系統，其用於例如CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)或CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)/CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)配位體複合物之存在程度之定量分析。系統、測試套

組、套組或分裝部分之套組可包含經標記之組分(例如經標記之抗體)及一或多種其他免疫化學試劑。

**【0499】** 在某些實施例中，本文中所描述之抗體及醫藥組合物可與以下中之一或多者一起使用或組合：化學治療劑、抗癌劑、抗血管生成劑、抗纖維化劑、免疫治療劑、治療性抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質(諸如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)、抗體-藥物結合物(ADC)、放射線治療劑、抗腫瘤劑、抗增生劑、溶瘤病毒、基因調節劑或編輯劑(諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶或合成核酸酶、TALEN)、CAR (嵌合抗原受體)T細胞免疫治療劑、經工程改造之T細胞受體(TCR-T)或其任何組合。此等治療劑可呈化合物、抗體、多肽或聚核苷酸之形式。在某些實施例中，本申請案提供一種產物，其包含本文中所描述之化合物及其他治療劑作為組合製劑以用於在療法中同時、分開或依序使用，例如用於治療對CD73抑制及/或TGFβ信號傳導抑制起反應之疾病、病症或病狀之方法。

**【0500】** 在某些實施例中，本文中所描述之抗體及醫藥組合物可與DDR2抑制劑(例如達沙替尼(dasatinib))一起使用或組合，視情況與免疫檢查點抑制劑(例如PD-1抑制劑)組合。

### 目標

**【0501】** 在某些實施例中，本文中所描述之抗體及醫藥組合物可與其他治療劑中之一或多者一起使用或組合。一或多種治療劑包括(但不限於)諸如以下之基因、配位體、受體、蛋白質、因子之抑制劑、促效劑、拮抗劑、配位體、調節劑、刺激劑、阻斷劑、活化劑或抑制劑：阿貝爾森鼠類白血病病毒癌基因同系物1基因(Abelson murine leukemia viral

oncogene homolog 1 gene ; ABL, 諸如ABL1)、乙醯基-CoA羧化酶(諸如ACC1/2)、經活化之CDC激酶(ACK, 諸如ACK1)、腺苷脫胺酶、腺苷受體(諸如A2B、A2a、A3)、腺苷酸環化酶、ADP核糖基環化酶-1、促腎上腺皮質激素受體(ACTH)、氣單胞菌溶素、AKT1基因、Alk-5蛋白激酶、鹼性磷酸酶、 $\alpha$ 1腎上腺素受體、 $\alpha$ 2腎上腺素受體、 $\alpha$ -酮戊二酸脫氫酶(KGDH)、胺基肽酶N、AMP活化之蛋白激酶、多形性淋巴瘤激酶(ALK, 諸如ALK1)、雄激素受體、血管生成素(諸如配位體-1、配位體-2)、血管收縮素原(AGT)基因、鼠類胸腺瘤病毒癌基因同系物1 (AKT)蛋白激酶(諸如AKT1、AKT2、AKT3)、載脂蛋白A-I (APOA1)基因、細胞凋亡誘導因子、細胞凋亡蛋白質(諸如1、2)、細胞凋亡信號調節激酶(ASK, 諸如ASK1)、精胺酸酶(I)、精胺酸脫亞胺酶、芳香酶、星形同系物1 (ASTE1)基因、共濟失調毛細管擴張及Rad 3相關(ATR)絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶、極光蛋白激酶(諸如1、2)、Ax1酪胺酸激酶受體、含有5 (BIRC5)基因之桿狀病毒IAP重複物、基礎免疫球蛋白(Basigin)、B細胞淋巴瘤2 (BCL2)基因、Bcl2結合組分3、Bcl2蛋白質、BCL2L11基因、BCR (斷點叢集區域)蛋白質及基因、 $\beta$ 腎上腺素受體、 $\beta$ -連環蛋白、B-淋巴細胞抗原CD19、B-淋巴細胞抗原CD20、B-淋巴細胞細胞黏附分子、B-淋巴細胞刺激劑配位體、骨形態生成蛋白質-10配位體、骨形態生成蛋白質-9配位體調節劑、短尾畸型蛋白質、緩激肽受體、B-Raf原癌基因(BRAF)、Bcr-Abl酪胺酸激酶、含有蛋白質之溴結構域及外部結構域(BET)溴結構域(諸如BRD2、BRD3、BRD4)、布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase ; BTK)、調鈣蛋白、調鈣蛋白依賴性蛋白激酶(CaMK, 諸如CAMKII)、癌症睪丸抗原2、癌症睪丸抗原NY-ESO-1、癌

症/睪丸抗原1B (CTAG1)基因、大麻素受體(諸如CB1、CB2)、碳酸酐酶、酪蛋白激酶(CK，諸如CKI、CKII)、卡斯蛋白酶(諸如卡斯蛋白酶-3、卡斯蛋白酶-7、卡斯蛋白酶-9)、卡斯蛋白酶8細胞凋亡相關半胱胺酸胺酶CASP8-FADD樣調節劑、卡斯蛋白酶募集域蛋白質-15、組織蛋白酶G、CCR5基因、CDK活化激酶(CAK)、檢查點激酶(諸如CHK1、CHK2)、趨化因子(C-C主結構)受體(諸如CCR2、CCR4、CCR5、CCR8)、趨化因子(C-X-C主結構)受體(諸如CXCR4、CXCR1、及CXCR2)、趨化因子CC21配位體、膽囊收縮素CCK2受體、絨膜促性腺激素、c-Kit (酪胺酸-蛋白激酶套組或CD117)、緊密連接蛋白(諸如6、18)、分化叢集(CD)，諸如CD4、CD27、CD29、CD30、CD33、CD37、CD40、CD40配位體受體、CD40配位體、CD40LG基因、CD44、CD45、CD47、CD49b、CD51、CD52、CD55、CD58、CD66e、CD70基因、CD74、CD79、CD79b、CD79B基因、CD80、CD95、CD99、CD117、CD122、CDw123、CD134、CDw137、CD158a、CD158b1、CD158b2、CD223、CD276抗原；群集素(CLU)基因、群集素、c-Met (肝細胞生長因子受體(HGFR))、補體C3、結締組織生長因子、COP9信號體子單元5、CSF-1 (群落刺激因子1受體)、CSF2基因、CTLA-4 (細胞毒性T淋巴球蛋白4)受體、細胞週期素D1、細胞週期素G1、細胞週期素依賴性激酶(CDK，諸如CDK1、CDK1B、CDK2-9)、環加氧酶(諸如1、2)、CYP2B1基因、豪豬半胱胺酸棕櫚醯基轉移酶、細胞色素P450 11B2、細胞色素P450 17、細胞色素P450 17A1、細胞色素P450 2D6、細胞色素P450 3A4、細胞色素P450還原酶、細胞介素信號傳導-1、細胞介素信號傳導-3、細胞質異檸檬酸脫氫酶、胞嘧啶脫胺酶、胞嘧啶DNA甲



基轉移酶、細胞毒性T淋巴球蛋白質-4、DDR2基因、 $\delta$ 樣蛋白質配體(諸如3、4)、脫氧核糖核酸酶、Dickkopf-1配位體、二氫葉酸還原酶(DHFR)、二氫嘧啶脫氫酶、二肽基肽酶IV、盤狀結構域受體(DDR, 諸如DDR1)、DNA結合蛋白質(諸如HU- $\beta$ )、DNA依賴性蛋白激酶、DNA旋轉酶、DNA甲基轉移酶、DNA聚合酶(諸如 $\alpha$ )、DNA引物酶、dUTP焦磷酸酶、L-多巴色素互變異構酶、棘皮動物微管樣蛋白質4、EGFR酪胺酸激酶受體、彈性蛋白酶、延長因子1 $\alpha$ 2、延長因子2、內皮因子、核酸內切酶、內質網素、內皮唾酸蛋白、內皮生長抑素、內皮素(諸如ET-A、ET-B)、zeste同系物2強化子(EZH2)、艾普瑞林(Ephrin; EPH)酪胺酸激酶(諸如Epha3、Ephb4)、艾普瑞林B2配位體、表皮生長因子、表皮生長因子受體(EGFR)、表皮生長因子受體(EGFR)基因、後生因子、上皮細胞黏附分子(EpCAM)、Erb-b2 (v-erb-b2禽類有核紅血球白血病毒癌基因同系物2)酪胺酸激酶受體、Erb-b3酪胺酸激酶受體、Erb-b4酪胺酸激酶受體、E-選擇蛋白、雌二醇17 $\beta$ 脫氫酶、雌激素受體(諸如 $\alpha$ 、 $\beta$ )、雌激素相關受體、真核轉譯始動因子5A (EIF5A)基因、Exportin 1、細胞外信號相關激酶(諸如1、2)、胞外信號調節激酶(ERK)、因子(諸如Xa、VIIa)、法尼醇X受體(FXR)、Fas配位體、脂肪酸合成酶(FASN)、鐵蛋白、FGF-2配位體、FGF-5配位體、纖維母細胞生長因子(FGF, 諸如FGF1、FGF2、FGF4)、纖維結合蛋白、Fms相關酪胺酸激酶3 (Flt3)、Fms樣酪胺酸激酶-3配位體(FLT3L)、局部黏著斑激酶(FAK, 諸如FAK2)、葉酸羥化酶前列腺特異性膜抗原1 (FOLH1)、葉酸受體(諸如 $\alpha$ )、葉酸、葉酸轉運體1、FYN酪胺酸激酶、配對鹼性胺基酸裂解酶(FURIN)、 $\beta$ -葡糖苷酸酶、半乳糖苷基轉移酶、半乳糖凝集素-3、神經節苷脂GD2、糖皮質激素、糖皮質

激素誘導之TNFR相關蛋白GITR受體、麩胺酸羧肽酶II、麩醯胺酸酶、谷胱甘肽S-轉移酶P、肝糖合成酶激酶(GSK，諸如3-β)、磷脂肌醇蛋白聚糖3 (GPC3)、促性腺激素釋放荷爾蒙(GNRH)、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)受體、粒細胞-群落刺激因子(GCSF)配位體、生長因子受體結合蛋白質2 (GRB2)、Grp78 (78 kDa葡萄糖調節蛋白)鈣結合蛋白質、分子伴隨蛋白groEL2基因、血基質加氧酶1 (HO1)、熱休克蛋白質(諸如27、70、90α、β)、熱休克蛋白質基因、熱穩定腸毒素受體、刺蝟蛋白質、肝素酶、肝細胞生長因子、HERV-H LTR結合蛋白質2、己醣激酶、組織胺H2受體、組蛋白甲基轉移酶(DOT1L)、組蛋白脫乙酰基酶(HDAC，諸如1、2、3、6、10、11)、組蛋白H1、組蛋白H3、I類HLA抗原(A-2α)、II類HLA抗原、同源盒蛋白質NANOG、HSPB1基因、人類白細胞抗原(HLA)、人類乳頭狀瘤病毒(諸如E6、E7)蛋白質、玻尿酸、玻尿酸酶、低氧誘導性因子-1α (HIF1α)、壓印母本表現轉錄(H19)基因、有絲分裂原活化蛋白激酶激酶激酶1 (MAP4K1)、酪胺酸-蛋白激酶HCK、I-κ-B激酶(IKK，諸如IKKbe)、IL-1α、IL-1β、IL-12、IL-12基因、IL-15、IL-17、IL-2基因、IL-2受體α子單元、IL-2、IL-3受體、IL-4、IL-6、IL-7、IL-8、免疫球蛋白(諸如G、G1、G2、K、M)、免疫球蛋白Fc受體、免疫球蛋白γ Fc受體(諸如I、III、IIIA)、吲哚胺2,3-二加氧酶(IDO，諸如IDO1)、吲哚胺吡咯2,3-雙加氧酶1抑制劑、胰島素受體、類胰島素生長因子(諸如1、2)、整合素α-4/β-1、整合素α-4/β-7、整合素α-5/β-1、整合素α-V/β-3、整合素α-V/β-5、整合素α-V/β-6、細胞間黏附分子1 (ICAM-1)、干擾素(諸如α、α2、β、γ)、黑素瘤2中缺乏之干擾素誘導性蛋白質(AIM2)、I型干擾素受體、介白素1配位體、介白素13受體

$\alpha 2$ 、介白素2配位體、介白素-1受體相關激酶4 (IRAK4)、介白素-2、介白素-29配位體、異檸檬酸脫氫酶(諸如IDH1、IDH2)、Janus激酶(JAK，諸如JAK1、JAK2)、Jun N端激酶、激肽釋放酶相關肽酶3 (KLK3)基因、殺手細胞Ig樣受體、激酶插入物結構域受體(KDR)、驅動蛋白樣蛋白質 KIF11 Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同系物(KRAS)基因、吻素(KiSS-1)受體、KIT基因、v-kit Hardy-Zuckerman 4貓肉瘤病毒癌基因同系物(KIT)酪胺酸激酶、乳鐵傳遞蛋白、羊毛甾醇-14去甲基酶、LDL受體相關蛋白質-1、白三烯A4羥化酶、李斯特菌溶胞素(Listeriolysin)、L-選擇素、促黃體素受體、解離酶、淋巴球活化基因3蛋白質(LAG-3)、淋巴細胞抗原75、淋巴細胞功能抗原-3受體、淋巴細胞特異性蛋白質酪胺酸激酶(LCK)、淋巴細胞趨化介素、Lyn (新穎Lck/Yes)、酪胺酸激酶、離胺酸脫甲基酶(諸如KDM1、KDM2、KDM4、KDM5、KDM6、A/B/C/D)、溶血磷脂-1受體、溶酶體相關膜蛋白質家族(LAMP)基因、離胺醯氧化酶同系物2、離胺醯氧化酶蛋白質(LOX)、離胺醯氧化酶樣蛋白質(LOXL，諸如LOXL2)、造血祖細胞激酶1 (HPK1)、肝細胞生長因子受體(MET)基因、巨噬細胞群落刺激因子(MCSF)配位體、巨噬細胞遷移抑制因子、MAGEC1基因、MAGEC2基因、穹窿體主蛋白、MAPK活化之蛋白激酶(諸如MK2)、Mas相關G蛋白偶合受體、基質金屬蛋白酶(MMP，諸如MMP2、MMP9、)、Mcl-1分化蛋白質、Mdm2 p53結合蛋白質、Mdm4蛋白質、Melan-A (MART-1)黑素瘤抗原、黑色素細胞蛋白質Pmel 17、黑色素細胞刺激荷爾蒙配位體、黑素瘤抗原家族A3 (MAGEA3)基因、黑素瘤相關抗原(諸如1、2、3、6)、膜銅胺氧化酶、間皮素、MET酪胺酸激酶、代謝型麩胺酸受體1、金屬還原酶STEAP1 (前列腺六跨膜上皮抗原

1)、轉移抑素、甲硫胺酸胺基肽酶-2、甲基轉移酶、粒線體3酮脂醯CoA 硫解酶、有絲分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、有絲分裂原活化蛋白激酶 (MEK, 諸如MEK1、MEK2)、mTOR (雷帕黴素(rapamycin)之機理目標 (絲胺酸/蘇胺酸激酶))、mTOR複合物(諸如1、2)、黏蛋白(諸如1、5A、16)、mut T同系物(MTH, 諸如MTH1)、Myc原癌基因蛋白質、骨髓細胞白血病1 (MCL1)基因、豆蔻醯化富含丙胺酸之蛋白激酶C受質 (MARCKS)蛋白質、NAD ADP核糖基轉移酶、利鈉肽受體C、神經細胞黏附分子1、神經激肽1 (NK1)受體、神經激肽受體、神經菌毛素2、NF $\kappa$ B活化蛋白質、NIMA相關激酶9 (NEK9)、氧化氮合成酶、NK細胞受體、NK3受體、NKG2 A B活化NK受體、去甲腎上腺素轉運子、Notch (諸如Notch-2受體、Notch-3受體、Notch-4受體)、細胞核紅細胞2相關因子2、核因子(NF) $\kappa$ B、核仁素、核仁磷酸蛋白、核仁磷酸蛋白多形性淋巴瘤激酶(NPM-ALK)、2側氧基戊二酸酯脫氫酶、2,5-寡腺苷酸合成酶、O-甲基鳥嘌呤DNA甲基轉移酶、類鴉片受體(諸如 $\delta$ )、鳥胺酸脫羧酶、乳清酸磷酸核糖轉移酶、孤立細胞核荷爾蒙受體NR4A1、骨鈣化素、破骨細胞分化因子、骨橋蛋白、OX-40 (腫瘤壞死因子受體超家族成員4, TNFRSF4, 或CD134)受體、P3蛋白質、p38激酶、p38 MAP激酶、p53 腫瘤抑制因子蛋白質、副甲狀腺荷爾蒙配位體、過氧化體增植物活化受體 (PPAR, 諸如 $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$ )、P-醣蛋白(諸如1)、磷酸酶及張力蛋白同系物 (PTEN)、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)、磷酸肌醇-3激酶(PI3K, 諸如 $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$ )、磷酸化酶激酶(PK)、PKN3基因、胎盤生長因子、血小板源生長因子 (PDGF, 諸如 $\alpha$ 、 $\beta$ )、血小板源生長因子(PDGF, 諸如 $\alpha$ 、 $\beta$ )、多效性耐藥性轉運子、叢蛋白B1、PLK1基因、polo樣激酶(PLK)、Polo樣激酶1、聚

ADP核糖聚合酶(PARP, 諸如PARP1、2及3)、黑素瘤中優先表現之抗原(PRAME)基因、戊烯基結合蛋白質(PrPB)、可能轉錄因子PML、孕酮受體、計劃性細胞死亡1 (PD-1)、計劃性細胞死亡配位體1抑制劑(PD-L1)、鞘脂激活蛋白原(PSAP)基因、前列腺素受體(EP4)、前列腺特異性抗原、前列腺酸磷酸酶、蛋白酶體、蛋白質E7、蛋白質法呢基轉移酶、蛋白激酶(PK, 諸如A、B、C)、蛋白質酪胺酸激酶、蛋白質酪胺酸磷酸酶 $\beta$ 、原癌基因絲胺酸/蘇胺酸-蛋白激酶(PIM, 諸如PIM-1、PIM-2、PIM-3)、P-選擇蛋白、嘌呤核苷磷酸化酶、嘌呤受體P2X配位體閘控離子通道7 (P2X7)、丙酮酸脫氫酶(PDH)、丙酮酸脫氫酶激酶、丙酮酸激酶(PYK)、5- $\alpha$ -還原酶、Raf蛋白激酶(諸如1、B)、RAF1基因、Ras基因、Ras GTP酶、RET基因、Ret酪胺酸激酶受體、視網膜母細胞瘤相關蛋白、視黃酸受體(諸如 $\gamma$ )、類視黃素X受體、Rheb (大腦中富含之Ras同系物)GTP酶、 $\rho$  (Ras同系物)相關蛋白激酶2、核糖核酸酶、核糖核苷酸還原酶(諸如M2子單元)、核糖體蛋白S6激酶、RNA聚合酶(諸如I、II)、Ron (Recepteur d'Origine Nantais)酪胺酸激酶、ROS1 (ROS原癌基因1, 受體酪胺酸激酶)基因、Ros1酪胺酸激酶、Runt相關轉錄因子3、 $\gamma$ -分泌酶、S100鈣結合蛋白質A9、Sarco內質網鈣ATP酶、第二粒線體衍生之半胱天冬酶活化因子(SMAC)蛋白質、分泌型捲曲相關蛋白質-2、信號蛋白-4D、絲胺酸蛋白酶、絲胺酸/蘇胺酸激酶(STK)、絲胺酸/蘇胺酸-蛋白激酶(TBK, 諸如TBK1)、信號轉導及轉錄(STAT, 諸如STAT-1、STAT-3、STAT-5)、信號傳導淋巴球性活化分子(SLAM)家族成員7、前列腺之六跨膜上皮抗原(STEAP)基因、SL細胞介素配位體、平滑(SMO)受體、碘化鈉共運輸蛋白、磷酸鈉共運輸蛋白2B、生長抑素受體(諸如1、2、3、4、5)、音蝟

因子蛋白質、鳥嘌呤核苷交換因子(Son of sevenless ; SOS)、特異性蛋白質1 (Sp1)轉錄因子、鞘磷脂合成酶、神經鞘胺醇激酶(諸如1、2)、神經鞘胺醇-1-磷酸受體-1、脾酪胺酸激酶(SYK)、SRC基因、Src酪胺酸激酶、STAT3基因、類固醇硫酸酯酶、干擾素基因之刺激劑(STING)受體、干擾素基因蛋白質刺激劑、基質細胞衍生之因子1配位體、SUMO (小型泛蛋白樣調節劑)、超氧化歧化酶、存活素蛋白質、突觸蛋白3、多配體蛋白聚糖-1、共核蛋白 $\alpha$ 、T細胞表面醣蛋白CD28、箱結合激酶(TBK)、TATA匣結合蛋白質相關因子RNA聚合酶I子單元B (TAF1B)基因、T細胞CD3醣蛋白 $\zeta$ 鏈、T細胞分化抗原CD6、含結構域之T細胞免疫球蛋白及黏蛋白-3 (TIM-3)、T細胞表面醣蛋白CD8 Tec蛋白質酪胺酸激酶、Tek酪胺酸激酶受體、端粒酶、端粒酶逆轉錄酶(TERT)基因、腱生蛋白、TGF $\beta$ 2配位體、血小板生成素受體、胸苷激酶、胸苷磷酸化酶、胸苷酸合成酶、胸腺素(諸如 $\alpha$ 1)、甲狀腺荷爾蒙受體、促甲狀腺激素受體、組織因子、TNF相關細胞凋亡誘導配位體、TNFR1相關死亡結構域蛋白質、TNF相關細胞凋亡誘導配位體(TRAIL)受體、TNFSF11基因、TNFSF9基因、鐸樣受體(TLR, 諸如1-13)、拓樸異構酶(諸如I、II、III)、轉錄因子、轉移酶、鐵傳遞蛋白、轉型生長因子(TGF, 諸如 $\beta$ )激酶、轉型生長因子TGF- $\beta$ 受體激酶、轉麩醯胺酸酶、易位相關蛋白、跨膜糖蛋白NMB、Trop-2鈣信號轉導子、滋胚層糖蛋白(TPBG)基因、滋胚層糖蛋白、肌旋蛋白受體激酶(Trk)受體(諸如TrkA、TrkB、TrkC)、色胺酸5-羥化酶、微管蛋白、腫瘤壞死因子(TNF, 諸如 $\alpha$ 、 $\beta$ )、腫瘤壞死因子13C受體、腫瘤進程基因座2 (TPL2)、腫瘤蛋白質53 (TP53)基因、腫瘤抑制因子候選物2 (TUSC2)基因、腫瘤特異性新抗原、酪胺酸酶、酪胺酸羥化酶、酪胺酸激酶(TK)、

酪胺酸激酶受體、具有免疫球蛋白樣及EGF樣域之酪胺酸激酶(TIE)受體、酪胺酸蛋白激酶ABL1抑制劑、泛蛋白、泛蛋白羧基羥化酶同功酶L5、泛蛋白硫酯酶-14、泛蛋白結合酶E2I (UBE2I、UBC9)、尿素酶、尿酸酶纖維蛋白溶酶原活化物、子宮球蛋白、香草精類VR1、血管細胞黏附蛋白質1、血管內皮生長因子受體(VEGFR)、T細胞活化之V域Ig抑制因子(VISTA)、VEGF-1受體、VEGF-2受體、VEGF-3受體、VEGF-A、VEGF-B、波形蛋白、維生素D3受體、原癌基因酪胺酸-蛋白激酶Mer、Yes、Wee-1蛋白激酶、威爾姆斯氏腫瘤抗原1(Wilms' tumor antigen 1)、威爾姆斯氏腫瘤蛋白質、細胞凋亡蛋白質之X性聯抑制劑、鋅指蛋白質轉錄因子或其任何組合。

#### 作用機制

**【0502】** 本文中所描述之抗體及醫藥組合物可與其他治療劑中之一或多者一起使用或組合。治療劑可根據其作用機制分類為例如以下各組：

- 抗代謝物/抗癌劑，諸如嘧啶類似物氟尿苷、卡培他濱(capecitabine)、阿糖胞苷、CPX-351 (脂質體阿糖胞苷、道諾黴素(daunorubicin))及TAS-118；
- 嘌呤類似物、葉酸拮抗劑(諸如普拉曲沙(pralatrexate))及相關抑制劑；
- 抗增生/抗有絲分裂劑，包括天然產物，諸如長春花生物鹼(vinca alkaloid)(長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine))及微管瓦解劑，諸如紫杉烷(太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel))、長春鹼(vinblastin)、諾考達唑(nocodazole)、埃博黴素(epothilone)、長春瑞賓(NAVELBINE<sup>®</sup>)，及表鬼臼毒素(epipodophyllotoxins)(依託泊苷

(etoposide)、替尼泊昔(teniposide))；

- DNA損傷劑，諸如放射菌素、安吡啶、白消安、卡鉑、苯丁酸氮芥、順鉑、環磷醯胺(CYTOXAN®)、放線菌素D、道諾黴素、小紅莓、表柔比星、異環磷醯胺、美法侖、二氯甲二乙胺、絲裂黴素C、米托蒽醌、亞硝基脲、丙卡巴肼、紫杉醇、克癌易(Taxotere)、替尼泊昔、依託泊昔及三伸乙基硫代磷醯胺；

- DNA低甲基化劑，諸如瓜達西汀(guadecitabine)(SGI-110)、ASTX727；

- 抗生素，諸如放線菌素D、道諾黴素、小紅莓、伊達比星、蔥環黴素、米托蒽醌、博來黴素(bleomycins)、普卡黴素(plicamycin)(光神黴素(mithramycin))；

- 酶，諸如系統地代謝L-天冬醯胺且剝奪不具有合成其自身天冬醯胺之能力的細胞之L-天冬醯胺酶；

- 抗血小板劑；

- 靶向Bcl-2之DNAi寡核苷酸，諸如PNT2258；

- 活化或再活化潛在人類免疫缺乏病毒(HIV)之藥劑，諸如帕比諾他(panobinostat)及羅米地辛(romidepsin)；

- 天冬醯胺酶刺激劑，諸如克立他酶(crisantaspase)(Erwinase®)及GRASPA (ERY-001、ERY-ASP)、聚乙二醇化卡拉斯酶(calaspargase pegol)；

- 泛Trk、ROS1及ALK抑制劑，諸如恩曲替尼(entrectinib)、TPX-0005；

- 多形性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑，諸如艾樂替尼(alectinib)、色瑞



替尼(ceritinib)；

- 抗增生/抗有絲分裂烷基化劑，諸如氮芥環磷醯胺及類似物(美法侖、氮芥苯丁酸、六甲蜜胺(hexamethylmelamine)及噻替派)、烷基亞硝基脲(卡莫司汀)及類似物、鏈脲菌素及三氮烯(達卡巴嗪)；

- 抗增生/抗有絲分裂抗代謝物，諸如葉酸類似物(甲胺喋呤)；

- 鉑配位錯合物(順鉑、奧沙利鉑(oxiloplatinim)及卡鉑)、丙卡巴肼、羥脲、米托坦及胺麩精(aminoglutethimide)；

- 激素、激素類似物(雌激素、他莫昔芬(tamoxifen)、戈舍瑞林(goserelin)、比卡魯胺(bicalutamide)及尼魯胺(nilutamide))及芳香酶抑制劑(來曲唑(letrozole)及阿那曲唑(anastrozole))；

- 抗凝劑，諸如肝素、合成肝素鹽及其他凝血酶之抑制劑；

- 纖維蛋白溶解劑，諸如組織纖維蛋白溶酶原活化因子、鏈球菌激酶、尿激酶、阿司匹林(aspirin)、雙嘧達莫(dipyridamole)、噻氯匹定(ticlopidine)及克羅匹多(clopidogrel)；

- 抗遷移劑；

- 抗分泌劑(布雷菲爾德菌素(brefeldin))；

- 免疫抑制劑，諸如他克莫司(tacrolimus)、西羅莫司(sirolimus)、硫唑嘌呤及黴酚酸酯；

- 生長因子抑制劑，及血管內皮生長因子抑制劑；

- 纖維母細胞生長因子抑制劑，諸如FPA14；

- 抗VEGFR抗體，諸如IMC-3C5、GNR-011、塔尼比單抗(tanibirumab)；

- 抗VEGF/DDL4抗體，諸如ABT-165；

- 抗鈣黏素抗體，諸如HKT-288；
- 抗CD70抗體，諸如AMG-172；含有抗富含白胺酸之重複物之15號(LRRC15)抗體，諸如ABBV-085.ARGX-110；
- 血管收縮素受體阻斷劑、氧化氮供體；
- 反義寡核苷酸，諸如AEG35156、IONIS-KRAS-2.5Rx、EZN-3042、RX-0201、IONIS-AR-2.5Rx、BP-100 (普瑞博森(prexigebersen))、IONIS-STAT3-2.5Rx；
- DNA干擾寡核苷酸，諸如PNT2258、AZD-9150；
- 抗ANG-2抗體，諸如MEDI3617及LY3127804；
- 抗ANG-1/ANG-2抗體，諸如AMG-780；
- 抗MET/EGFR抗體，諸如LY3164530；
- 抗EGFR抗體，諸如ABT-414、AMG-595、萊西單抗(necitumumab)、ABBV-221、馬佛多坦德帕土西珠單抗(depatuxizumab mafodotin)(ABT-414)、托木妥昔單抗(tomuzotuximab)、ABT-806、維必施(vectibix)、莫多西單抗(modotuximab)、RM-1929；
- 抗CSF1R抗體，諸如艾瑪圖單抗(emactuzumab)、LY3022855、AMG-820、FPA-008 (卡比拉單抗(cabiralizumab))；
- 抗CD40抗體，諸如RG7876、SEA-CD40、APX-005M、ABBV-428；
- 抗內皮因子抗體，諸如TRC105 (卡妥昔單抗(carotuximab))；
- 抗CD45抗體，諸如131I-BC8 (lomab-B)；
- 抗HER3抗體，諸如LJM716、GSK2849330；
- 抗HER2抗體，諸如馬妥昔單抗(margetuximab)、MEDI4276、

BAT-8001；

- 抗HLA-DR抗體，諸如IMMU-114；
- 抗IL-3抗體，諸如JNJ-56022473；
- 抗OX40抗體，諸如MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562 (塔沃西單抗(tavolixizumab))、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368；
- 抗EphA3抗體，諸如KB-004；
- 抗CD20抗體，諸如奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)、IGN-002；
- 抗CD20/CD3抗體，諸如RG7828；
- 抗CD37抗體，諸如AGS67E、奧特勒土珠單抗(otlertuzumab)(TRU-016)；
- 抗ENPP3抗體，諸如AGS-16C3F；
- 抗FGFR-3抗體，諸如LY3076226、B-701；
- 抗FGFR-2抗體，諸如GAL-F2；
- 抗C5抗體，諸如ALXN-1210；
- 抗CD27抗體，諸如瓦里木單抗(varlilumab)(CDX-1127)；
- 抗TROP-2抗體，諸如IMMU-132；
- 抗NKG2a抗體，諸如莫納珠單抗(monalizumab)；
- 抗VISTA抗體，諸如HMBD-002；
- 抗PVRIG抗體，諸如COM-701；
- 抗EpCAM抗體，諸如VB4-845；
- 抗BCMA抗體，諸如GSK-2857916；
- 抗CEA抗體，諸如RG-7813；

- 抗分化叢集3 (CD3)抗體，諸如MGD015；
- 抗葉酸受體 $\alpha$ 抗體，諸如IMGN853；
- epha2抑制劑，諸如MM-310；
- 抗LAG-3抗體，諸如瑞拉單抗(relatlimab)(ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767；
- raf激酶/VEGFR抑制劑，諸如RAF-265；
- 多蜂房蛋白(EED)抑制劑，諸如MAK683；
- 抗纖維母細胞活化蛋白(FAP)/IL-2R抗體，諸如RG7461；
- 抗纖維母細胞活化蛋白(FAP)/TRAIL-R2抗體，諸如RG7386；
- 抗墨角藻糖基-GM1抗體，諸如BMS-986012；
- p38 MAP激酶抑制劑，諸如那力替尼(ralimetinib)；
- PRMT1抑制劑，諸如MS203；
- 神經鞘胺醇激酶2 (SK2)抑制劑，諸如奧帕尼布(opaganib)；
- FLT3-ITD抑制劑，諸如BCI-332；
- FLT3-ITD/Mer酪胺酸激酶抑制劑，諸如MRX-2843；
- 細胞核紅細胞2相關因子2刺激劑，諸如奧瑪韋隆(omaveloxolone)(RTA-408)；
- 肌旋蛋白受體激酶(TRK)抑制劑，諸如LOXO-195、ONO-7579；
- 抗ICOS抗體，諸如JTX-2011、GSK3359609；
- 抗DR5 (TRAIL2)抗體，諸如DS-8273；
- 抗GD2抗體，諸如APN-301；
- 抗介白素-17 (IL-17)抗體，諸如CJM-112；
- 抗碳酸酐酶IX抗體，諸如TX-250；

- 抗CD38-阿騰金(attenukine)，諸如TAK573；
- 抗黏蛋白1抗體，諸如加迪珠單抗(gatipotuzumab)；
- 抗FTL3抗體，諸如Flysyn、ASP-1235；
- 抗FLT3/CD3 BiTE抗體，諸如AMG-427；
- 黏蛋白1抑制劑，諸如GO-203-2C；
- MARCKS蛋白質抑制劑，諸如BIO-11006；
- 葉酸拮抗劑，諸如阿弗地林(arfolitixorin)；
- 半乳糖凝集素-3抑制劑，諸如GR-MD-02；
- 磷酸化P68抑制劑，諸如RX-5902；
- CD95/TNF調節劑，諸如奧弗沃巴(ofranergene obadenovec)；
- PI3K/Akt/mTOR抑制劑，諸如ABTL-0812；
- 泛PIM激酶抑制劑，諸如INCB-053914；
- PIM/FLT3激酶抑制劑，諸如MEN-1703 (SEL-24)；
- IL-12基因刺激劑，諸如EGEN-001、塔沃特德(tavokinogene telseplasmid)；
- 熱休克蛋白質HSP90抑制劑，諸如TAS-116、PEN-866；
- VEGF/HGF拮抗劑，諸如MP-0250；
- SYK酪胺酸激酶/FLT3酪胺酸激酶抑制劑，諸如TAK-659 (米瓦替尼(mivavotinib))；
- SYK酪胺酸激酶/JAK酪胺酸激酶抑制劑，諸如ASN-002；
- JAK3/JAK1/TBK1激酶抑制劑，諸如CS-12912；
- FLT3酪胺酸激酶，諸如FF-10101、HM-43239、SKI-G-801；
- FMS樣酪胺酸激酶-3配位體(FLT3L)，諸如CDX-301；

- EGFR/FLT3/ABL酪胺酸激酶抑制劑，諸如SKLB-1028；
- FLT3/MEK1抑制劑，諸如E-6201；
- IL-24拮抗劑，諸如AD-IL24；
- RIG-I促效劑，諸如RGT-100；
- 氣單胞菌溶素刺激劑，諸如托普欣(topsalysin)；
- P-糖蛋白1抑制劑，諸如HM-30181A；
- CSF-1拮抗劑，諸如ARRY-382、BLZ-945；
- CCR8抑制劑，諸如I-309、SB-649701、HG-1013、RAP-310；
- 抗間皮素抗體，諸如SEL-403；
- 胸苷激酶刺激劑，諸如阿格維克(aglatimagene besadenovec)；
- Polo樣激酶1抑制劑，諸如PCM-075；
- TLR-7促效劑，諸如TMX-101 (咪喹莫特(imiquimod))；
- NEDD8抑制劑，諸如佩沃塔特(pevonedistat)(MLN-4924)、TAS-4464；多效性路徑調節劑，諸如阿多米德(avadomide)(CC-122)；
- FoxM1抑制劑，諸如硫鏈絲菌(thiostrepton)；
- 抗MUC1抗體，諸如Mab-AR-20.5；
- 抗CD38抗體，諸如伊薩土西單抗(isatuximab)、MOR-202；
- UBA1抑制劑，諸如TAK-243；
- Src酪胺酸激酶抑制劑，諸如VAL-201；
- VDAC/HK抑制劑，諸如VDA-1102；
- BRAF/PI3K抑制劑，諸如ASN-003；
- Elf4a抑制劑，諸如羅西替布(rohinitib)、eFT226；
- TP53基因刺激劑，諸如ad-p53；

- PD-L1/EGFR抑制劑，諸如GNS-1480 (拉澤替尼(lazertinib))；
- PD-1/CTLA-4抑制劑，諸如PF-06936308；
- 視黃酸受體 $\alpha$  (RAR $\alpha$ )抑制劑，諸如SY-1425；
- SIRT3抑制劑，諸如YC8-02；
- 基質細胞衍生之因子1配位體抑制劑，諸如聚乙二醇化奧拉希德(olaptosed pegol)(NOX-A12)；
- IL-4受體調節劑，諸如MDNA-55；
- 精胺酸酶-I刺激劑，諸如佩拉酶(pegzilarginase)；
- 拓樸異構酶I抑制劑/低氧誘導型因子-1 $\alpha$ 抑制劑，諸如PEG-SN38(聚乙二醇化非特坎(firtecan pegol))；
- 低氧誘導型因子-1 $\alpha$ 抑制劑，諸如PT-2977、PT-2385；
- CD122促效劑，諸如NKTR-214；
- p53腫瘤抑制劑蛋白質刺激劑，諸如克維林(kevetrin)；
- Mdm4/Mdm2 p53結合蛋白質抑制劑，諸如ALRN-6924；
- 驅動蛋白軸蛋白質(KSP)抑制劑，諸如非那西布(filanesib)(ARRY-520)；
- CD80-fc融合蛋白抑制劑，諸如FPT-155；
- 多發性內分泌腺瘤蛋白及混合系白血病(MLL)抑制劑，諸如KO-539；
- 肝x受體促效劑，諸如RGX-104；
- IL-10促效劑，諸如AM-0010；
- EGFR/ErbB-2抑制劑，諸如瓦尼替尼(varlitinib)；
- VEGFR/PDGFR抑制劑，諸如沃羅拉尼；

- IRAK4抑制劑，諸如CA-4948；
- 抗TLR-2抗體，諸如OPN-305；
- 調鈣蛋白調節劑，諸如CBP-501；
- 糖皮質激素受體拮抗劑，諸如瑞拉蘭特(relacorilant)(CORT-125134)；
- 半胱天冬酶之第二粒線體衍生之活化因子(SMAC)蛋白質抑制劑，諸如BI-891065；
- 乳鐵傳遞蛋白調節劑，諸如LTX-315；
- Kit酪胺酸激酶/PDGF受體 $\alpha$ 拮抗劑，諸如DCC-2618；
- KIT抑制劑，諸如PLX-9486；
- Exportin 1抑制劑，諸如艾塔尼西(eltanexor)；
- EGFR/ErbB2/Ephb4抑制劑，諸如特色瓦替尼(tesevatinib)；
- 抗CD33抗體，諸如IMGN-779；
- 抗KMA抗體，諸如MDX-1097；
- 抗TIM-3抗體，諸如TSR-022、LY-3321367、MBG-453；
- 抗CD55抗體，諸如PAT-SC1；
- 抗PSMA抗體，諸如ATL-101；
- 抗CD100抗體，諸如VX-15；
- 抗EPHA3抗體，諸如非巴珠單抗(fibatuzumab)；
- 抗ErbB抗體，諸如CDX-3379、HLX-02、塞里班土單抗(seribantumab)；
- 抗APRIL抗體，諸如BION-1301；
- 抗Tigit抗體，諸如BMS-986207、RG-6058；



- CHST15基因抑制劑，諸如STNM-01；
- RAS抑制劑，諸如NEO-100；
- 生長抑素受體拮抗劑，諸如OPS-201；
- CEBPA基因刺激劑，諸如MTL-501；
- DKK3基因調節劑，諸如MTG-201；
- p70s6k抑制劑，諸如MSC2363318A；
- 甲硫胺酸胺基肽酶2 (MetAP2)抑制劑，諸如M8891、APL-1202；
- 精胺酸N-甲基轉移酶5抑制劑，諸如GSK-3326595；
- 抗計劃性細胞死亡蛋白質1 (抗PD-1)抗體，諸如尼沃單抗 (OPDIVO®、BMS-936558、MDX-1106)、派立珠單抗(KEYTRUDA®、MK-3477、SCH-900475、拉立珠單抗、CAS登記號1374853-91-4)、皮立珠單抗、PF-06801591、BGB-A317 (緹勒珠單抗(tislelizumab))、GLS-010 (WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、CS-1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、REGN-2810 (測米匹單抗(cemiplimab))、JS-001 (特瑞普利單抗(toripalimab))、JNJ-63723283、傑諾珠單抗 (genolimzumab)(CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210 (坎立珠單抗(camrelizumab))、Sym-021、ABBV-181、AK-105、PD1-PIK、BAT-1306及抗程式化死亡配位體1 (抗PD-L1) 抗體(諸如BMS-936559)、阿特珠單抗(atezolizumab)(MPDL3280A)、德瓦魯單抗(MEDI-4736)、艾維路單抗、CK-301(MSB0010718C)、MEDI-0680、CX-072、CBT-502、PDR-001 (斯帕塔利單抗(spartalizumab))、TSR-042 (多斯利單抗(dostarlimab))、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155、KN-035、IBI-308 (斯迪利單

抗(sintilimab))、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015 (IMC-001)、BCD-135、FAZ-053及MDX1105-01；

- PD-L1/VISTA拮抗劑，諸如CA-170；
- PD-1/PD-L1抑制劑，諸如GS-4416、INCB086550、GS-4224；
- 抗PD-L1/TGF $\beta$ 抗體，諸如M-7824；
- 抗鐵傳遞蛋白抗體，諸如CX-2029；
- 抗IL-8 (介白素-8)抗體，諸如HuMax-Inflam；
- ATM (共濟失調毛細管擴張)抑制劑，諸如AZD0156；
- CHK1抑制劑，諸如GDC-0575、LY2606368 (普瑞替布 (prexasertib))、SRA737、RG7741 (CHK1/2)；
- CXCR4拮抗劑，諸如BL-8040、LY2510924、布利沙福 (burixafor)(TG-0054)、X4P-002、X4P-001-IO；
- EXH2抑制劑，諸如GSK2816126；HER2抑制劑，諸如來那替尼 (neratinib)、圖卡替尼(tucatinib)(ONT-380)；
- KDM1抑制劑，諸如ORY-1001、IMG-7289、INCB-59872、GSK-2879552；
- CXCR2拮抗劑，諸如AZD-5069；
- GM-CSF抗體，諸如朗齊魯單抗(lenzilumab)；
- DNA依賴性蛋白激酶抑制劑，諸如MSC2490484A (尼瑟替布 (nedisertib))、VX-984、AsiDNA (DT-01)；
- 蛋白激酶C (PKC)抑制劑，諸如LXS-196、索塔妥林 (sotrastaurin)；
- 選擇性雌激素受體下調劑(SERD)，諸如氟維司群

(fulvestrant)(Faslodex®)、RG6046、RG6047、艾拉司群  
(elacestrant)(RAD-1901)及AZD9496；

- 選擇性雌激素受體共價拮抗劑(SERCA)，諸如H3B-6545；

- 選擇性雄激素受體調節劑(SARM)，諸如GTX-024、達諾米德  
(darolutamide)；

- 轉型生長因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )激酶拮抗劑，諸如高倫替布  
(galunisertib)；

- 抗轉型生長因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )抗體，諸如LY3022859、NIS793、  
XOMA 089；

- 雙特異性抗體，諸如MM-141 (IGF-1/ErbB3)、MM-111  
(Erb2/Erb3)、JNJ-64052781 (CD19/CD3)、PRS-343 (CD-137/HER2)、  
AFM26 (BCMA/CD16A)、JNJ-61186372 (EGFR/cMET)、AMG-211  
(CEA/CD3)、RG7802 (CEA/CD3)、ERY-974 (CD3/GPC3)、范茨珠單抗  
(vancizumab)(血管生成素/VEGF)、PF-06671008 (鈣黏素/CD3)、AFM-  
13 (CD16/CD30)、APVO436 (CD123/CD3)、弗圖珠單抗  
(flotetuzumab)(CD123/CD3)、REGN-1979 (CD20/CD3)、MCLA-117  
(CD3/CLEC12A)、MCLA-128 (HER2/HER3)、JNJ-0819、JNJ-7564  
(CD3/血基質)、AMG-757 (DLL3-CD3)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-  
118 (LAG-3/PD-L1)、MGD-019 (PD-1/CTLA-4)、KN-046 (PD-  
1/CTLA-4)、MEDI-5752 (CTLA-4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-  
3)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA-4)、AK-104 (CTLA-4/PD-1)、AMG-330  
(CD33/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、BI-836880 (VEFG/ANG2)、  
JNJ-63709178 (CD123/CD3)、MGD-007 (CD3/gpA33)及MGD-009

(CD3/B7H3)；

- 突變型選擇性EGFR抑制劑，諸如PF-06747775、EGF816 (納紮替尼(nazartinib))、ASP8273、ACEA-0010、BI-1482694；

- 抗GITR (糖皮質激素誘導之腫瘤壞死因子受體相關蛋白質)抗體，諸如MEDI1873、FPA-154、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323；

- 抗 $\delta$ 樣蛋白質配位體3 (DDL3)抗體，諸如特西諾瓦單抗(rovalpituzumab tesirine)；

- 抗群集素抗體，諸如AB-16B5；

- 抗艾普瑞林-A4 (EFNA4)抗體，諸如PF-06647263；

- 抗RANKL抗體，諸如德諾單抗(denosumab)；

- 抗間皮素抗體，諸如BMS-986148、抗MSLN-MMAE；

- 抗磷酸鈉共運輸蛋白2B (NaP2B)抗體，諸如立伐土珠單抗(lifastuzumab)；

- 抗c-Met抗體，諸如ABBV-399；

- 腺苷A2A受體拮抗劑，諸如CPI-444、AZD-4635、普雷迪南(preladenant)、PBF-509；

-  $\alpha$ -酮戊二酸脫氫酶(KGDH)抑制劑，諸如CPI-613；

- XPO1抑制劑，諸如西林俄(selinexor)(KPT-330)；

- 異檸檬酸去氫酶2 (IDH2)抑制劑，諸如艾那尼布(enasidenib)(AG-221)；

- IDH1抑制劑，諸如AG-120及AG-881 (IDH1及IDH2)、IDH-305、BAY-1436032；

- 介白素-3受體(IL-3R)調節劑，諸如SL-401；
- 精胺酸脫亞胺酶刺激劑，諸如聚乙二醇精胺酸酶(ADI-PEG-20)；
- 抗體-藥物結合物，諸如MLN0264 (抗GCC、鳥苷酸環化酶C)、T-DM1 (曲妥珠單抗恩他新(trastuzumab emtansine)、Kadcycla)、米拉珠單抗(milatumab)-小紅莓(hCD74-DOX)、貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)、DCDT2980S、保納珠單抗維多汀(polatumab vedotin)、SGN-CD70A、SGN-CD19A、英妥珠單抗奧米欣(inotuzumab ozogamicin)、洛瓦土珠單抗美登素(lorvotuzumab mertansine)、SAR3419、尹薩珠單抗戈維特坎(isactuzumab govitecan)、因福土單抗維多汀(enfortumab vedotin)(ASG-22ME)、ASG-15ME、DS-8201 (曲妥珠單抗德魯特坎(trastuzumab deruxtecan))、225Ac-林妥珠單抗(225Ac-lintuzumab)、U3-1402、177Lu-特特拉克斯坦-特圖瑪(177Lu-tetraxetan-tetuloма)、替索圖單抗維多汀(tisotumab vedotin)、阿內圖單抗拉夫坦辛(anatumab raptansine)、CX-2009、SAR-566658、W-0101、保納珠單抗維多汀(polatumab vedotin)、ABBV-085；
- 緊密連接蛋白-18抑制劑，諸如克迪西單抗(claudiximab)；
- $\beta$ -連環蛋白抑制劑，諸如CWP-291；
- 抗CD73抗體，諸如MEDI-9447(奧勒魯單抗(oleclumab))、CPX-006、IPH-53、BMS-986179、NZV-930；
- CD73抑制劑，諸如AB-680、PSB-12379、PSB-12441、PSB-12425、CB-708；
- CD39/CD73抑制劑，諸如PBF-1662；
- 趨化因子受體2 (CCR)抑制劑，諸如PF-04136309、CCX-872、

BMS-813160 (CCR2/CCR5)；

- 胸苷酸合成酶抑制劑，諸如ONX-0801；
- ALK/ROS1抑制劑，諸如勞拉替尼(lorlatinib)；
- 端粒酶抑制劑，諸如G007-LK；
- Mdm2 p53-結合蛋白質抑制劑，諸如CMG-097、HDM-201；
- c-PIM抑制劑，諸如PIM447；
- BRAF抑制劑，諸如達拉非尼(dabrafenib)、維羅非尼(vemurafenib)、恩拉菲尼(encorafenib)(LGX818)、PLX8394；
- 神經鞘胺醇激酶-2 (SK2)抑制劑，諸如Yeliva® (ABC294640)；
- 細胞週期抑制劑，諸如司美替尼(selumetinib)(MEK1/2)，及沙帕他濱(sapacitabine)；
- AKT抑制劑，諸如MK-2206、伊巴替布(ipatasertib)、阿弗替布(afuresertib)、AZD5363及ARQ-092、卡瓦替布(capivasertib)、曲西立濱(triciribine)；
- 抗CTLA-4 (細胞毒性T淋巴球蛋白-4)抑制劑，諸如曲美木單抗(tremelimumab)、BMS-986218；
- c-MET抑制劑，諸如AMG-337、薩沃替尼(savolitinib)、提瓦替尼(tivantinib)(ARQ-197)、卡普尼布(capmatinib)及特潑替尼(tepotinib)、ABT-700、AG213、AMG-208、JNJ-38877618 (OMO-1)、默萊替尼(merestinib)、HQP-8361；
- c-Met/VEGFR抑制劑，諸如BMS-817378、TAS-115；
- c-Met/RON抑制劑，諸如BMS-777607；
- c-Met/VEGF2/AXL/RON/Mer/FLT3抑制劑，諸如CT-053 (尼格替

尼(ningetinib))；

- c-Kit/VEGFR2/PDGFR/VEGFR3/FLT1/FLT3抑制劑，諸如SHR-1020 (L-蘋果酸法米替尼(famitinib L-malate))；

- BRAF/EGFR抑制劑，諸如BGB-283；

- bcr/abl抑制劑，諸如瑞把替尼(rebastinib)、阿西尼布(asciminib)；

- MNK1/MNK2抑制劑，諸如eFT-508；

- mTOR抑制劑/細胞色素P450 3A4刺激劑，諸如TYME-88；

- 離胺酸特異性去甲基酶-1 (LSD1)抑制劑，諸如CC-90011；

- 泛RAF抑制劑，諸如LY3009120、LXH254、TAK-580；

- Raf/MEK抑制劑，諸如RG7304；

- CSF1R/KIT及FLT3抑制劑，諸如派西尼布(pexidartinib)(PLX3397)；

- 激酶抑制劑，諸如凡德他尼；

- E選擇蛋白拮抗劑，諸如GMI-1271；

- 分化誘導劑，諸如維甲酸(tretinoin)；

- 表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑，諸如奧希替尼(osimertinib)(AZD-9291)；

- 拓樸異構酶抑制劑，諸如小紅莓、道諾黴素、放線菌素D、艾尼西德(eniposide)、表柔比星、依託泊苷、伊達比星、伊立替康、米托蒽醌、匹蒽醌(pixantrone)、索布佐生(sobuzoxane)、拓朴替康、伊立替康、MM-398 (脂質體伊立替康)、沃薩洛辛(vosaroxin)及GPX-150、阿多比欣(aldoxorubicin)、AR-67、瑪韋替尼(mavelertinib)、AST-2818、阿維替

尼(avitinib)(ACEA-0010)、伊洛福芬(irofulven)(MGI-114)；

- 皮質類固醇，諸如可的松(cortisone)、地塞米松、氫化可的松、甲基潑尼龍、潑尼松、潑尼龍；

- 生長因子信號轉導激酶抑制劑；

- 核苷類似物，諸如DFP-10917；

- Axl抑制劑，諸如BGB-324 (貝西替尼(bemcentinib))、SLC-0211；

- BET抑制劑，諸如INCB-054329、INCB057643、TEN-010、AZD-5153、ABT-767、BMS-986158、CC-90010、GSK525762 (莫尼西布(molibresib))、NHWD-870、ODM-207、GSK-2820151、GSK-1210151A、ZBC246、ZBC260、ZEN3694、FT-1101、RG-6146、CC-90010、米韋西布(mivebresib)、BI-894999、PLX-2853、PLX-51107、CPI-0610、GS-5829；

- PARP抑制劑，諸如奧拉帕瑞(olaparib)、如卡帕瑞(rucaparib)、維利帕瑞(veliparib)、他拉帕瑞(talazoparib)、ABT-767、BGB-290；

- 蛋白酶體抑制劑，諸如依薩佐米(ixazomib)、卡非佐米(carfilzomib)(Kyprolis®)、馬瑞佐米(marizomib)；

- 麩醯胺酸酶抑制劑，諸如CB-839；

- 疫苗，諸如肽疫苗TG-01 (RAS)、GALE-301、GALE-302、萊尼哌嗎-s(nelipepimut-s)、SurVaxM、DSP-7888、TPIV-200、PVX-410、VXL-100、DPX-E7、ISA-101、6MHP、OSE-2101、加利哌嗎-S(galinpepimut-S)、SVN53-67/M57-KLH、IMU-131；細菌載體疫苗，諸如CRS-207/GVAX、阿利莫金非洛巴克(axalimogene



filoliscac)(ADXS11-001)；腺病毒載體疫苗，諸如那多拉金非拉維克(nadofaragene firadenovec)；自體Gp96疫苗；樹突狀細胞疫苗，諸如CVactm、斯塔賽爾-T (stapuldencel-T)、艾他賽爾-T (eltrapuldencel-T)、SL-701、BSK01™、洛卡賽爾-T (rocapuldencel-T)(AGS-003)、DCVAC、CVactm、斯塔賽爾-T、艾他賽爾-T、SL-701、BSK01™、ADXS31-142；溶瘤疫苗，諸如塔里穆尼拉赫韋克(talimogene laherparepvec)、派替莫金德瓦維克(pexastimogene devacirepvec)、GL-ONC1、MG1-MA3、小病毒H-1、ProstAtak、恩那希瑞(enadenotucirev)、MG1MA3、ASN-002 (TG-1042)；治療性疫苗，諸如CVAC-301、CMP-001、PF-06753512、VBI-1901、TG-4010、Proscavax™；腫瘤細胞疫苗，諸如Vigil® (IND-14205)、Oncoquest-L疫苗；活滅毒、重組型、血清型1脊髓灰白質炎病毒疫苗，諸如PVS-RIPO；阿達洛德西莫林(Adagloxad simolenin)；MEDI-0457；DPV-001，一種腫瘤衍生之自噬小體增濃型癌症疫苗；RNA疫苗，諸如CV-9209、LV-305；DNA疫苗，諸如MEDI-0457、MVI-816、INO-5401；表現p53之經修飾之牛痘病毒安卡拉(vaccinia virus Ankara)疫苗，諸如MVA-p53；DPX-Survivac；BriaVax™；GI-6301；GI-6207；GI-4000；

- 抗DLL4 (δ樣配位體4)抗體，諸如登西珠單抗(demcizumab)；
- STAT-3抑制劑，諸如那帕布新(napabucasin)(BBI-608)；
- ATPase p97抑制劑，諸如CB-5083；
- 平滑(SMO)受體抑制劑，諸如Odomzo® (索尼德吉(sonidegib)，先前LDE-225)、LEQ506、維莫德吉(vismodegib)(GDC-0449)、BMS-833923、格萊德吉(glasdegib)(PF-04449913)、LY2940680及伊曲康唑

(itraconazole)；

- 干擾素 $\alpha$ 配位體調節劑，諸如干擾素 $\alpha$ -2b、干擾素 $\alpha$ -2a生物類似物 (Biogenomics)、羅派干擾素(ropeginterferon) $\alpha$ -2b (AOP-2014、P-1101、PEG IFN  $\alpha$ -2B)、穆提非隆(Multiferon)(阿法耐提(Alfanative)，維拉金(Viragen))、干擾素 $\alpha$  1b、羅擾素-A (Roferon-A)(坎非隆(Canferon)、Ro-25-3036)、干擾素 $\alpha$ -2a後續生物製劑(拜斯度(Biosidus))(Inmutag、Inter 2A)、干擾素 $\alpha$ -2b後繼生物製劑(Biosidus(拜斯度)-Bioferon(拜非隆)、Citopheron(斯托非隆)、Ganapar(嘎納帕)，Beijing Kawin Technology-卡非隆(Kaferon))、阿法菲酮(Alfaferone)、聚乙二醇化干擾素 $\alpha$ -1b、聚乙二醇化干擾素 $\alpha$ -2b後續生物製劑(Amega)、重組型人類干擾素 $\alpha$ -1b、重組型人類干擾素 $\alpha$ -2a、重組型人類干擾素 $\alpha$ -2b、維托珠單抗(veltuzumab)-IFN $\alpha$  2b結合物、Dynavax(SD-101)及干擾素 $\alpha$ -n1 (霍莫非隆(Humoferon)、SM-10500、蘇米非隆(Sumiferon))；

- 干擾素 $\gamma$ 配位體調節劑，諸如干擾素 $\gamma$  (OH-6000、奧格瑪100 (Ogamma 100))；

- IL-6受體調節劑，諸如托西利單抗(tocilizumab)、思圖昔單抗(siltuximab)、AS-101 (CB-06-02、IVX-Q-101)；

- 端粒酶調節劑，諸如特托莫肽(tertomotide)(GV-1001、HR-2802、Riavax)及伊美司他(imetelstat)(GRN-163、JNJ-63935937)；

- DNA甲基轉移酶抑制劑，諸如替莫唑胺(temozolomide)(CCRG-81045)、地西他濱(decitabine)、瓜達西汀(guadecitabine)(S-110、SGI-110)、KRX-0402、RX-3117、RRx-001及阿紮胞苷(azacitidine)；

- DNA旋轉酶抑制劑，諸如匹蔥醌(pixantrone)及索布佐生

(sobuzoxane)；

- Bcl-2家族蛋白質抑制劑，諸如ABT-263、維奈托克(venetoclax)(ABT-199)、ABT-737及AT-101；

- Notch抑制劑，諸如LY3039478 (克尼斯塔(crenigacestat))、他瑞妥單抗(tarextumab)(抗Notch2/3)、BMS-906024；

- 抗肌肉抑制素抑制劑，諸如蘭多單抗(landogrozumab)；

- 玻尿酸酶刺激劑，諸如PEGPH-20；

- Wnt路徑抑制劑，諸如SM-04755、PRI-724、WNT-974；

-  $\gamma$ -分泌酶抑制劑，諸如PF-03084014、MK-0752、RO-4929097；

- Grb-2 (生長因子受體結合蛋白質-2)抑制劑，諸如BP1001；

- TRAIL路徑誘導化合物，諸如ONC201、ABBV-621；

- 局部黏著斑激酶抑制劑，諸如VS-4718、迪法替尼(defactinib)、GSK2256098；

- 刺蝟抑制劑，諸如薩瑞德吉(saridegib)、索尼蒂吉伯(sonidegib)(LDE225)、格拉吉伯(glasdegib)及維莫德吉(vismodegib)；

- 極光激酶抑制劑，諸如阿立塞替(alisertib)(MLN-8237)及AZD-2811、AMG-900、巴塞替尼(barasertib)、ENMD-2076；

- HSPB1調節劑(熱休克蛋白質27，HSP27)，諸如溴夫定(brivudine)、阿帕托森(apatosen)；

- ATR抑制劑，諸如BAY-937、AZD6738、AZD6783、VX-803、VX-970 (貝佐替布(berzosertib))及VX-970；

- mTOR抑制劑，諸如賽洋替布(sapanisertib)及維塞替布(vistusertib)(AZD2014)、ME-344；

- mTOR/PI3K抑制劑，諸如吉達力絲(gedatolisib)、GSK2141795、奧米力絲(omipalisib)、RG6114；
- Hsp90抑制劑，諸如AUY922、奧那勒斯(onalespib)(AT13387)、SNX-2112、SNX5422；
- 鼠類雙重微小(mdm2)癌基因抑制劑，諸如DS-3032b、RG7775、AMG-232、HDM201及伊達努素(idasanutlin)(RG7388)；
- CD137促效劑，諸如優瑞路單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab)(PF-05082566)；
- STING促效劑，諸如ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291；
- FGFR抑制劑，諸如FGF-401、INCB-054828、BAY-1163877、AZD4547、JNJ-42756493、LY2874455、Debio-1347；
- 脂肪酸合成酶(FASN)抑制劑，諸如TVB-2640；
- 抗KIR單株抗體，諸如利瑞路單抗(lirilumab)(IPH-2102)、IPH-4102；
- 抗原CD19抑制劑，諸如MOR208、MEDI-551、AFM-11、因厄比利珠單抗(inebilizumab)；
- CD44結合劑，諸如A6；
- 蛋白質磷酸酶2A (PP2A)抑制劑，諸如LB-100；
- CYP17抑制劑，諸如西維諾尼(seviteronel)(VT-464)、ASN-001、ODM-204、CFG920、乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)；
- RXR促效劑，諸如IRX4204；

- 刺蝟/平滑(hh/Smo)拮抗劑，諸如塔拉吉伯(taladegib)、帕替吉伯(patidegib)；
- 補體C3調節劑，諸如因普拉姆PGG (Imprime PGG)；
- IL-15促效劑，諸如ALT-803、NKTR-255及hetIL-15；
- EZH2 (zeste同系物2之強化子)抑制劑，諸如塔澤斯塔(tazemetostat)、CPI-1205、GSK-2816126；
- 溶瘤病毒，諸如派拉瑞普(pelareorep)、CG-0070、MV-NIS療法、HSV-1716、DS-1647、VCN-01、ONCOS-102、TBI-1401、塔沙圖瑞(tasadenoturev)(DNX-2401)、沃西金阿米維克(vocimagene amiretrorevec)、RP-1、CVA21、Celyvir、LOAd-703、OBP-301；
- DOT1L (組蛋白甲基轉移酶)抑制劑，諸如皮諾斯塔(pinometostat)(EPZ-5676)；
- 毒素，諸如霍亂毒素(Cholera toxin)、蓖麻毒素、假單胞菌外毒素(Pseudomonas exotoxin)、百日咳博特氏菌(Bordetella pertussis)腺苷酸環化酶毒素、白喉毒素及卡斯蛋白酶活化劑；
- DNA質體，諸如BC-819；
- PLK 1、2及3之PLK抑制劑，諸如沃納塞替(volasertib)(PLK1)；
- WEE1抑制劑，諸如AZD-1775 (阿達替布(adavosertib))；
- Rho激酶(ROCK)抑制劑，諸如AT13148、KD025；
- ERK抑制劑，諸如GDC-0994、LY3214996、MK-8353；
- IAP抑制劑，諸如ASTX660、debio-1143、比林納潘特(birinapant)、APG-1387、LCL-161；
- RNA聚合酶抑制劑，諸如魯尼特丁(lurbinectedin)(PM-1183)、

CX-5461；

- 微管蛋白抑制劑，諸如PM-184、BAL-101553 (利沙布林(lisavanbulin))及OXI-4503、弗拉帕欣(fluorapacin)(AC-0001)、普拉布林(plinabulin)；

- 鐳樣受體4 (TL4)促效劑，諸如G100、GSK1795091及PEPA-10；

- 延長因子1 $\alpha$ 2抑制劑，諸如普替德新(plitidepsin)；

- CD95抑制劑，諸如APG-101、APO-010、阿蘇賽普(asunercept)；

- WT1抑制劑，諸如DSP-7888；

- 剪接因子3B子單元1 (SF3B1)抑制劑，諸如H3B-8800；

- PDGFR $\alpha$ /KIT突變體特異性抑制劑，諸如BLU-285；

- 類視黃素Z受體 $\gamma$  (ROR $\gamma$ )促效劑，諸如LYC-55716；

- 骨髓細胞白血病序列1 (MCL1)細胞凋亡調節因子之抑制劑，諸如AMG-176、AMG-397、S-64315、AZD-5991、483-LM、A-1210477、UMI-77、JKY-5-037；及四氫化萘衍生物，包括WO2016033486、WO2017147410及WO2018183418中描述之四氫化萘衍生物；

- 蛋白質酪胺酸磷酸酶，非受體型11 (PTPN11或SHP2)之抑制劑，諸如TNO155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630；SHP2抑制劑之實例包括(但不限於)WO-2018172984及WO-2017211303中描述之抑制劑；

- 造血祖細胞激酶1 (HPK1)抑制劑；造血祖細胞激酶1 (HPK1)抑制劑之實例包括(但不限於)WO-2018183956、WO-2018183964、WO-2018167147、WO-2018183964、WO-2016205942、WO-2018049214、

WO-2018049200、WO-2018049191、WO-2018102366、WO-2018049152及WO-2016090300中描述之抑制劑；

- 細胞凋亡信號調節激酶(ASK)抑制劑：ASK抑制劑包括ASK1抑制劑。ASK1抑制劑之實例包括(但不限於)WO 2011/008709 (Gilead Sciences)及WO 2013/112741 (Gilead Sciences)中描述之抑制劑；

- 布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑：BTK抑制劑之實例包括(但不限於)(S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啉-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡拉布魯替尼(acalabrutinib)(ACP-196)、BGB-3111、CB988、HM71224、依魯替尼(ibrutinib)、M-2951 (伊沃替尼(evobrutinib))、M7583、替拉替尼(tirabrutinib)(ONO-4059)、PRN-1008、司培替尼(spebrutinib)(CC-292)、TAK-020、維卡替尼(vecabrutinib)、ARQ-531、SHR-1459、DTRMWXHS-12、TAS-5315；

- 分化叢集47 (CD47)抑制劑：CD47抑制劑之實例包括(但不限於)抗CD47 mAb (Vx-1004)、抗人類CD47 mAb (CNTO-7108)、CC-90002、CC-90002-ST-001、人類化抗CD47抗體(Hu5F9-G4)、NI-1701、NI-1801、RCT-1938及TTI-621；

- 週期素依賴性激酶(CDK)抑制劑：CDK抑制劑包括CDK1、2、3、4、6、7及9之抑制劑，諸如阿貝力布(abemaciclib)、阿昔迪布(alvociclib)(HMR-1275、夫拉平度(flavopiridol))、AT-7519、戴那西里(dinaciclib)、艾博蘭斯(ibrance)、FLX-925、LEE001、帕泊昔布(palbociclib)、利伯西利(ribociclib)、瑞戈替布(rigosertib)、西林俄(selinexor)、UCN-01、SY1365、CT-7001、SY-1365、G1T38、米西西尼(milciclib)、曲拉西利(trilaciclib)及TG-02；

- 盤狀結構域受體(DDR)抑制劑：DDR抑制劑包括DDR1及/或DDR2之抑制劑。DDR抑制劑之實例包括(但不限於)WO 2014/047624 (Gilead Sciences)、US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical)、US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals)、WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical)及WO 2013/034933 (Imperial Innovations)中所揭示之抑制劑；

- 組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑：HDAC抑制劑之實例包括(但不限於)阿貝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、貝林諾他(belinostat)、CKD-581、CS-055 (HBI-8000)、CUDC-907 (非米斯他(fimepinostat))、恩替諾特(entinostat)、吉韋諾他(givinostat)、莫塞諾他(mocetinostat)、帕比諾他(panobinostat)、普拉諾他(pracinostat)、奎西諾他(quisinostat)(JNJ-26481585)、雷米諾他(resminostat)、瑞科諾他(ricolinostat)、SHP-141、丙戊酸(VAL-001)、伏立諾他(vorinostat)、替諾斯汀(tinostamustine)、雷米斯特(remetinostat)、恩替諾特(entinostat)；

- 吡啶胺-吡咯-2,3-雙加氧酶(IDO1)抑制劑：IDO1抑制劑之實例包括(但不限於)BLV-0801、艾帕斯塔(epacadostat)、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、因多莫得(indoximod)、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、哌喃並萘醌衍生物(SN-35837)、雷米諾他(resminostat)、SBLK-200802、BMS-986205及shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、LY-3381916；

- Janus激酶(JAK)抑制劑：JAK抑制劑抑制JAK1、JAK2及/或JAK3。JAK抑制劑之實例包括(但不限於)AT9283、AZD1480、巴瑞替尼



(baricitinib)、BMS-911543、非達替尼(fedratinib)、非戈替尼(filgotinib)(GLPG0634)、甘多替尼(gandotinib)(LY2784544)、INCB039110 (itacitinib)、來他替尼(lestaurtinib)、莫羅替尼(momelotinib)(CYT0387)、NS-018、帕瑞替尼(pacritinib)(SB1518)、皮非替尼(peficitinib)(ASP015K)、盧佐替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)(先前塔索替尼(tasocitinib))、INCB052793及XL019；

- 離胺醯氧化酶樣蛋白質(LOXL)抑制劑：LOXL抑制劑包括LOXL1、LOXL2、LOXL3、LOXL4及/或LOXL5之抑制劑。LOXL抑制劑之實例包括(但不限於)WO 2009/017833 (Arresto Biosciences)中描述之抗體。LOXL2抑制劑之實例包括(但不限於)WO 2009/017833 (Arresto Biosciences)、WO 2009/035791 (Arresto Biosciences)及WO 2011/097513 (Gilead Biologics)中描述之抗體；

- 基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑：MMP抑制劑包括MMP1至10之抑制劑。MMP9抑制劑之實例包括(但不限於)馬立馬司他(marimastat)(BB-2516)、西馬司他(cipemastat)(Ro 32-3555)、GS-5745 (安德西單抗(andedaliximab))及WO 2012/027721 (Gilead Biologics)中描述之抑制劑；

- 有絲分裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制劑：MEK抑制劑包括安奎諾爾(antroquinonol)、畢尼替尼(binimetinib)、考比替尼(cobimetinib)(GDC-0973、XL-518)、MT-144、司美替尼(selumetinib)(AZD6244)、索拉非尼(sorafenib)、曲美替尼(trametinib)(GSK1120212)、阿瑟替布(uprosertib)+曲美替尼(trametinib)、PD-0325901、皮馬瑟替(pimasertib)、LTT462、

AS703988、CC-90003、瑞法美替尼(refametinib)；

- 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑：PI3K抑制劑包括PI3K $\gamma$ 、PI3K $\delta$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K $\alpha$ 及/或泛PI3K之抑制劑。PI3K抑制劑之實例包括(但不限於)ACP-319、AEZA-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY 10824391、BEZ235、布帕昔布(buparlisib)(BKM120)、BYL719(艾培昔布(alpelisib))、CH5132799、考班昔布(copanlisib)(BAY 80-6946)、杜維力絲(duvelisib)、GDC-0032、GDC-0077、GDC-0941、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269557、艾德斯布(idelalisib)(Zydelig®)、INCB50465、IPI-145、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、MLN1117、OXY111A、PA799、PX-866、RG7604、瑞戈替布(rigosertib)、RP5090、RP6530、SRX3177、泰尼西布(taselisib)、TG100115、TGR-1202(溫布昔布(umbralisib))、TGX221、WX-037、X-339、X-414、XL147(SAR245408)、XL499、XL756、渥曼青黴素(wortmannin)、ZSTK474以及WO 2005/113556 (ICOS)、WO 2013/052699 (Gilead Calistoga)、WO 2013/116562 (Gilead Calistoga)、WO 2014/100765 (Gilead Calistoga)、WO 2014/100767 (Gilead Calistoga)及WO 2014/201409 (Gilead Sciences)中描述之化合物；

- 酪胺酸-激酶抑制劑(TKI)：TKIs可靶向表皮生長因子受體(EGFR)以及纖維母細胞生長因子(FGF)、血小板源生長因子(PDGF)及血管內皮生長因子(VEGF)之受體。TKI之實例包括(但不限於)阿法替尼(afatinib)、ARQ-087(德贊替尼(derazantinib))、asp5878、AZD3759、AZD4547、伯舒替尼(bosutinib)、布加替尼(brigatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、

西地尼布(cediranib)、克諾拉尼(crenolanib)、達可替尼(dacomitinib)、達沙替尼(dasatinib)、多韋替尼(dovitinib)、E-6201、厄達替尼(erdafitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、吉列替尼(gilteritinib)(ASP-2215)、FP-1039、HM61713、埃克替尼(icotinib)、伊馬替尼(imatinib)、KX2-391 (Src)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼(lestaurtinib)、樂伐替尼(lenvatinib)、米哌妥林(midostaurin)、尼達尼布(nintedanib)、ODM-203、奧希替尼(osimertinib)(AZD-9291)、普納替尼(ponatinib)、波齊奧替尼(poziotinib)、喹雜替尼(quizartinib)、拉多替尼(radotinib)、羅西替尼(rociletinib)、索凡替尼(sulfatinib)(HMPL-012)、舒尼替尼(sunitinib)、L-蘋果酸法米替尼(famitinib L-malate)(MAC-4)、替沃尼布(tivoanib)、TH-4000及MEDI-575 (抗PDGFR抗體)。TKI亦可靶向脾酪胺酸激酶(SYK)。SYK抑制劑之實例包括(但不限於)6-(1H-吡啶-6-基)-N-(4-(N-嗎啉基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺、BAY-61-3606、瑟杜替尼(cerdulatinib) (PRT-062607)、恩妥替尼(entospletinib)、福他替尼(fostamatinib)(R788)、HMPL-523、NVP-QAB 205 AA、R112、R343、塔馬替尼(tamatinib)(R406)以及US 8450321 (Gilead Connecticut)中所描述之抑制劑及U.S. 2015/0175616中所描述之抑制劑。

#### *鐸樣受體(TLR)調節劑*

**【0503】** 在一個實施例中，其他治療劑為TLR調節劑。TLR調節劑可包括TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12及TLR13之調節劑。

**【0504】** 在某些實施例中，本文中所描述之抗體或抗原結合片段與TLR促效劑組合。TLR促效劑之實例包括(但不限於)：威沙立德

(vesatolimod)(GS-9620)、勒菲妥莫特(lefitolimod)、替索莫德(tilsotolimod)、瑞他立德(rintatolimod)、DSP-0509、AL-034、G-100、庫比莫德(cobitolimod)、AST-008、莫托莫特(motolimod)、GSK-1795091、GSK-2245035、VTX-1463、GS-9688、LHC-165、BDB-001、RG-7854、特拉莫德(telratolimod)。其他實例包括(但不限於)美國專利第8,367,670號中描述之化合物及美國專利申請公開案第2016/0289229號中描述之化合物。在一個實施例中，本發明之抗體可與TLR7促效劑(諸如威沙立德)組合。在另一實施例中，本發明之抗體可與TLR8促效劑組合。

【0505】 TLR3調節劑之實例包括瑞他立德、聚-ICLC、RIBOXXON®、阿伯辛(Apoxxim)、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475及ND-1.1。TLR7調節劑之實例包括GS-9620、GSK-2245035、咪啞莫特、雷西莫特(resiquimod)、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、林托普(Limtop)、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795，以及US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)及US20090047249 (Gilead Sciences)中所揭示之化合物。TLR8調節劑之實例包括莫托莫特、雷西莫特、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、VTX-1463，及以下所揭示之化合物：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO 2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array

Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)及US20130251673 (Novira Therapeutics)。TLR9 調節劑之實例包括BB-001、BB-006、CYT-003、IMO-2055、IMO-2125、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫特 (agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、利福莫特(leftolimod) (MGN-1703)、利騰莫特(litenimod)及CYT-003-QbG10。

**【0506】** TLR8抑制劑之實例包括(但不限於)E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫特、雷西莫特、GS-9688、VTX-1463及VTX-763。

**【0507】** TLR9抑制劑之實例包括(但不限於)AST-008、IMO-2055、IMO-2125、勒菲妥莫特(lefitolimod)、利騰莫特(litenimod)、MGN-1601及PUL-042。

### 化學治療劑

**【0508】** 亦即化學治療劑之實例包括(但不限於)：烷基化劑，諸如噻替派及環磷醯胺(CYTOXAN®)；磺酸烷基酯，諸如白消安、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯佐替派(benzodepa)、卡波醯(carboquone)、美妥替哌(meturedepa)及烏瑞替派(uredepa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三米蜜胺(trimemylolomelamine)；多聚乙醯(acetogenin)，尤其布拉他辛

(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone)；喜樹鹼，包括合成類似物拓朴替康；苔蘚蟲素(bryostatin)、海洋抑素(callystatin)；CC-1065，包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物；念珠藻環肽(cryptophycins)，尤其克瑞托欣(cryptophycin)1及克瑞托欣8；海兔毒素(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin)，包括合成類似物KW-2189及CBI-TMI；艾榴塞洛素(eleutherobin)；5-氮雜胞苷；盤克斯塔叮(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、環磷醯胺、葡磷醯胺(glufosfamide)、伊沃醯胺(evofosfamide)、苯達莫司汀(bendamustine)、雌氮芥、異環磷醯胺、雙氯乙基甲胺、雙氯乙基甲胺氧化物鹽酸鹽、美法侖、新氮芥(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)及尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(foremustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素 $\gamma$ II及卡奇黴素 $\phi$  II)、達米辛(dynemicin)(包括達米辛A)、雙膦酸鹽(諸如氯屈膦酸鹽(clodronate))、埃斯培拉黴素(esperamicin)、新抑癌蛋白發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素色素體、阿克拉黴素(aclacinomycins)、放射菌素、安麩黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸、博來黴素(bleomycins)、放線菌素C (cactinomycin)、卡拉比辛(carabycin)、卡尼米辛(carrinomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycins)、放線菌素D、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氨基-

5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓(包括(N-嗎啉基)-小紅莓、氰基-(N-嗎啉基)-小紅莓、2-吡咯啉基-小紅莓及脫氧小紅莓)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、泊非羅黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)及左柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪莫林(demopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)及曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)及硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脫氧尿苷(dideoxyuridine)、脫氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)及氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)及甾內酯(testolactone)；抗腎上腺，諸如胺麩精(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)及曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；放射性治療劑，諸如鐳-223；單端孢黴烯，尤其T-2毒素、弗納庫林A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及蛇形菌素(anguidine)；類紫杉醇或紫杉烷，諸如太平洋紫杉醇(TAXOL®)、阿布拉生(abraxane)、多烯他賽

(docetaxel)(TAXOTERE®)、卡巴他賽(cabazitaxel)、BIND-014、替司他賽(tesetaxel)；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑、NC-6004奈鉑；乙醯葡醛酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶；赫布西爾(hestrabucil)；比山群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吡醯(diaziquone)；艾弗欣(elformthine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；埃坡黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲；香菇多糖(lentinan)；甲醯四氫葉酸(leucovorin)；氯尼達明(lonidamine)；類美登素(maytansinoids)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocins)；丙脒脲(mitoguazone)；米托蒽醯(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吡啶(nitracrine)；噴司他汀(pentostatin)；凡那明(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醯(losoxantrone)；氟嘧啶；醛葉酸；鬼臼酸；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；多醣-K (PSK)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素；西索菲蘭(sizofiran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；曲貝替定(trabectedin)、三亞胺醯(triaziquone)；2,2',2''-特洛米安(2,2',2''-tricyclohexylamine)；胺基甲酸酯；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside)(「Ara-C」)；環磷醯胺；賽派塔(thiopeta)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；吉西他濱(gemcitabine)(GEMZAR®)；6-硫代鳥嘌呤；巯基嘌呤；甲胺嘌呤；長春鹼；鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醯；長春新鹼；長春瑞賓(NAVELBINE®)；米托蒽醯；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙



(edatrexate)；柔紅黴素(daunomycin)；胺基喋呤(aminopterin)；希羅達(xeoloda)；伊班膦酸(ibandronate)；CPT-11；拓樸異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DFMO)；類視黃素，諸如視黃酸；卡培他濱(capecitabine)；NUC-1031；FOLFOX (5-氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸、奧沙利鉑(oxaliplatin))方案(例如FOLFOX-4、FOLFOX-6、經改良之FOLFOX-6 (mFOLFOX-6)、FOLFOX-7)、FOLFIRI (氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸及伊立替康)；及以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

### 抗激素劑

**【0509】** 抗雌激素及SERM之實例包括例如他莫昔芬(包括NOLVADEX™)、雷諾昔芬(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene)(FARESTON®)。

**【0510】** 芳香酶抑制劑調節腎上腺中之雌激素產生。實例包括4(5)-咪唑、胺甙精、乙酸甲地孕酮(MEGACE®)、依西美坦(exemestane)、福美司坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、伏羅唑(vorozole)(RIVISOR®)、來曲唑(letrozole)(FEMARA®)及阿那曲唑(anastrozole)(ARIMIDEX®)。

**【0511】** 抗雄激素之實例包括阿帕魯胺(apalutamide)、阿比特龍(abiraterone)、恩雜魯胺(enzalutamide)、氟他胺(flutamide)、加利特隆(galeterone)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺、亮丙立德(leuprolide)、戈舍瑞林、ODM-201、APC-100、ODM-204。

**【0512】** 孕酮受體拮抗劑之實例包括奧那司酮(onapristone)。

### 抗血管生成劑

【0513】 抗血管生成劑包括(但不限於)類視黃素酸及其衍生物、2-甲氧雌二醇、ANGIOSTATIN<sup>®</sup>、ENDOSTATIN<sup>®</sup>、瑞戈非尼(regorafenib)、尼庫拉布(necuparanib)、蘇拉明(suramin)、角鯊胺(squalamine)、金屬蛋白酶-1之組織抑制劑、金屬蛋白酶-2之組織抑制劑、纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑-1、纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑-2、軟骨衍生之抑制劑、太平洋紫杉醇(奈米顆粒白蛋白結合型太平洋紫杉醇)、血小板因子4、硫酸魚精蛋白(鯡精蛋白)、硫酸鹽化幾丁質衍生物(由雪蟹殼製備)、硫酸鹽化多醣肽聚醣複合物(sp-pg)、星形孢菌素、基質代謝調節劑(包括脯胺酸類似物，諸如1-氮雜環丁烷-2-甲酸(LACA)、順羥基脯胺酸、d,l-3,4-脫氫脯胺酸、硫脯胺酸)、 $\alpha,\alpha'$ -二吡啶基、 $\beta$ -胺基丙腈反丁烯二酸鹽、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3h)-噁唑酮、甲胺喋呤、米托蒽醌、肝素、干擾素、2巨球蛋白-血清、金屬蛋白酶-3之雞抑制劑(ChIMP-3)、胰凝乳蛋白酶抑制劑、十四硫酸 $\beta$ -環糊精、艾尼米欣(eponemycin)、煙黴素(fumagillin)、硫代蘋果酸金鈉、d-青黴胺、 $\beta$ -1-抗膠原酶-血清、 $\alpha$ -2-抗纖維蛋白溶酶、比山群、氯苯紮利二鈉(lobenzarit disodium)、n-2-羧基苯基-4-氯胺基苯甲酸二鈉或「CCA」、沙力度胺(thalidomide)、血管生成抑制性類固醇、羧基胺基咪唑、金屬蛋白酶抑制劑(諸如BB-94)、S100A9之抑制劑(諸如他喹莫德(tasquinimod))。其他抗血管生成劑包括抗體，較佳針對此等血管生成生長因子之單株抗體： $\beta$ -FGF、 $\alpha$ -FGF、FGF-5、VEGF同功異型物、VEGF-C、HGF/SF及Ang-1/Ang-2。

### 抗纖維化劑

【0514】 抗纖維化劑包括(但不限於)諸如 $\beta$ -胺基丙腈(BAPN)之化合

物，以及關於離胺醯氧化酶抑制劑及其在治療與膠原蛋白異常沈積相關之疾病及病狀中之用途的US 4965288及關於抑制LOX以治療各種病理性纖維化狀態之化合物的US 4997854中所揭示之化合物，該等申請案以引用之方式併入本文中。其他例示性抑制劑描述於與諸如2-異丁基-3-氟-烯丙胺、2-異丁基-3-氯-烯丙胺或2-異丁基-3-溴-烯丙胺之化合物相關之US 4943593；與2-(1-萘基氧基甲基)-3-氟烯丙胺相關之US 5021456、US 5059714、US 5120764、US 5182297、US 5252608；及US 2004-0248871中，其皆以引用之方式併入本文中。

**【0515】** 例示性抗纖維化劑亦包括與離胺醯氧化酶之活性位點之羰基反應的一級胺且更特定言之，在結合羰基之後產生共振穩定化產物的一級胺，諸如以下一級胺：乙二胺(ethylenediamine)、胼、苯胼及其衍生物；胺脲及脲衍生物；胺基脲，諸如BAPN或2-硝基乙胺；不飽和或飽和鹵胺，諸如2-溴基-乙胺、2-氯乙胺、2-三氟乙胺、3-溴丙胺及對鹵基苯甲基胺；及硒基高半胱胺酸內酯。

**【0516】** 其他抗纖維化劑係滲透或不滲透細胞之銅螯合劑。例示性化合物包括阻斷來源於藉由離胺醯氧化酶使離胺醯殘基及羥離胺醯殘基氧化脫胺之醛衍生物的間接抑制劑。實例包括硫醇胺(尤其D-青黴胺)及其類似物，諸如2-胺基-5-巰基-5-甲基己酸、D-2-胺基-3-甲基-3-((2-乙醯胺基乙基)二硫基)丁酸、對-2-胺基-3-甲基-3-((2-胺基乙基二硫基)丁酸、硫化鈉-4-((對-1-二甲基-2-胺基-2-羧基乙基)二硫基)丁烷、2-乙醯胺基乙基-2-乙醯胺基乙硫醇磺酸鹽及三水合鈉-4-巰基丁烷亞磺酸鹽。

### 免疫治療劑

**【0517】** 免疫治療劑包括且不限於適用於治療患者之治療性抗體。

治療性抗體之一些實例包括阿巴伏單抗(abagovomab)、ABP-980、阿達木單抗(adecatumumab)、阿夫妥珠單抗(afutuzumab)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿妥莫單抗(altumomab)、阿瑪西單抗(amatuximab)、麻安莫單抗(anatumomab)、阿西莫單抗(arcitumomab)、巴維昔單抗(bavituximab)、貝妥莫單抗(bectumomab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、比伐珠單抗(bivatuzumab)、布林莫單抗(blinatumomab)、貝倫妥單抗(brentuximab)、坎妥珠單抗(cantuzumab)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、CC49、西妥昔單抗(cetuximab)、西他土珠(citatumomab)、西妥木單抗(cixutumumab)、昔瓦土單抗(clivatuzumab)、康納木單抗(conatumumab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、達洛圖單抗(dalotuzumab)、達雷木單抗(daratumumab)、地莫單抗(detumomab)、迪奴圖單抗(dinutuximab)、德珠單抗(drozitumab)、杜里土單抗(duligotumab)、杜西吉土單抗(dusigitumab)、依美昔單抗(ecromeximab)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、艾米貝珠單抗(emibetuzumab)、恩斯土昔單抗(ensituximab)、鄂托默單抗(ertumaxomab)、埃達珠單抗(etaracizumab)、伐吐珠單抗(farletuzumab)、費拉妥珠單抗(ficlaturuzumab)、非吉單抗(figitumumab)、法蘭土單抗(flanvotumab)、浮土西單抗(futuximab)、加尼圖單抗(ganitumab)、吉妥單抗(gemtuzumab)、吉瑞昔單抗(girentuximab)、格雷巴土木單抗(glembatumumab)、異貝莫單抗(ibritumomab)、伊戈伏單抗(igovomab)、伊姆加土珠單抗(imgatuzumab)、因達西單抗(indatuximab)、伊諾妥珠單抗(inotuzumab)、英妥木單抗

(intetumumab)、伊派利單抗(ipilimumab)(YERVOY®、MDX-010、BMS-734016及MDX-101)、伊妥木單抗(iratumumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、洛瓦土珠單抗(lorvotuzumab)、魯卡木單抗(lucatumumab)、馬帕木單抗(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、米拉珠單抗(milatuzumab)、明瑞莫單抗(minretumomab)、米妥莫單抗(mitumomab)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、莫昔土莫單抗(moxetumomab)、那莫單抗(naptumomab)、納納土單抗(narnatumab)、萊西單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、諾非單抗(nofetumomab)、OBI-833、奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧伐木單抗(ofatumumab)、奧拉單抗(olaratumab)、奧那組單抗(onartuzumab)、奧普珠單抗(oportuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕薩珠單抗(parsatuzumab)、帕蘇多托克斯(pasudotox)、帕特里土單抗(patritumab)、潘妥莫單抗(pemtumomab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、平妥單抗(pintumomab)、普托木單抗(pritumumab)、拉克莫單抗(racotumomab)、拉德瑞單抗(radretumab)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)(Cyramza®)、里樂木單抗(rilotumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、羅妥木單抗(robatumumab)、薩馬里珠(samalizumab)、沙妥莫單抗(satumomab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、司妥昔單抗(siltuximab)、索利托單抗(solitomab)、辛圖珠單抗(simtuzumab)、他卡珠單抗(tacatumumab)、他普莫單抗(taplutumomab)、泰納莫單抗(tenatumomab)、泰普洛單抗(teprotumumab)、替加珠單抗(tigatumumab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、

土庫珠單抗(tucotuzumab)、烏妥昔單抗(ublituximab)、維托珠單抗(veltuzumab)、沃爾希珠單抗(vorsetuzumab)、伏妥莫單抗(votumumab)、紮魯姆單抗(zalutumumab)及3F8。

【0518】 例示性治療性抗體可由放射性同位素粒子進一步標記或與其組合，該放射性同位素粒子為諸如銻-111、釷-90或碘-131。

#### *癌症基因療法及細胞療法*

【0519】 癌症基因療法及細胞療法包括將正常基因插入癌細胞中以置換突變或改變之基因；用於使突變基因沉默之基因修飾；用於直接殺滅癌細胞之基因方法；包括輸注經設計以置換大部分患者自身免疫系統以增強針對癌細胞之免疫反應的免疫細胞，或活化患者自身免疫系統(T細胞或自然殺手細胞)以殺滅癌細胞，或發現及殺滅癌細胞；用於改良細胞活性以進一步改變針對癌症之內源性免疫反應性的基因方法。

#### *基因編輯器*

【0520】 基因組編輯系統係選自由以下組成之群：CRISPR/Cas9系統、鋅指核酸酶系統、TALEN系統、歸巢核酸內切酶系統及大範圍核酸酶系統。

#### *CAR-T細胞療法及TCR-T細胞療法*

【0521】 將一群免疫效應細胞工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)，其中CAR包含腫瘤抗原結合域。免疫效應細胞為T細胞或NK細胞。TCR-T細胞經工程改造以靶向腫瘤細胞表面上存在的腫瘤衍生肽。細胞可為自體或同種異體的。

【0522】 在一些實施例中，CAR包含抗原結合域、跨膜域及細胞內信號傳導域。

【0523】 在一些實施例中，細胞內結構域包含一級信號傳導域、共刺激結構域或一級信號傳導域及共刺激結構域兩者。

【0524】 在一些實施例中，一級信號傳導域包含一或多種選自由以下組成之群的蛋白質之功能信號傳導域：CD3 $\zeta$ 、CD3 $\gamma$ 、CD3 $\delta$ 、CD3 $\epsilon$ 、共同FcR $\gamma$  (FCERIG)、FcR $\beta$  (Fc $\epsilon$ R1b)、CD79a、CD79b、Fc $\gamma$ RIIa、DAP10及DAP12。

【0525】 在一些實施例中，共刺激結構域包含一或多種選自由以下組成之群的蛋白質之功能域：CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-I)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、與CD83特異性結合之配位體、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRFI)、CD160、CD19、CD4、CD8 $\alpha$ 、CD8 $\beta$ 、IL2R $\beta$ 、IL2R $\gamma$ 、IL7R $\alpha$ 、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46及NKG2D。

【0526】 在一些實施例中，跨膜域包含選自由以下組成之群的蛋白

質之跨膜域：T細胞受體之 $\alpha$ 、 $\beta$ 或 $\zeta$ 鏈、CD28、CD3 $\epsilon$ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、LFA-1 (CD11a、CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、CD160、CD19、IL2R $\beta$ 、IL2R $\gamma$ 、IL7R $\alpha$ 、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D及NKG2C。

【0527】 在一些實施例中，抗原結合域結合腫瘤抗原。在一些實施例中，腫瘤抗原係選自由以下組成之群：CD19；CD123；CD22；CD30；CD171；CS-1 (亦稱為CD2子集1 CRACC、SLAMF7、CD319及19A24)；C型凝集素樣分子-1 (CLL-1或CLECLI)；CD33；表皮生長因子受體變異體III (EGFRvIII)；神經節苷脂G2 (GD2)；神經節苷脂GD3 (aNeuSAc(2-8)aNeuSAc(2-3)bDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer)；TNF受體家族成員B細胞成熟(BCMA)；Tn抗原((Tn Ag)或(GaINAcu-Ser/Thr))；前列腺特異性膜抗原(PSMA)；受體酪胺酸激酶樣孤立受體1 (RORI)；Fms樣酪胺酸激酶3 (FLT3)；腫瘤相關糖蛋白72 (TAG72)；CD38；



CD44v6；癌胚抗原(CEA)；上皮細胞黏附分子(EPCAM)；B7H3 (CD276)；KIT (CD117)；介白素-13受體子單元 $\alpha$ -2 (IL-13Ra2或CD213A2)；間皮素；介白素11受體 $\alpha$  (IL-11Ra)；前列腺幹細胞抗原(PSCA)；蛋白酶絲胺酸21 (羣蛋白或PRSS21)；血管內皮生長因子受體2 (VEGFR2)；Lewis(Y)抗原；CD24；血小板源生長因子受體 $\beta$  (PDGFR- $\beta$ )；階段特異性胚抗原-4 (SSEA-4)；CD20； $\delta$ 樣3 (DLL3)；葉酸受體 $\alpha$ ；受體酪胺酸-蛋白激酶ERBB2 (Her2/neu)；細胞表面相關黏蛋白1 (MUC1)；表皮生長因子受體(EGFR)；神經細胞黏附分子(NCAM)；前列腺酶；前列腺酸磷酸酶(PAP)；突變型延長因子2 (ELF2M)；艾普瑞林B2；纖維母細胞活化蛋白 $\alpha$  (FAP)；類胰島素生長因子1受體(IGF-I受體)；碳酸酐酶IX (CAIX)；蛋白酶體(前體，巨蛋白因子)子單元， $\beta$ 型，9 (LMP2)；糖蛋白100 (gp100)；癌基因融合蛋白質(bcr-abl)，其由斷點叢集區域(BCR)及阿貝爾森鼠類白血病病毒癌基因同系物1 (Abl)組成；酪胺酸酶；艾普瑞林A型受體2 (EphA2)；墨角藻糖基GM1；唾液酸基路易斯黏附分子(sLe)；神經節苷脂GM3 (aNeuSAc(2-3)(1-4)bDGlc(1-1)Cer)；轉麩醯胺酸酶5 (TGS5)；高分子量黑素瘤相關抗原(HMWMAA)；鄰乙醯基-GD2神經節苷脂(OAcGD2)；葉酸受體 $\beta$ ；腫瘤內皮標記物1 (TEM1/CD248)；相關腫瘤內皮標記物7 (TEM7R)；前列腺六跨膜上皮抗原I (STEAP1)；緊密連接蛋白6 (CLDN6)；促甲狀腺激素受體(TSHR)；C類G蛋白質偶合受體，第5組，成員D (GPRCSD)；X染色體開放閱讀框架61 (CXORF61)；CD97；CD179a；多形性淋巴瘤激酶(ALK)；聚唾液酸；胎盤特異性1 (PLAC1)；globoH糖基神經醯胺之六醯部分(GloboH)；乳腺分化抗原(NY-BR-1)；尿溶蛋白2 (UPK2)；A型肝炎病毒

細胞受體1 (HAVCR1)；腎上腺素受體 $\beta$ 3 (ADRB3)；泛連接蛋白3 (PANX3)；G蛋白質偶合受體20 (GPR20)；淋巴細胞抗原6複合物，基因座K 9 (LY6K)；Olfactory受體51E2 (ORS IE2)；TCR $\gamma$ 替代性閱讀框架蛋白質(TARP)；威爾姆斯氏腫瘤蛋白質(WT1)；癌症/睪丸抗原1 (NY-ESO-1)；癌症/睪丸抗原2 (LAGE-1a)；黑素瘤相關抗原1 (MAGE-A1)；ETS易位變異型基因6，位於染色體12p上(ETV6-AML)；精子蛋白質17 (SPA17)；X抗原家族，成員1A (XAGE1)；血管生成素結合細胞表面受體2 (Tie2)；黑素瘤癌症睪丸抗原-1 (MADCT-1)；黑素瘤癌症睪丸抗原-2 (MAD-CT-2)；Fos-相關抗原1；腫瘤蛋白質p53 (p53)；p53突變體；前列腺蛋白；存活素；端粒酶；前列腺癌腫瘤抗原-1 (PCTA-1或半乳糖凝集素8)、由T細胞1識別之黑素瘤抗原(MelanA或MART1)；大鼠肉瘤(Ras)突變體；人類端粒酶逆轉錄酶(hTERT)；肉瘤易位斷點；細胞凋亡之黑素瘤抑制劑(ML-IAP)；ERG (跨膜蛋白酶，絲胺酸2 (TMPRSS2)ETS融合基因)；N-乙酰基葡萄糖胺基-轉移酶V (NA17)；配對匣蛋白質Pax-3 (PAX3)；雄激素受體；細胞週期素B1；v-myc禽類髓細胞瘤病毒癌基因神經母細胞瘤衍生之同系物(MYCN)；Ras同系物家族成員C (RhoC)；酪胺酸酶相關蛋白質2 (TRP-2)；細胞色素P450 1B1 (CYP 1B1)；CCCTC結合因子(鋅指蛋白質)樣(壓印位點之調節因子之BORIS或Brother)、由T細胞3識別之鱗狀細胞癌抗原(SART3)；配對匣蛋白質Pax-5 (PAX5)；前頂體素結合蛋白質sp32 (OY-TES 1)；淋巴細胞特異性蛋白質酪胺酸激酶(LCK)；A激酶錨蛋白質4 (AKAP-4)；滑膜肉瘤，X斷點2 (SSX2)；晚期糖化最終產物之受體(RAGE-I)；腎泛素1 (RUI)；腎泛素2 (RU2)；豆莢蛋白；人類乳頭狀瘤病毒E6 (HPV E6)；人類乳頭狀瘤病毒E7 (HPV

E7)；腸羧基酯酶；突變型熱休克蛋白質70-2 (mut hsp70-2)；CD79a；CD79b；CD72；白細胞相關免疫球蛋白樣受體1 (LAIR1)；IgA受體之Fc片段(FCAR或CD89)；白細胞免疫球蛋白樣受體子族A成員2 (LILRA2)；CD300分子樣家族成員f (CD300LF)；C型凝集素結構域家族12成員A (CLEC12A)；骨髓基質細胞抗原2 (BST2)；含有黏蛋白樣荷爾蒙受體樣2之EGF樣分子(EMR2)；淋巴細胞抗原75 (LY75)；磷脂肌醇蛋白聚醣-3 (GPC3)；Fc受體樣5 (FCRL5)；及免疫球蛋白λ樣多肽1 (IGLL1)。

【0528】 在一些實施例中，腫瘤抗原係選自CD150、5T4、ActRIIA、B7、BMCA、CA-125、CCNA1、CD123、CD126、CD138、CD14、CD148、CD15、CD19、CD20、CD200、CD21、CD22、CD23、CD24、CD25、CD26、CD261、CD262、CD30、CD33、CD362、CD37、CD38、CD4、CD40、CD40L、CD44、CD46、CD5、CD52、CD53、CD54、CD56、CD66a-d、CD74、CD8、CD80、CD92、CE7、CS-1、CSPG4、ED-B纖維結合蛋白、EGFR、EGFRvIII、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、FBP、GD2、GD3、HER1-HER2組合、HER2-HER3組合、HERV-K、HIV-1包膜糖蛋白gp120、HIV-1包膜糖蛋白gp41、HLA-DR、HM1.24、HMW-MAA、Her2、Her2/neu、IGF-1R、IL-11R $\alpha$ 、IL-13R- $\alpha$ 2、IL-2、IL-22R- $\alpha$ 、IL-6、IL-6R、Ia、Ii、L1-CAM、L1細胞黏附分子、Lewis Y、L1-CAM、MAGE A3、MAGE-A1、MART-1、MUC1、NKG2C配位體、NKG2D配位體、NYESO-1、OEPHa2、PIGF、PSCA、PSMA、ROR1、T101、TAC、TAG72、TIM-3、TRAIL-R1、TRAIL-R1 (DR4)、TRAIL-R2 (DR5)、VEGF、VEGFR2、WT-I、G蛋白偶合受體、 $\alpha$ 胎蛋白(AFP)、血

管生成因子、外源性同源結合分子(ExoCBM)、癌基因產物、抗葉酸受體、c-Met、癌胚抗原(CEA)、細胞週期素(D1)、肝配蛋白B2、上皮腫瘤抗原、雌激素受體、胚胎乙醯膽鹼e受體、葉酸結合蛋白質、gp100、B型肝炎表面抗原、κ鏈、κ輕鏈、kdr、λ鏈、livin、黑素瘤相關抗原、間皮素、小鼠雙微小2同系物(MDM2)、黏蛋白16 (MUC16)、突變型p53、突變型ras、壞死抗原、癌胚抗原、ROR2、孕酮受體、前列腺特異性抗原、tEGFR、腱生蛋白、P2-微球蛋白、Fc樣受體5 (FcRL5)。

【0529】細胞療法之非限制性實例包括Algenpantucel-L、Sipuleucel-T、(BPX-501)瑞沃賽爾(rivogenlecleucel)US9089520、WO2016100236、AU-105、ACTR-087、經活化之同種異體自然殺手細胞CNDO-109-AANK、MG-4101、AU-101、BPX-601、FATE-NK100、LFU-835造血幹細胞、Imilecleucel-T、巴塔賽爾-T (baltaleucel-T)、PNK-007、UCARTCS1、ET-1504、ET-1501、ET-1502、ET-190、CD19-ARTEMIS、ProHema、經FT-1050處理之骨髓幹細胞療法、CD4CARNK-92細胞、CryoStim、AlloStim、慢病毒轉導之huCART-內消旋細胞、CART-22細胞、EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T細胞、自體4H11-28z/fIL-12/EFGRt T細胞、CCR5-SBC-728-HSPC、CAR4-1BBZ、CH-296、dnTGFbRII-NY-ESOc259T、Ad-RTS-IL-12、IMA-101、IMA-201、CARMA-0508、TT-18、CMD-501、CMD-503、CMD-504、CMD-502、CMD-601、CMD-602、CSG-005。

【0530】在某些實施例中，細胞療法包含靶向以下之藥劑：α-胎蛋白，諸如ET-1402及AFP-TCR；炭疽病毒毒素受體1，諸如抗TEM8 CAR T細胞療法；B細胞成熟抗原(BCMA)，諸如bb-2121、UCART-BCMA、

ET-140、KITE-585、MCM-998、LCAR-B38M、CART-BCMA、SEA-BCMA、BB212、UCART-BCMA、ET-140、P-BCMA-101及AUTO-2 (APRIL-CAR)；抗CLL-1抗體，諸如KITE-796；抗PD-L1-CAR箱細胞療法，諸如KD-045；B7同系物6，諸如CAR-NKp30及CAR-B7H6；B-淋巴細胞抗原CD19，諸如TBI-1501、CTL-119 huCART-19 T細胞、JCAR-015 US7446190、JCAR-014、JCAR-017、(WO2016196388、WO2016033570、WO2015157386)、西卡思羅(axicabtagene ciloleucel)(KTE-C19)、US7741465、US6319494、UCART-19、EBV-CTL、T替沙津魯-T (T tisagenlecleucel-T)(CTL019)、WO2012079000、WO2017049166、CD19CAR-CD28-CD3 $\zeta$ -EGFRt表現T細胞、CD19/4-1BBL裝甲CAR T細胞療法、C-CAR-011、CIK-CAR.CD19、CD19CAR-28- $\zeta$  T細胞、PCAR-019、MatchCART、DSCAR-01及IM19 CAR-T；B-淋巴細胞抗原CD20，諸如ACTR707+利妥昔單抗(Rituximab)；B-淋巴細胞抗原CD22，諸如JCAR-018 (參見WO2016090190)；NY-ESO-1，諸如GSK-3377794及TBI-1301；碳酸酐酶，諸如DC-Ad-GMCAIX；卡斯蛋白酶9自殺基因，諸如CaspasCIDE DLI及BPX-501；CCR5，諸如SB-728；CDw123，諸如MB-102及UCART-123；CD20m，諸如CBM-C20.1；CD22，諸如UCART-22；CD4，諸如ICG-122；CD30，諸如CART30 (CBM-C30.1)；CD33，諸如CIK-CAR.CD33；CD38，諸如T-007、UCART-38；CD40配位體，諸如BPX-201；CEACAM蛋白質5調節劑，諸如MG7-CART；緊密連接蛋白6，諸如CSG-002；EBV，諸如CMD-003；MUC16，諸如自體4H11-28z/fIL-12/EGFRt T細胞；核酸內切酶，諸如PGN-514及PGN-201；埃-巴二氏病毒特異性T淋巴球，諸如TT-10；

神經節苷脂(GD2)，諸如4SCAR-GD2；麩胺酸羧肽酶II，諸如CIK-CAR.PSMA、CART-PSMA-TGFβRDN、P-PSMA-101；血紅蛋白，諸如PGN-236；肝細胞生長因子受體，諸如抗cMet RNA CAR T；人類乳頭狀瘤病毒E7蛋白質，諸如KITE-439；免疫球蛋白γ Fc受體III，諸如ACTR087；IL-12，諸如DC-RTS-IL-12；IL-12促效劑/黏蛋白16，諸如JCAR-020；IL-13α2，諸如MB-101；K-RAS GTP酶，諸如抗KRAS G12V mTCR細胞療法；神經細胞黏附分子L1 L1CAM (CD171)，諸如JCAR-023；潛在膜蛋白質1/潛在膜蛋白質2，諸如經Ad5f35-LMPd1-2轉導之自體樹突狀細胞；黑素瘤相關抗原10，諸如MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR；黑素瘤相關抗原3/黑素瘤相關抗原6 (MAGE A3/A6)，諸如KITE-718；間皮素，諸如CSG-MESO、TC-210；NKG2D，諸如NKR-2；Ntrkr1酪胺酸激酶受體，諸如JCAR-024；PRAME，諸如BPX-701；gp100抗原，諸如IMCgp100；威爾姆斯氏腫瘤蛋白質，諸如JTTCR-016及WT1-CTL。

### 癌症類型

【0531】 在一些實施例中，癌症為伯基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)、難治性iNHL、多發性骨髓瘤(MM)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、B細胞ALL、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldestrom's macroglobulinemia；WM)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)或邊緣區淋

巴瘤(MZL)。在一個實施例中，癌症為微小殘留病(MRD)。在其他實施例中，癌症係選自霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)及難治性iNHL。在某一實施例中，癌症為惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)。在一些實施例中，癌症為難治性iNHL。在一個實施例中，癌症為慢性淋巴細胞性白血病(CLL)。在其他實施例中，癌症為瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

**【0532】** 在某些實施例中，癌症為選自由以下組成之群之實體腫瘤：胰臟癌；膀胱癌；結腸直腸癌；乳癌，包括轉移性乳癌；前列腺癌，包括雄激素依賴性及非雄激素依賴性前列腺癌；腎臟癌或腎癌，包括例如轉移性腎細胞癌；肝細胞癌症；肺癌，包括例如非小細胞肺癌(NSCLC)、細支氣管肺泡癌(BAC)及肺部腺癌；卵巢癌，包括例如進行性上皮或原發性腹膜癌；子宮頸癌；胃癌；食道癌；頭頸癌，包括例如頭頸鱗狀細胞癌；黑素瘤；神經內分泌癌症，包括轉移性神經內分泌腫瘤；腦瘤，包括例如神經膠質瘤、退行性寡樹突神經膠質瘤、成年人多形性膠質母細胞瘤及成年人退行性星形細胞瘤；骨癌；及軟組織肉瘤、肝癌、直腸癌、陰莖癌、外陰癌、甲狀腺癌、唾液腺癌、子宮內膜或子宮癌、肝細胞瘤、肝細胞癌、肝癌、胃部癌症或胃癌(包括胃腸癌)、腹膜癌症、肺部鱗狀癌、胃食道癌、膽道癌、膽囊癌、結腸直腸/闌尾癌、鱗狀細胞癌(例如上皮鱗狀細胞癌)。

**【0533】** 所提供之治療方法中之任一者可用於治療各種階段之癌症。舉例而言，癌症階段包括(但不限於)早期、晚期、局部晚期、緩解期、難治性、在緩解之後復發及進行性。

*個體*

【0534】 所提供之治療方法中之任一者可用於治療已診斷患有或懷疑患有癌症之個體(例如人類)。如本文中所使用，個體係指哺乳動物，包括例如人類。

【0535】 在一些實施例中，個體可為呈現與癌症或過度增生性疾病相關之一或多種症狀之人類。在一些實施例中，個體可為呈現與癌症相關之一或多種症狀之人類。在一些實施例中，個體處於癌症早期。在其他實施例中，個體處於癌症晚期階段。

【0536】 在某些實施例中，個體可為具有發展癌症或過度增生性疾病風險或基因上或以其他方式傾向於(例如風險因子)發展癌症或過度增生性疾病且已經診斷或尚未經診斷之人類。如本文中所使用，「有風險之」個體係有發展癌症之風險的個體。在進行本文中所描述之治療方法之前，個體可能患有或可能未患有可偵測疾病，且可能顯示或可能未顯示可偵測疾病。有風險之個體可具有一或多種所謂的風險因子，該等風險因子為與本文中所描述之癌症之發展相關的可量測之參數。具有一或多種此等風險因子的個體比不具有此等風險因子的個體具有更高的發展癌症之概率。此等風險因子可包括例如年齡、性別、種族、飲食、先前疾病之病史、前驅疾病之存在、基因(例如遺傳)因素及環境暴露。在一些實施例中，具有癌症風險之個體包括例如親戚已經歷該疾病之個體及藉由基因或生物化學標記物之分析確定具有風險之個體。

【0537】 此外，個體可為經歷一或多種標準療法，諸如化學療法、放射療法、免疫療法、手術或其組合之人類。因此，一或多種激酶抑制劑可在化學療法、放射療法、免疫療法、手術或其組合之投藥之前、投藥期間或投藥之後投與。



【0538】 在某些實施例中，個體可為滿足以下條件之人類：(i)實質上耐受至少一種化學療法治療，或(ii)在化學療法治療後復發，或(i)及(ii)兩者。在一些實施例中，個體難以用至少兩種、至少三種或至少四種化學療法治療(包括標準或實驗化學療法)來治療。

#### 淋巴瘤或白血病組合療法

【0539】 一些化學療法劑適於治療淋巴瘤或白血病。此等藥劑包括阿地介白素、阿昔迪布、三水合阿米福汀(amifostine trihydrate)、胺基喜樹鹼(aminocamptothecin)、抗新普拉通A10 (antineoplaston A10)、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、Bcl-2家族蛋白質抑制劑ABT-263、β阿立辛(beta alethine)、BMS-345541、硼替佐米(bortezomib)(VELCADE<sup>®</sup>)、硼替佐米(VELCADE<sup>®</sup>, PS-341)、苔蘚蟲素1、布舒凡(bulsulfan)、坎帕斯-1H (campath-1H)、卡鉑、卡非佐米(carfilzomib)(Kyprolis<sup>®</sup>)、卡莫司汀、乙酸卡泊芬淨(caspofungin acetate)、CC-5103、苯丁酸氮芥、CHOP (環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼松)、順鉑、克拉屈濱、氯法拉濱、薑黃素、CVP (環磷醯胺、長春新鹼及潑尼松)、環磷醯胺、環孢靈(cyclosporine)、阿糖胞苷、地尼介白素迪夫托斯(denileukin diftitox)、地塞米松、多烯他賽、海兔毒素10、小紅莓、鹽酸阿黴素、DT-PACE (地塞米松、沙力度胺、順鉑、小紅莓、環磷醯胺及依託泊苷)、恩紮妥林(enzastaurin)、阿法依泊汀(epoetin alfa)、依託泊苷、依維莫司(everolimus)(RAD001)、FCM (氟達拉濱、環磷醯胺及米托蒽醌)、FCR (氟達拉濱、環磷醯胺及利妥昔單抗)、非瑞替尼(fenretinide)、非格司亭(filgrastim)、夫拉平度(flavopiridol)、氟達拉濱、FR (氟達拉濱及利妥昔單抗)、格爾德黴素(geldanamycin)

(17AAG)、hyperCVAD (超分割環磷醯胺、長春新鹼、小紅莓、地塞米松、甲胺喋呤及阿糖胞苷)、ICE (異環磷醯胺、卡鉑及依託泊苷)、異環磷醯胺、鹽酸伊立替康、干擾素 $\alpha$ -2b、伊沙匹隆、來那度胺 (REVLIMID<sup>®</sup>, CC-5013)、淋巴介質活化之殺手細胞、MCP (米托蒽醌、苯丁酸氮芥及潑尼龍)、美法侖、美司鈉(mesna)、甲胺喋呤、鹽酸米托蒽醌、莫特沙芬鈣(motexafin gadolinium)、黴酚酸嗎啉乙酯 (mycophenolate mofetil)、奈拉濱(nelarabine)、奧巴克拉(obatoclox) (GX15-070)、奧利默森(oblimersen)、乙酸奧曲肽(octreotide acetate)、 $\Omega$ -3脂肪酸、Omr-IgG-am (WNIG, Omrix)、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕泊昔布(palbociclib)(PD0332991)、派非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇化脂質體鹽酸阿黴素、派瑞弗辛(perifosin)、潑尼龍、潑尼松、重組型flt3配位體、重組型人類血小板生成素、重組型干擾素 $\alpha$ 、重組型介白素-11、重組型介白素-12、利妥昔單抗、R-CHOP (利妥昔單抗及CHOP)、R-CVP (利妥昔單抗及CVP)、R-FCM (利妥昔單抗及FCM)、R-ICE (利妥昔單抗及ICE)及R-MCP (利妥昔單抗及MCP)、R-羅斯維汀(R-roscovitine)(塞利希布(seliciclib)、CYC202)、沙格司亭(sargramostim)、檸檬酸西地那非(sildenafil citrate)、辛伐他汀(simvastatin)、西羅莫司(sirolimus)、苯乙炔基砒、他克莫司(tacrolimus)、坦螺旋黴素(tanespimycin)、坦羅莫司(temsirolimus)(CC1-779)、沙力度胺、治療性同種異體淋巴細胞、噻替派、替吡法尼(tipifarnib)、長春新鹼、硫酸長春新鹼、酒石酸氫長春瑞賓、SAHA (辛二醯苯胺異脛肟酸，或辛二醯基、苯胺及氧肟酸)、維羅非尼(Zelboraf<sup>®</sup>)、維奈托克(ABT-199)。

**【0540】** 一種經改良之方法為放射免疫療法，其中單株抗體與放射

性同位素粒子，諸如銥-111、釷-90及碘-131組合。組合療法之實例包括（但不限於）碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)、釷-90替伊莫單抗(ZEVALIN®)及BEXXAR®與CHOP。

**【0541】** 上述療法可補充有幹細胞移植或治療或與其組合。治療性程序包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、幹細胞輸注、在幹細胞支持下之骨髓消融、經活體外處理之周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、低LET鈷-60  $\gamma$ 射線療法、博萊黴素、習知手術、輻射療法及非清髓性同種異體造血幹細胞移植。

#### *非霍奇金氏淋巴瘤組合療法*

**【0542】** 非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，尤其B細胞來源之非霍奇金氏淋巴瘤之治療包括使用單株抗體、標準化學治療方法(例如CHOP、CVP、FCM、MCP及其類似方法)、放射免疫療法及其組合，尤其抗體療法與化學療法之整合。

**【0543】** 用於NHL/B細胞癌症之治療的未結合的單株抗體之實例包括利妥昔單抗、阿侖單抗、人類或人類化抗CD20抗體、盧米西單抗(lumiliximab)、抗TNF相關細胞凋亡誘導配位體(抗TRAIL)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、加利昔單抗(galiximab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、SGN-40及抗CD74。

**【0544】** 用於NHL/B細胞癌症之治療的實驗抗體藥劑之實例包括奧伐木單抗、ha20、PRO131921、阿侖單抗、加利昔單抗、SGN-40、CHIR-12.12、依帕珠單抗、盧米西單抗、阿泊珠單抗(apolizumab)、米拉珠單抗(milatuzumab)及貝伐珠單抗。

【0545】 用於NHL/B細胞癌症之化學療法的標準方案之實例包括CHOP、FCM、CVP、MCP、R-CHOP、R-FCM、R-CVP及R MCP。

【0546】 用於NHL/B細胞癌症之放射免疫療法之實例包括釷-90布突默單抗泰澤坦(ibrutumomab tiuxetan)(ZEVALIN®)及碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)。

#### *套細胞淋巴瘤組合療法*

【0547】 用於套細胞淋巴瘤(MCL)之治療性治療包括組合化學療法，諸如CHOP、hyperCVAD及FCM。此等方案亦可補充有單株抗體利妥昔單抗以形成組合療法R-CHOP、hyperCVAD-R及R-FCM。上述療法中之任一者可與幹細胞移植或ICE組合以治療MCL。

【0548】 治療MCL之替代性方法為免疫療法。一種免疫療法使用如利妥昔單抗之單株抗體。另一種方法使用癌症疫苗，諸如GTOP-99，其係基於個別患者之腫瘤之基因組成。

【0549】 用於治療MCL之經改良之方法為放射免疫療法，其中將單株抗體與放射性同位素粒子組合，諸如碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)及釷-90布突默單抗泰澤坦(ZEVALIN®)。在另一實例中，BEXXAR®用於與CHOP依序治療。

【0550】 用於治療MCL之其他方法包括與高劑量化學療法偶合之自體幹細胞移植、投與諸如硼替佐米(VELCADE®或PS-341)之蛋白酶體抑制劑或投與諸如沙力度胺之抗血管生成劑，尤其與利妥昔單抗組合。

【0551】 另一治療方法係投與引起Bcl-2蛋白質降解且增加癌細胞對化學療法之敏感性的藥物，諸如奧利默森(oblimersen)，與其他化學治療劑組合。

【0552】 其他治療方法包括投與mTOR抑制劑，其可引起細胞生長之抑制及甚至細胞死亡。非限制性實例為西羅莫司、坦羅莫司 (TORISEL®，CCI-779)、CC-115、CC-223、SF-1126、PQR-309 (必米力絲(bimiralisib))、沃塔力絲(voxtalisib)、GSK-2126458以及坦羅莫司與RITUXAN®、VELCADE®或其他化學治療劑之組合。

【0553】 已揭示用於MCL之其他近期療法。此類實例包括夫拉平度、帕泊昔布(PD0332991)、R-羅斯維汀(塞利希布，CYC202)、苯乙烯基砒、奧巴克拉(GX15-070)、TRAIL、抗TRAIL死亡受體DR4及DR5抗體、坦羅莫司 (TORISEL®，CCI-779)、依維莫司(RAD001)、BMS-345541、薑黃素、SAHA、沙力度胺、來那度胺(REVLIMID®，CC-5013)及格爾德黴素(17-AAG)。

#### *瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症組合療法*

【0554】 用於治療瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)之治療劑包括阿地介白素、阿侖單抗、阿昔迪布、三水合阿米福汀、胺基喜樹鹼、抗新普拉通A10、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、自體人類腫瘤衍生之HSPPC-96、Bcl-2家族蛋白質抑制劑ABT-263、β阿立辛、硼替佐米(VELCADE®)、苔蘚蟲素1、白消安、坎帕斯-1H、卡鉑、卡莫司汀、乙酸卡泊芬淨、CC-5103、順鉑、氯法拉濱、環磷醯胺、環孢靈、阿糖胞苷、地尼介白素迪夫托斯、地塞米松、多西他賽、海兔毒素10、鹽酸小紅莓、DT-PACE、恩紮妥林、阿法依泊汀、依帕珠單抗(hLL2-抗CD22人類化抗體)、依託泊苷、依維莫司、非瑞替尼、非格司亭、氟達拉賓、異環磷醯胺、銻-111單株抗體MN-14、碘-131托西莫單抗、鹽酸伊立替康、伊沙匹隆、淋巴激素活化之殺手細胞、美法侖、美司

鈉、甲胺喋呤、鹽酸米托蒽醌、單株抗體CD19 (諸如替沙津魯-T、CART-19、CTL-019)、單株抗體CD20、莫特沙芬釐、黴酚酸嗎啉乙酯、奈拉濱、奧利默森、乙酸奧曲肽、 $\omega$ -3脂肪酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、派非格司亭、聚乙二醇化脂質體鹽酸小紅莓、噴司他汀、哌立福新(perifosine)、潑尼松、重組型flt3配體、重組型人血小板生成素、重組型干擾素 $\alpha$ 、重組型介白素-11、重組型介白素-12、利妥昔單抗、沙格司亭、檸檬酸西地那非(VIAGRA®)、辛伐他汀、西羅莫司、他克莫司、坦螺旋黴素、沙力度胺、治療性同種異體淋巴細胞、噻替派、替吡法尼、托西莫單抗、維托珠單抗、硫酸長春新鹼、長春瑞賓酒石酸氫鹽、伏立諾他、WT1 126-134肽疫苗、WT-1模擬肽疫苗、釔-90替伊莫單抗、釔-90人類化依帕珠單抗及其任何組合。

**【0555】** 用於治療WM之治療性程序之實例包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、幹細胞輸注、在幹細胞支持下之骨髓消融、經活體外處理之周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、低LET鈷-60  $\gamma$ 射線療法、博萊黴素、習知手術、輻射療法及非清髓性同種異體造血幹細胞移植。

#### *瀰漫性大型B細胞淋巴瘤組合療法*

**【0556】** 用於治療瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)之治療劑包括環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼、潑尼松、抗CD20單株抗體、依託泊苷、博萊黴素、所列用於WM之許多藥劑，及其任何組合，諸如ICE及RICE。

#### *慢性淋巴細胞性白血病組合療法*

【0557】 用於治療慢性淋巴細胞性白血病(CLL)之治療劑之實例包括苯丁酸氮芥、環磷醯胺、氟達拉賓、噴司他汀、克拉屈濱、小紅莓、長春新鹼、潑尼松、潑尼龍、阿侖單抗、所列用於WM之許多藥劑，及組合化學療法及化學免疫療法，包括以下常用組合方案：CVP、R-CVP、ICE、R-ICE、FCR及FR。

#### *骨髓纖維化組合療法*

【0558】 骨髓纖維化抑制劑包括(但不限於)刺蝟抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑及酪胺酸激酶抑制劑。刺蝟抑制劑之非限制性實例為薩瑞德吉及維莫德吉。

【0559】 HDAC抑制劑之實例包括(但不限於)普拉諾他及帕比諾他。

【0560】 酪胺酸激酶抑制劑之非限制性實例為來他替尼、伯舒替尼、伊馬替尼、吉列替尼、拉多替尼及卡博替尼。

#### *過度增生性病徵組合療法*

【0561】 吉西他濱、奈米顆粒白蛋白結合型太平洋紫杉醇及吉西他濱/奈米顆粒白蛋白結合型太平洋紫杉醇可與CD73抑制劑及/或TGFβ抑制劑一起用於治療過度增生性病徵。

#### *膀胱癌組合療法*

【0562】 用於治療膀胱癌之治療劑包括阿特珠單抗、卡鉑、順鉑、多西他賽、小紅莓、氟尿嘧啶(5-FU)、吉西他濱、伊多米德(idosfamide)、干擾素α-2b、甲胺喋呤、絲裂黴素、奈米顆粒白蛋白結合型太平洋紫杉醇、太平洋紫杉醇、培美曲塞(pemetrexed)、噻替派、長春鹼及其任何組合。

### 乳癌組合療法

**【0563】** 用於治療乳癌之治療劑包括奈米顆粒白蛋白結合型太平洋紫杉醇、阿那曲唑、卡培他濱、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西他賽、小紅莓、表柔比星、依維莫司、依西美坦、氟尿嘧啶、氟維司群、吉西他濱、伊沙匹隆、拉帕替尼、來曲唑、甲胺喋呤、米托蒽醌、太平洋紫杉醇、聚乙二醇化脂質體小紅莓、帕妥珠單抗、他莫昔芬、托瑞米芬、曲妥珠單抗、長春瑞賓及其任何組合。

### 三陰性乳癌組合療法

**【0564】** 用於治療三陰性乳癌之治療劑包括環磷醯胺、多西他賽、小紅莓、表柔比星、氟尿嘧啶、太平洋紫杉醇及其組合。

### 結腸直腸癌組合療法

**【0565】** 用於治療結腸直腸癌之治療劑包括貝伐單抗、卡培他濱、西妥昔單抗、氟尿嘧啶、伊立替康、甲醯四氫葉酸、奧沙利鉑、帕尼單抗、ziv-阿柏西普(ziv-aflibercept)及其任何組合。

### 去勢抵抗性前列腺癌組合療法

**【0566】** 用於治療去勢抗性前列腺癌之治療劑包括阿比特龍、卡巴他賽、多西他賽、恩雜魯胺、潑尼松、西普亮塞-T及其任何組合。

### 食道及食道胃連接部癌症組合療法

**【0567】** 用於治療食道及食道胃連接部癌症之治療劑包括卡培他濱、卡鉑、順鉑、多西他賽、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲醯四氫葉酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗、曲妥珠單抗及其任何組合。

### 胃癌組合療法



**【0568】** 用於治療胃癌之治療劑包括卡培他濱、卡鉑、順鉑、多西他賽、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲醯四氫葉酸、絲裂黴素、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗、曲妥珠單抗及其任何組合。

#### *頭頸癌組合療法*

**【0569】** 用於治療頭頸癌之治療劑包括阿法替尼、博萊黴素、卡培他濱、卡鉑、西妥昔單抗、順鉑、多西他賽、氟尿嘧啶、吉西他濱、羥基脲、甲胺喋呤、尼沃單抗、太平洋紫杉醇、派立珠單抗、長春瑞賓及其任何組合。

#### *肝膽癌症組合療法*

**【0570】** 用於治療肝膽癌之治療劑包括卡培他濱、順鉑、氟嘧啶、5-氟尿嘧啶、吉米他賓(gemecitabine)、奧沙利鉑、索拉非尼及其任何組合。

#### *肝細胞癌組合療法*

**【0571】** 用於治療肝細胞癌之治療劑包括卡培他濱、小紅莓、吉西他濱、索拉非尼及其任何組合。

#### *非小細胞肺癌組合療法*

**【0572】** 用於治療非小細胞肺癌(NSCLC)之治療劑包括阿法替尼、奈米顆粒白蛋白結合型太平洋紫杉醇、艾樂替尼、貝伐珠單抗、貝伐珠單抗、卡博替尼、卡鉑、順鉑、克卓替尼(crizotinib)、達拉非尼、多西他賽、埃羅替尼、依託泊苷、吉西他濱、尼沃單抗、太平洋紫杉醇、派立珠單抗、培美曲塞、雷莫蘆單抗、曲美替尼、曲妥珠單抗、凡德他尼、維羅非尼、長春鹼、長春瑞賓及其任何組合。

#### *小細胞肺癌組合療法*

【0573】 用於治療小細胞肺癌(SCLC)之治療劑包括苯達莫司汀、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西他賽、小紅莓、依託泊苷、吉西他濱、伊皮利單抗(ipilimumab)、伊立替康、尼沃單抗、太平洋紫杉醇、替莫唑胺、拓朴替康、長春新鹼、長春瑞賓及其任何組合。

#### 黑素瘤組合療法

【0574】 用於治療黑素瘤癌症之治療劑包括奈米顆粒白蛋白結合型太平洋紫杉醇、卡鉑、順鉑、克比替尼(cobimetinib)、達拉非尼、達拉巴嗪(dacrabazine)、IL-2、伊馬替尼、干擾素 $\alpha$ -2b、伊派利單抗、亞硝基脲、尼沃單抗、太平洋紫杉醇、派立珠單抗、皮利木單抗(pilimumab)、替莫唑胺、曲美替尼、維羅非尼、長春鹼及其任何組合。

#### 卵巢癌組合療法

【0575】 用於治療卵巢癌之治療劑包括5-氟尿嘧啶、奈米顆粒白蛋白結合型太平洋紫杉醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、貝伐珠單抗、卡培他濱、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西他賽、小紅莓、依託泊苷、依西美坦、吉西巴賓(gemcibabine)、異環磷醯胺、伊立替康、來曲唑、乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)、脂質體小紅莓、乙酸甲地孕酮、美法侖、奧拉帕尼、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕唑帕尼(Pazopanib)、培美曲塞、他莫昔芬、拓朴替康、長春瑞賓及其任何組合。

#### 胰臟癌組合療法

【0576】 用於治療胰臟癌之治療劑包括5-氟尿嘧啶、奈米顆粒白蛋白結合型太平洋紫杉醇、卡培他濱、順鉑、多西他賽、埃羅替尼、氟嘧啶、吉西他濱、伊立替康、甲醯四氫葉酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇及其任何組合。

### 腎細胞癌組合療法

【0577】 用於治療腎細胞癌之治療劑包括阿西替尼(axitinib)、貝伐珠單抗、卡博替尼、埃羅替尼、依維莫司、樂瓦替尼(levantinib)、尼沃單抗、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、坦羅莫司及其任何組合。

### 5.6 用於製備抗CD73抗體之聚核苷酸、載體及方法

【0578】 在另一態樣中，本文中提供一種聚核苷酸，其包含編碼本文中所描述之抗體之核苷酸序列或其片段(例如輕鏈可變區及/或重鏈可變區)，該抗體特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗原，及載體，例如包含此類聚核苷酸以用於宿主細胞(例如大腸桿菌及哺乳動物細胞)中之重組表現之載體。本文中提供一種聚核苷酸，其包含編碼本文中所提供之抗體中之任一者之多肽(例如重鏈及/或輕鏈)之核苷酸序列，以及包含此類聚核苷酸序列之載體，例如用於其在宿主細胞(例如哺乳動物細胞)中之有效表現之表現載體。

【0579】 如本文中所使用，「經分離」之聚核苷酸或核酸分子為與存在於核酸分子之天然來源中(例如在小鼠或人類中)之其他核酸分子分離的聚核苷酸或核酸分子。此外，「經分離」之核酸分子(諸如cDNA分子)可大體上不含其他細胞物質或培養基(當藉由重組技術製備時)，或大體上不含化學前驅體或其他化學物質(當化學合成時)。舉例而言，措辭「大體上不含」包括具有小於約15%、10%、5%、2%、1%、0.5%或0.1% (特定言之，小於約10%)之其他物質(例如細胞物質、培養基、其他核酸分子、化學前驅體及/或其他化學物質)之聚核苷酸或核酸分子之製劑。在特定實施例中，分離或純化編碼本文中所描述之抗體之核酸分子。

【0580】 在特定態樣中，本文中提供包含編碼抗體之核苷酸序列之

聚核苷酸，其特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)多肽且包含如本文中所描述之胺基酸序列，以及與此類抗體競爭結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)多肽(例如以劑量依賴性方式)或與此類抗體結合於相同抗原決定基之抗體。

**【0581】** 在某些態樣中，本文中提供包含編碼本文中所描述之抗體之多肽(例如輕鏈或重鏈)的核苷酸序列之聚核苷酸。聚核苷酸可包含有編碼包含本文中所描述之抗體(參見例如表1)之VL FR及CDR之輕鏈之核苷酸序列，或編碼包含本文中所描述之抗體(參見例如表1)之VH FR及CDR之重鏈之核苷酸序列。

**【0582】** 本文中亦提供經最佳化(例如例如密碼子/RNA最佳化、用異源信號序列進行置換及消除mRNA不穩定性元件)之編碼抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體之聚核苷酸。因此，用於藉由引入密碼子變化及/或消除mRNA中之抑制性區域來產生用於重組表現之編碼抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或其片段(例如輕鏈、重鏈、VH域或VL域，視情況連接至配位體結合部分)的最佳化核酸之方法可藉由採用例如以下中所描述之最佳化方法來進行：美國專利案第5,965,726號；第6,174,666號；第6,291,664號；第6,414,132號；及第6,794,498號，其皆以全文引用之方式併入本文中。舉例而言，可使RNA內之潛在剪接位點及不穩定性元件(例如富含A/T或A/U之元件)突變而不更改由核酸序列編碼之胺基酸，以提高用於重組表現之RNA之穩定性。該等改變利用遺傳密碼之簡併，例如對相同胺基酸使用替代性密碼子。在某些實施例中，需要改變一或多個密碼子以編碼保守性突變，例如具有類似化學結構及特性及/或充當初始胺基酸之類似胺基酸。與由尚未經最佳

化之聚核苷酸編碼的抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體之表現相比，此類方法可使抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或其片段之表現增加至少1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多。

**【0583】** 在某些實施例中，經最佳化之編碼本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或其片段(例如VL域及/或VH域)之聚核苷酸序列可與未經最佳化之編碼本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或其片段(例如VL域及/或VH域)之聚核苷酸序列的反義(例如互補)聚核苷酸雜交。在特定實施例中，經最佳化之編碼本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或片段之核苷酸序列在高嚴格度條件下與未經最佳化之編碼本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或其片段之聚核苷酸序列之反義聚核苷酸雜交。在特定實施例中，經最佳化之編碼本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或其片段之核苷酸序列在高嚴格度、中等或較低嚴格度雜交條件下與未經最佳化之編碼本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或其片段之核苷酸序列之反義聚核苷酸雜交。已描述關於雜交條件之資訊，參見例如美國專利申請公開案第US 2005/0048549號(例如第72-73段)，其以全文引用之方式併入本文中。

**【0584】** 可藉由此項技術中已知之任何方法獲得聚核苷酸及測定聚核苷酸之核苷酸序列。可使用此項技術中熟知之方法測定編碼本文中所描述之抗體(例如表1中描述之抗體)及此等抗體之經修飾之版本之核苷酸序列，亦即，以使得產生編碼抗體之核酸之方式組裝已知編碼特定胺基酸之

核苷酸密碼子。此類編碼抗體之聚核苷酸可由化學合成之寡核苷酸組裝(例如Kutmeier G等人, (1994), *BioTechniques* 17: 242-6中所描述, 其以全文引用之方式併入本文中), 簡言之, 其涉及合成含有一部分編碼抗體之序列的重疊寡核苷酸, 對此等寡核苷酸進行黏接及接合, 且隨後藉由PCR使經接合之寡核苷酸擴增。

**【0585】** 或者, 可使用此項技術中熟知之方法(例如PCR及其他分子選殖方法), 由來自適合的來源(例如融合瘤)之核酸產生編碼本文中所描述之抗體之聚核苷酸。舉例而言, 使用可與已知序列之3'及5'端雜交之合成引子的PCR擴增可使用自產生相關抗體之融合瘤細胞獲得的基因組DNA來進行。此類PCR擴增方法可用於獲得包含編碼抗體之輕鏈及/或重鏈之序列的核酸。此類PCR擴增方法可用於獲得包含編碼抗體之可變輕鏈區及/或可變重鏈區之序列的核酸。可將經擴增之核酸選殖至載體中以用於在宿主細胞中之表現及用於進一步選殖, 例如以產生嵌合及人類化抗體。

**【0586】** 若含有編碼特定抗體之核酸的純系不可獲得, 但已知抗體分子之序列, 則編碼免疫球蛋白之核酸可經化學合成, 或藉由使用可與序列之3'及5'端雜交之合成引子的PCR擴增或藉由使用對特定基因序列具有特異性之寡核苷酸探針選殖來鑑別例如來自編碼該抗體之cDNA文庫的cDNA純系而自適合的來源(例如抗體cDNA文庫, 或由表現該抗體之任何組織或細胞(諸如經選擇以表現本文中所描述之抗體的融合瘤細胞)產生之cDNA文庫, 或自該等組織或細胞分離之核酸(較佳為聚A<sup>+</sup> RNA))獲得。接著, 可使用此項技術中熟知之任何方法將藉由PCR產生之經擴增之核酸選殖至可複製之選殖載體中。

【0587】 編碼本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體之DNA可容易地使用習知程序(例如藉由使用能夠特異性結合於編碼抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體之重鏈及輕鏈之寡核苷酸探針)分離及測序。融合瘤細胞可充當此類DNA之來源。一旦分離，可將DNA置放於表現載體中，隨後將該等表現載體轉染至宿主細胞，諸如大腸桿菌細胞、猴COS細胞、中國倉鼠卵巢(Chinese hamster ovary；CHO)細胞(例如來自CHO GS System™ (Lonza)之CHO細胞)或在其他情況下不產生免疫球蛋白蛋白質之骨髓瘤細胞中，以在重組型宿主細胞中獲得抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體之合成。

【0588】 為了產生完全抗體，包括VH或VL核苷酸序列、限制位點及保護該限制位點之側接序列的PCR引子可用於擴增scFv純系中之VH或VL序列。利用熟習此項技術者已知的選殖技術，可將經PCR擴增之VH域選殖至表現重鏈恆定區(例如人類 $\gamma$ 1或人類 $\gamma$ 4恆定區)之載體中，且可將經PCR擴增之VL域選殖至表現輕鏈恆定區(例如人類 $\kappa$ 或 $\lambda$ 恆定區)之載體中。在某些實施例中，用於表現VH或VL域之載體包含EF-1 $\alpha$ 啟動子、分泌信號、用於可變區之選殖位點、恆定域及諸如新黴素之選擇標記物。亦可將VH及VL域選殖至一個表現必需恆定區之載體中。接著，使用熟習此項技術者已知的技術，將重鏈轉化載體及輕鏈轉化載體共轉染至細胞株中以產生表現全長抗體(例如IgG)之穩定或短暫細胞株。

【0589】 DNA亦可例如藉由將鼠類序列取代為用於人類重鏈及輕鏈恆定域之編碼序列，或藉由將全部或一部分用於非免疫球蛋白多肽之編碼序列共價接合於免疫球蛋白編碼序列來修飾。

【0590】 亦提供在高嚴格度、中等或較低嚴格度雜交條件下與編碼

本文中所描述之抗體之聚核苷酸雜交之聚核苷酸。在特定實施例中，本文中所描述之聚核苷酸在高嚴格度、中等或較低嚴格度雜交條件下與編碼本文中提供之VH域及/或VL域之聚核苷酸雜交。

**【0591】** 雜交條件已在此項技術中描述且為熟習此項技術者已知的。舉例而言，在嚴格條件下之雜交可涉及在 $6\times$ 氯化鈉/檸檬酸鈉(SSC)中，在約 $45^{\circ}\text{C}$ 下與濾紙結合之DNA雜交，接著在 $0.2\times$ SSC/ $0.1\%$  SDS中，在約 $50-65^{\circ}\text{C}$ 下洗滌一或多次；在高度嚴格條件下之雜交可涉及在 $6\times$ SSC中，在約 $45^{\circ}\text{C}$ 下與濾紙結合之核酸雜交，接著在 $0.1\times$ SSC/ $0.2\%$  SDS中，在約 $68^{\circ}\text{C}$ 下洗滌一或多次。在其他嚴格雜交條件下之雜交為熟習此項技術者已知的且已加以描述，參見例如Ausubel FM等人編, (1989) *Current Protocols in Molecular Biology*, 第I卷, Green Publishing Associates, Inc. 及John Wiley & Sons, Inc., New York, 第6.3.1-6.3.6及2.10.3頁，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。

**【0592】** 在某些態樣中，本文中提供表現(例如以重組方式)本文中所描述之抗體之細胞(例如宿主細胞)，該等抗體特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)，及相關聚核苷酸及表現載體。本文中提供包含聚核苷酸之載體(例如表現載體)，該等聚核苷酸包含編碼抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或片段以用於宿主細胞，較佳哺乳動物細胞(例如CHO細胞)中之重組表現之核苷酸序列。本文中亦提供宿主細胞，其包含用於以重組方式表現本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體(例如人類或人類化抗體)之此類載體。在特定態樣中，本文中提供用於產生本文中所描述之抗體之方法，其包含由宿主細胞表現此類抗體。



【0593】 本文中所描述之特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之抗體(例如全長抗體、抗體之重鏈及/或輕鏈或視情況包含本文中所描述之配位體結合部分之單鏈抗體)之重組表現通常涉及構築含有編碼抗體之聚核苷酸之表現載體。在獲得編碼本文中所描述之抗體、抗體之多肽(例如重鏈及/或輕鏈)或其片段(例如重鏈及/或輕鏈可變區)之聚核苷酸之後，可使用此項技術中熟知的技術藉由重組型DNA技術製備用於產生抗體之載體。因此，本文中描述用於製備蛋白質之方法，其係藉由表現編碼核苷酸序列之含有抗體或抗體片段(例如輕鏈或重鏈)之聚核苷酸。可使用熟習此項技術者熟知的方法構築含有抗體或抗體片段(例如輕鏈或重鏈)編碼序列及適合的轉錄及轉譯控制信號之表現載體。此等方法包括例如活體外重組型DNA技術、合成技術及活體內基因重組。亦提供可複製之載體，其包含編碼本文中所描述之抗體、抗體之多肽(例如重鏈或輕鏈)、抗體之重鏈或輕鏈可變區或其片段之核苷酸序列，或可操作地連接至啟動子之重鏈或輕鏈CDR。此類載體可例如包括編碼抗體分子之恆定區之核苷酸序列(參見例如國際公開案第WO 86/05807號及第WO 89/01036號；及美國專利案第5,122,464號，其以全文引用之方式併入本文中)，且可將抗體之可變區選殖至此類載體中以用於整個多肽(例如整個重鏈或整個輕鏈)或整個重鏈及輕鏈兩者之表現。

【0594】 可藉由習知技術將表現載體轉移至細胞(例如宿主細胞)中且接著可藉由習知技術培養所得細胞，以產生本文中所描述之抗體或其片段。因此，本文中提供宿主細胞，其含有編碼本文中所描述之抗體或其片段，或其重鏈或輕鏈，或其片段，或本文中所描述之單鏈抗體之聚核苷酸，該聚核苷酸可操作地連接至啟動子以用於宿主細胞中此類序列之表

現。在某些實施例中，如下文所詳述，為了表現雙鏈抗體，個別地編碼重鏈及輕鏈兩者之載體可在宿主細胞中共表現以用於表現整個免疫球蛋白分子。在某些實施例中，宿主細胞含有載體，其包含編碼本文中所描述之抗體之重鏈及輕鏈或其片段之聚核苷酸。在特定實施例中，宿主細胞含有兩種不同載體，第一載體包含編碼本文中所描述之抗體之重鏈或重鏈可變區或其片段之聚核苷酸，且第二載體包含編碼本文中所描述之抗體之輕鏈或輕鏈可變區或其片段之聚核苷酸。在其他實施例中，第一宿主細胞包含第一載體，其包含編碼本文中所描述之抗體之重鏈或重鏈可變區或其片段之聚核苷酸，且第二宿主細胞包含第二載體，其包含編碼本文中所描述之抗體之輕鏈或輕鏈可變區之聚核苷酸。在特定實施例中，重鏈/重鏈可變區由與第二細胞之輕鏈/輕鏈可變區相關之第一細胞表現，以形成本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體。在某些實施例中，本發明提供包含此類第一宿主細胞及此類第二宿主細胞之宿主細胞群體。

**【0595】** 在特定實施例中，本發明提供載體群體，其包含有包含編碼本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體的輕鏈/輕鏈可變區之聚核苷酸之第一載體，及包含編碼本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體的重鏈/重鏈可變區之聚核苷酸之第二載體。

**【0596】** 可利用多種宿主表現載體系統表現本文中所描述之抗體(參見例如美國專利案第5,807,715號，其以全文引用之方式併入本文中)。此類宿主-表現系統表示可產生且隨後純化相關編碼序列的媒劑，且亦表示可在經適當核苷酸編碼序列轉型或轉染時原位表現本文中所描述之抗體分

子的細胞。此等系統包括(但不限於)微生物，諸如經例如含有抗體編碼序列之重組型噬菌體DNA、質體DNA或黏質體DNA表現載體轉型之細菌(例如大腸桿菌及枯草桿菌(*B. subtilis*))；經例如含有抗體編碼序列之重組型酵母表現載體轉型之酵母(例如畢赤酵母(*Saccharomyces Pichia*))；經例如含有抗體編碼序列之重組型病毒表現載體(例如桿狀病毒)感染之昆蟲細胞系統；經例如重組型病毒表現載體(例如花椰菜嵌紋病毒(cauliflower mosaic virus；CaMV；) 菸草嵌紋病毒(tobacco mosaic virus；TMV))感染或經例如含有抗體編碼序列之重組型質體表現載體(例如Ti質體)轉型之植物細胞系統(例如綠藻，諸如萊茵衣藻(*Chlamydomonas reinhardtii*))；或哺乳動物細胞系統(例如COS (例如COS1或COS)、CHO、BHK、MDCK、HEK-293、NS0、PER.C6、VERO、CRL7030、HsS78Bst、HeLa及NIH 3T3、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20及BMT10細胞)，其具有例如含有來源於哺乳動物細胞之基因組(例如金屬硫蛋白啟動子)或哺乳動物病毒(例如腺病毒晚期啟動子；牛痘病毒7.5K啟動子)之啟動子之重組型表現構築體。在特定實施例中，用於表現本文中所描述之抗體的細胞為中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，例如來自CHO GS System™(Lonza)之CHO細胞。在某些實施例中，由CHO細胞產生之抗體之多肽(例如重鏈及/或輕鏈)之N端麩醯胺酸或麩胺酸殘基可由焦麩胺酸置換。在特定實施例中，用於表現本文中所描述之抗體之細胞為人類細胞，例如人類細胞株。在特定實施例中，哺乳動物表現載體為pOptiVEC™或pcDNA3.3。在特定實施例中，尤其用於表現完整重組型抗體之細菌細胞(諸如大腸桿菌)或真核細胞(例如哺乳動物細胞)用於表現重組型抗體。舉例而言，諸如CHO細胞之哺乳動物細胞與諸如來自

人類巨細胞病毒之主要中早期基因啟動子元件的載體結合為用於抗體之有效表現系統(Foecking MK及Hofstetter H (1986) *Gene* 45: 101-5；及Cockett MI等人, (1990) *Biotechnology* 8(7): 662-7，其各自以全文引用之方式併入本文中)。在某些實施例中，本文中所描述之抗體由CHO細胞或NS0細胞產生。在特定實施例中，編碼本文中所描述之特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之抗體的核苷酸序列之表現由組成性啟動子、誘導性啟動子或組織特異性啟動子調節。

**【0597】** 在細菌系統中，多個表現載體可有利地視所表現之抗體的預期用途而選擇。舉例而言，當產生大量此類蛋白質時，為產生抗體之醫藥組合物，可能需要引導大量易於純化之融合蛋白質產物之表現的載體。此類載體包括(但不限於)大腸桿菌表現載體pUR278 (Ruether U及Mueller-Hill B (1983) *EMBO J* 2: 1791-1794)，其中抗體編碼序列可個別地接合至與lac Z編碼區同框之載體中使得產生融合蛋白質；pIN載體(Inouye S及Inouye M (1985) *Nuc Acids Res* 13: 3101-3109；Van Heeke G及Schuster SM (1989) *J Biol Chem* 24: 5503-5509)；及其類似物，該等文獻皆以全文引用之方式併入本文中。舉例而言，pGEX載體亦可用於將外源多肽表現為具有麩胱甘肽S-轉移酶(GST)之融合蛋白質。一般而言，此類融合蛋白質為可溶的，且可藉由吸附及結合於基質麩胱甘肽瓊脂糖珠粒，隨後在游離麩胱甘肽存在下溶離而容易地自溶解細胞純化。pGEX載體經設計以包括凝血酶或Xa蛋白酶裂解位點，使得可自GST部分釋放經選殖之目標基因產物。

**【0598】** 在昆蟲系統中，舉例而言，苜蓿銀紋夜蛾(*Autographa californica*)核型多角體病毒(AcNPV)可用作載體以表現外源基因。病毒

生長於草地黏蟲(*Spodoptera frugiperda*)細胞中。可將抗體編碼序列個別地選殖至病毒之非必需區(例如多角體蛋白基因)中，且置於AcNPV啟動子(例如多角體蛋白啟動子)之控制下。

**【0599】** 在哺乳動物宿主細胞中，可利用多種基於病毒之表現系統。在其中腺病毒用作表現載體之情況下，相關抗體編碼序列可接合至腺病毒轉錄/轉譯控制複合物，例如晚期啟動子及三聯前導序列。此嵌合基因可隨後藉由活體外或活體內重組而插入腺病毒基因組中。插入病毒基因組之非必需區(例如區E1或E3)中將產生在所感染之宿主中可存活且能夠表現抗體分子之重組型病毒(例如參見Logan J及Shenk T (1984) PNAS 81(12): 3655-9，其以全文引用之方式併入本文中)。為有效轉譯所插入之抗體編碼序列，亦可需要特定起始信號。此等信號包括ATG起始密碼子及相鄰序列。此外，起始密碼子必須與所需編碼序列之閱讀框架同相，以確保整個插入物之轉譯。此等外源性轉譯控制信號及起始密碼子可為多種來源，天然及合成兩者。可藉由包涵適合的轉錄強化子元件、轉錄終止子等來提高表現效率(參見例如Bitter G等人, (1987) Methods Enzymol. 153:516-544，其以全文引用之方式併入本文中)。

**【0600】** 此外，可選擇調節插入序列之表現或以所需特定方式修飾及處理基因產物的宿主細胞品系。蛋白質產物之此類修飾(例如糖基化)及處理(例如裂解)對該蛋白質之功能而言可為重要的。不同宿主細胞具有蛋白質及基因產物之轉譯後處理及修飾的特徵及特定機制。可選擇適合的細胞株或宿主系統以確保所表現之外源蛋白質之正確修飾及處理。為此目的，可使用具有適當處理初級轉錄物、基因產物之糖基化及磷酸化的細胞機制之真核宿主細胞。此類哺乳動物宿主細胞包括(但不限於)CHO、

VERO、BHK、Hela、MDCK、HEK-293、NIH 3T3、W138、BT483、Hs578T、HTB2、BT2O及T47D、NS0 (不內源性產生任何免疫球蛋白鏈之鼠類骨髓瘤細胞株)、CRL7030、COS (例如COS1或COS)、PER.C6、VERO、HsS78Bst、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20、BMT10及HsS78Bst細胞。在某些實施例中，本文中所述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體係在哺乳動物細胞，諸如CHO細胞中產生。

**【0601】** 在特定實施例中，本文中所述之抗體的海藻糖含量減少或無海藻糖含量。此類抗體可使用熟習此項技術者已知之技術來產生。舉例而言，抗體可表現於缺乏或不具有海藻糖化之能力的細胞中。在特定實施例中，具有 $\alpha$ 1,6-海藻糖基轉移酶之兩個對偶基因之基因剔除的細胞株可用於產生海藻糖含量減少之抗體。Potelligent<sup>®</sup>系統(Lonza)為可用於產生海藻糖含量減少之抗體的此類系統之實例。

**【0602】** 為長期高產率產生重組型蛋白質，可產生穩定表現細胞。舉例而言，可工程改造穩定表現本文中所述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體之細胞株。在特定實施例中，本文中提供之細胞穩定表現結合以形成本文中所述之抗體之輕鏈/輕鏈可變區及重鏈/重鏈可變區，視情況其中輕鏈/輕鏈可變區及重鏈/重鏈可變區中之至少一者連接至配位體結合部分。

**【0603】** 在某些態樣中，宿主細胞可用由適合的表現控制元件(例如啟動子、增強子、序列、轉錄終止子、聚腺苷酸化位點等)控制之DNA及可選標記物轉型，而非使用含有病毒複製起點之表現載體。在引入外源DNA/聚核苷酸後，可使經工程改造之細胞在豐富培養基(enriched media)

中生長1-2天，且隨後交換至選擇性培養基中。重組型質體中之可選標記物賦予選擇抗性，且允許細胞將質體穩定地整合至其染色體中且生長以形成變異區(foci)，該等變異區又可選殖及擴增至細胞株中。此方法可有利地用於工程改造表現本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體或其片段之細胞株。此類經工程改造之細胞株可尤其適用於篩選及評估與抗體分子直接或間接相互作用之組合物。

【0604】 可使用多種選擇系統，包括(但不限於)分別處於tk、hprt或aprt細胞中之單純疱疹病毒(herpes simplex virus)胸苷激酶(Wigler M等人, (1977) Cell 11(1): 223-32)、次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶(Szybalska EH及Szybalski W (1962) PNAS 48(12): 2026-2034)及腺嘌呤磷酸核糖基轉移酶(Lowy I等人, (1980) Cell 22(3): 817-23)基因，該等文獻皆以全文引用之方式併入本文中。又，抗代謝物抗性可用作選擇以下基因之基礎：賦予甲胺喋呤抗性之*dhfr* (Wigler M等人, (1980) PNAS 77(6): 3567-70；O'Hare K等人, (1981) PNAS 78: 1527-31)；賦予黴酚酸抗性之*gpt* (Mulligan RC & Berg P (1981) PNAS 78(4): 2072-6)；賦予胺基醣苷G-418抗性之*neo* (Wu GY及Wu CH (1991) Biotherapy 3: 87-95；Tolstoshev P (1993) Ann Rev Pharmacol Toxicol 32: 573-596；Mulligan RC (1993) Science 260: 926-932；以及Morgan RA及Anderson WF (1993) Ann Rev Biochem 62: 191-217；Nabel GJ及Felgner PL (1993) Trends Biotechnol 11(5): 211-5)；及賦予濕黴素抗性之*hygro* (Santerre RF等人, (1984) Gene 30(1-3): 147-56)，該等文獻皆以全文引用之方式併入本文中。重組型DNA技術領域中通常已知之方法可常規地應用於選擇所需重組型純系，且此類方法描述於例如以下中：Ausubel FM等人(編)，

Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993); Kriegler M, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990); 及 Dracopoli NC 等人(編), Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994) 之第12及13章; Colbère-Garapin F 等人, (1981) J Mol Biol 150: 1-14, 該等文獻皆以全文引用之方式併入本文中。

**【0605】** 抗體之表現量可藉由載體擴增來增加(關於綜述, 參見 Bebbington CR 及 Hentschel CCG, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, 第3卷 (Academic Press, New York, 1987), 該文獻以全文引用之方式併入本文中)。當表現抗體之載體系統中的標記物可擴增時, 存在於宿主細胞之培養物中之抑制劑的含量之增加將使標記物基因之複本之數目增加。因為擴增區與抗體基因締合, 所以抗體之產生亦將增加 (Crouse GF 等人, (1983) Mol Cell Biol 3: 257-66, 該文獻以全文引用之方式併入本文中)。

**【0606】** 宿主細胞可經兩種或更多種本文中所描述之表現載體共轉染, 第一載體編碼重鏈衍生之多肽且第二載體編碼輕鏈衍生之多肽。兩種載體可含有相同之可選標記物, 其使得能夠等量表現重鏈及輕鏈衍生之多肽。宿主細胞可經不同量之兩種或更多種表現載體共轉染。舉例而言, 宿主細胞可以以下第一表現載體與第二表現載體之比率中之任一者進行轉染 : 約 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:12、1:15、1:20、1:25、1:30、1:35、1:40、1:45 或 1:50。

**【0607】** 或者, 可使用編碼且能夠表現重鏈及輕鏈多肽兩者之單個



載體。在此類情形下，應將輕鏈置放在重鏈之前以避免有毒自由重鏈過量 (Proudfoot NJ (1986) Nature 322: 562-565；及Köhler G (1980) PNAS 77: 2197-2199，該等文獻中之每一者皆以全文引用之方式併入本文中)。重鏈及輕鏈之編碼序列可包含cDNA或基因組DNA。表現載體可為單順反子或多順反子。多順反子核酸構築體可編碼2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個基因/核苷酸序列，或在2-5、5-10或10-20個範圍內之基因/核苷酸序列。舉例而言，雙順反子核酸構築體可按以下次序包含啟動子、第一基因(例如視情況連接至如本文中所描述之配位體結合部分之抗體之重鏈)及第二基因(例如視情況連接至如本文中所描述之配位體結合部分之抗體之輕鏈)。在此類表現載體中，兩種基因之轉錄皆可由啟動子驅動，而來自第一基因之mRNA的轉譯可藉由帽依賴性掃描機制進行，且來自第二基因之mRNA的轉譯可藉由非帽依賴性機制(例如藉由IRES)來進行。

**【0608】** 在已藉由重組表現產生本文中所描述之抗體之後，其可藉由此項技術中已知之任何用於純化免疫球蛋白分子之方法純化，例如藉由層析(例如離子交換、親和力，特定言之，藉由在蛋白質A之後的特異性抗原之親和力，及篩分管柱層析法)、離心、不同可溶性，或藉由任何其他用於純化蛋白質之標準技術純化。此外，本文中所描述之抗體可與本文中所描述或此項技術中另外已知之異源多肽序列融合以促進純化。

**【0609】** 在特定實施例中，本文中所描述之抗體經分離或純化。通常，經分離之抗體為大體上不含與經分離之抗體不同之抗原特異性的其他抗體之抗體。舉例而言，在特定實施例中，本文中所描述之抗體的製劑大體上不含細胞物質及/或化學前驅體。語言「大體上不含細胞細胞」包括其中抗體與自其中分離或以重組方式產生該抗體之細胞的細胞組分分離的

抗體之製劑。因此，大體上不含細胞物質之抗體包括具有小於約30%、20%、10%、5%、2%、1%、0.5%或0.1% (以乾重計)之異源蛋白質(在本文中亦稱為「污染蛋白質」)及/或抗體變異體(例如抗體之不同轉譯後修飾形式或抗體之其他不同版本(例如抗體片段))之抗體之製劑。當以重組方式產生抗體時，其亦通常大體上不含培養基，亦即培養基占蛋白質製劑之體積之小於約20%、10%、2%、1%、0.5%或0.1%。當藉由化學合成產生抗體時，其通常大體上不含化學前驅體或其他化學物質，亦即其與涉及蛋白質合成之化學前驅體或其他化學物質分離。因此，此類抗體製劑具有小於約30%、20%、10%或5% (以乾重計)之除相關抗體以外的化學前驅體或化合物。在特定實施例中，本文中所描述之抗體經分離或純化。

**【0610】** 特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之抗體或其片段可藉由此項技術中已知之任何用於合成抗體方法製造，例如藉由化學合成或重組表現技術。除非另有指示，否則本文中所描述之方法使用分子生物學、微生物學、遺傳分析、重組型DNA、有機化學、生物化學、PCR、寡核苷酸合成及修飾、核酸雜交及此項技術內相關領域中的習知技術。此等技術描述於例如本文中所引用之參考文獻中，且充分解釋於文獻中。參見例如Maniatis T等人, (1982) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press ; Sambrook J等人, (1989), *Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition*, Cold Spring Harbor Laboratory Press ; Sambrook J等人, (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY ; Ausubel FM等人, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons (1987及年度更新版

本)；Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons (1987及年度更新版本) Gait (編) (1984) Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press; Eckstein (編) (1991) Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, IRL Press ; Birren B等人, (編) (1999) Genome Analysis: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press，其皆以全文引用之方式併入本文中。

**【0611】** 在特定實施例中，本文中所描述之抗體為藉由涉及產生之任何手段，例如經由合成、DNA序列基因之工程改造來製備、表現、產生或分離的抗體(例如重組型抗體)。在某些實施例中，此類抗體包含不天然存在於動物或哺乳動物(例如人類)之活體內抗體生殖系基因譜內之序列(例如DNA序列或胺基酸序列)。

**【0612】** 在一個態樣中，本發明提供製備特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之抗體之方法，其包含培養本文中所描述之細胞或宿主細胞。在一個實施例中，該方法係活體外進行。在某一態樣中，本發明提供製備特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之抗體之方法，其包含使用本文中所描述之細胞或宿主細胞(例如包含編碼本文中所描述之抗體之聚核苷酸之細胞或宿主細胞)表現(例如以重組方式表現)抗體。在特定實施例中，細胞為經分離之細胞。在特定實施例中，已將外源性外源性引入細胞中。在特定實施例中，該方法進一步包含使自細胞或宿主細胞獲得之抗體純化的步驟。

**【0613】** 用於產生多株抗體之方法為此項技術中已知的(參見例如 Short Protocols in Molecular Biology, (2002) 第5版, Ausubel FM等人編, John Wiley and Sons, New York, 第11章，其以全文引用之方式併入本文

中)。

**【0614】** 單株抗體可使用此項技術中已知之多種技術來製備，包括使用融合瘤、重組型及噬菌體呈現技術或其組合。舉例而言，單株抗體可使用融合瘤技術來產生，包括此項技術中已知且在Harlow E及Lane D, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第2版 1988)中；Hammerling GJ等人, *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563 681 (Elsevier, N.Y., 1981)中教示之技術，該等文獻中之每一者皆以全文引用之方式併入本文中。如本文中所使用之術語「單株抗體」不限於經由融合瘤技術產生之抗體。舉例而言，單株抗體可自外源地表現本文中所描述之抗體之多肽或其片段(例如此類抗體之輕鏈及/或重鏈)的宿主細胞以重組方式產生。

**【0615】** 在特定實施例中，如本文中所使用之「單株抗體」為由單一細胞(例如產生重組型抗體之融合瘤或宿主細胞)產生之抗體，其中該抗體特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)，如例如藉由ELISA或此項技術中已知的其他抗原結合或競爭性結合分析法或在本文中提供之實例中測定。在特定實施例中，單株抗體可為嵌合抗體或人類化抗體。在某些實施例中，單株抗體為單價抗體或多價(例如二價)抗體。在特定實施例中，單株抗體為單特異性或多特異性抗體(例如雙特異性抗體)。本文中所描述之單株抗體可例如藉由融合瘤方法製得，如Kohler G及Milstein C (1975) *Nature* 256: 495中所描述，其以全文引用之方式併入本文中，或可例如使用例如本文中所描述之技術自噬菌體文庫分離。用於製備純系細胞株及由其表現之單株抗體的其他方法為此項技術中熟知的(參見例如Short Protocols in Molecular Biology, (2002) 第5版, Ausubel

FM等人, 第11章, 見上文)。

**【0616】** 如本文中所使用, 當抗體包含至少兩個(例如兩個或更多個)單價結合域, 各單價結合域皆能夠結合於抗原上之抗原決定基時, 該抗體多價(例如二價)結合於該抗原。各單價結合域可結合於抗原上之相同或不同抗原決定基。

**【0617】** 用於使用融合瘤技術產生及篩選特異性抗體之方法為此項技術中常規且熟知的。舉例而言, 在融合瘤方法中, 對小鼠或其他適合的宿主動物(諸如綿羊、山羊、兔、大鼠、倉鼠或獼猴)進行免疫以引發產生或能夠產生將特異性結合於免疫所用蛋白質(例如CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73))之抗體的淋巴細胞。或者, 淋巴細胞可活體外免疫。接著, 使用適合的融合劑(諸如聚乙二醇)使淋巴球與骨髓瘤細胞融合以形成融合瘤細胞(Goding JW (編), *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, 第59-103頁 (Academic Press, 1986), 其以全文引用之方式併入本文中)。此外, RIMMS (重複免疫多個位點)技術可用於對動物進行免疫(Kilpatrick KE等人, (1997) *Hybridoma* 16:381-9, 其以全文引用之方式併入本文中)。

**【0618】** 在某些實施例中, 可用抗原(例如CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73))對小鼠(或其他動物, 諸如大鼠、猴、驢、豬、綿羊、倉鼠或犬)進行免疫, 且一旦偵測到免疫反應, 例如在小鼠血清中偵測到對該抗原具有特異性之抗體, 則採集小鼠脾臟且分離脾細胞。隨後藉由熟知技術使脾細胞與任何適合之骨髓瘤細胞融合, 例如來自可自美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection ; ATCC<sup>®</sup>)(Manassas, VA)獲得之細胞株SP20的細胞, 以形成融合瘤。選擇融合瘤且藉由限制稀釋法來

對其進行選殖。在某些實施例中，採集經免疫之小鼠的淋巴結且使其與NS0骨髓瘤細胞融合。

**【0619】** 由此製備之融合瘤接種且生長於適合培養基中，該培養基較佳含有一或多種抑制未融合、親本骨髓瘤細胞生長或存活的物質。舉例而言，若親本骨髓瘤細胞不含酶次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶(HGPRT或HPRT)，則用於融合瘤之培養基將典型地包括次黃嘌呤、胺基蝶呤及胸苷(HAT培養基)，該等物質阻止HGPRT缺失型細胞之生長。

**【0620】** 具體實施例使用有效融合、支持所選產抗體細胞穩定高量產生抗體且對諸如HAT培養基之培養基敏感的骨髓瘤細胞。此等骨髓瘤細胞株包括鼠類骨髓瘤細胞株，諸如可自Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, CA, USA獲得之NS0細胞株或來源於MOPC-21及MPC-11之細胞株，及可自American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA獲得之SP-2或X63-Ag8.653細胞。對於人類單株抗體之產生，亦已描述人類骨髓瘤及小鼠-人類融合骨髓瘤細胞株(Kozbor D (1984) J Immunol 133: 3001-5; Brodeur等人, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, 第51-63頁 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)，該等文獻中之每一者皆以全文引用之方式併入本文中)。

**【0621】** 關於針對CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之單株抗體之產生來分析其中生長融合瘤細胞之培養基。由融合瘤細胞產生之單株抗體的結合特異性藉由此項技術中已知之方法(例如免疫沈澱)或藉由活體外結合分析法(諸如放射免疫分析法(RIA)或酶聯免疫吸附分析法(ELISA))來確定。

**【0622】** 在鑑別出產生具有所需特異性、親和力及/或活性之抗體的

融合瘤細胞之後，可藉由限制稀釋法程序對純系進行次選殖且藉由標準方法使其生長(Goding JW (編), *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, 見上文)。用於此目的之適合的培養基包括例如D-MEM或RPMI 1640培養基。此外，融合瘤細胞可在動物中活體內生長為腹水腫瘤。

**【0623】** 由次純系所分泌之單株抗體可藉由習知免疫球蛋白純化程序，諸如蛋白質A-瓊脂糖、羥磷灰石層析、凝膠電泳、透析或親和層析而自培養基、腹水液或血清分離。

**【0624】** 本文中所描述之抗體包括例如識別特異性CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)且可由熟習此項技術者已知的任何技術產生之抗體片段。舉例而言，本文中所描述之Fab及F(ab')<sub>2</sub>片段可藉由使用酶，諸如木瓜蛋白酶(用於產生Fab片段)或胃蛋白酶(用於產生F(ab')<sub>2</sub>片段)對免疫球蛋白分子進行蛋白水解裂解來產生。Fab片段對應於抗體之兩個相同臂中之一者，且含有與重鏈之VH及CH1域配對的完全輕鏈。F(ab')<sub>2</sub>片段含有抗體分子之在鉸鏈區中由二硫鍵連接之兩個抗原結合臂。

**【0625】** 此外，本文中所描述之抗體亦可使用此項技術中已知之各種噬菌體呈現方法來產生。在噬菌體呈現方法中，功能性抗體域呈現於攜帶編碼其之聚核苷酸序列之噬菌體粒子的表面上。特定言之，編碼VH及VL域之DNA序列自動物cDNA文庫(例如，受感染組織之人類或鼠類cDNA文庫)擴增。藉由PCR用scFv連接子將編碼VH及VL域之DNA重組在一起，且將其選殖至噬菌粒載體中。載體在大腸桿菌中電穿孔，且該大腸桿菌經輔助噬菌體感染。此等方法中所用之噬菌體通常為絲狀噬菌體，包括fd及M13，且VH及VL域通常以重組方式與噬菌體基因III或基因VIII融合。可選擇或用抗原鑑別結合於特定抗原之表現抗原結合域之噬菌體，

例如使用經標記之抗原或結合於或捕捉至固體表面或珠粒之抗原。可用於製造本文中所描述之抗體的噬菌體呈現方法之實例包括以下中所揭示之方法：Brinkman U等人, (1995) *J Immunol Methods* 182: 41-50；Ames RS等人, (1995) *J Immunol Methods* 184: 177-186；Kettleborough CA等人, (1994) *Eur J Immunol* 24: 952-958；Persic L等人, (1997) *Gene* 187: 9-18；Burton DR及Barbas CF (1994) *Advan Immunol* 57: 191-280；PCT申請案第PCT/GB91/001134號；國際公開案第WO 90/02809號、第WO 91/10737號、第WO 92/01047號、第WO 92/18619號、第WO 93/1 1236號、第WO 95/15982號、第WO 95/20401號及第WO 97/13844號；以及美國專利案第5,698,426號、第5,223,409號、第5,403,484號、第5,580,717號、第5,427,908號、第5,750,753號、第5,821,047號、第5,571,698號、第5,427,908號、第5,516,637號、第5,780,225號、第5,658,727號、第5,733,743號及第5,969,108號，該等文獻皆以全文引用之方式併入本文中。

**【0626】** 此外，本文中所描述之抗體亦可使用特異性免疫接種方法(單獨或與如此項技術中已知的噬菌體呈現技術組合)產生。舉例而言，最近已報導DNA免疫接種為有效的疫苗接種策略。參見Bolhassani及Yazdi (2009) *Avicenna J Med Biotechnol.* 1:71-88，Liu等人 (2016) *Emerg Microbes Infect.* 5:e33及van der Woning等人 (2016) *MAbs.* 8:1126-1135，其各自以全文引用之方式併入本文中。使具有編碼相關蛋白質之DNA的動物免疫可使用與使用蛋白質本身之傳統動物免疫接種類似之方法進行，且可包括類似的初始免疫接種及增強步驟。在DNA免疫接種之後，可產生融合瘤細胞。或者或另外，可自經免疫之動物之組織(例如脾)



分離核酸分子(例如RNA)，以產生用於抗體淘選及篩選之相呈現文庫。

**【0627】** 如以上參考文獻中所述，在噬菌體選擇之後，可分離來自噬菌體之抗體編碼區且用於產生完全抗體，包括人類抗體，或任何其他所需抗原結合片段，且表現於任何所需宿主中，包括哺乳動物細胞、昆蟲細胞、植物細胞、酵母及細菌，例如下文中所描述。以重組方式產生諸如Fab、Fab'及F(ab')<sub>2</sub>片段之抗體片段的技術亦可使用此項技術中已知之方法來使用，諸如使用PCT公開案第WO 92/22324號；Mullinax RL等人, (1992) BioTechniques 12(6): 864-9；Sawai H等人, (1995) Am J Reprod Immunol 34: 26-34；及Better M等人, (1988) Science 240: 1041-1043中所揭示之方法，該等文獻皆以全文引用之方式併入本文中。

**【0628】** 在某些實施例中，為了產生完全抗體，可使用包括VH或VL核苷酸序列、限制位點及保護該限制位點之側接序列的PCR引子擴增來自模板(例如scFv純系)之VH或VL序列。利用熟習此項技術者已知之選殖技術，可將經PCR擴增之VH域選殖至表現VH恆定區之載體中，且可將經PCR擴增之VL域選殖至表現VL恆定區(例如人類κ或λ恆定區)之載體中。亦可將VH及VL域選殖至一個表現必需恆定區之載體中。接著，使用熟習此項技術者已知的技術，將重鏈轉化載體及輕鏈轉化載體共轉染至細胞株中以產生表現全長抗體(例如IgG)之穩定或短暫細胞株。

**【0629】** 嵌合抗體為其中抗體之不同部分來源於不同免疫球蛋白分子的分子。舉例而言，嵌合抗體可含有與人類抗體之恆定區融合的小鼠或大鼠單株抗體之可變區。用於製備嵌合抗體之方法為此項技術中已知的。參見例如Morrison SL (1985) Science 229: 1202-7；Oi VT及Morrison SL (1986) BioTechniques 4: 214-221；Gillies SD等人, (1989) J

Immunol Methods 125: 191-202；及美國專利案第5,807,715號、第4,816,567號、第4,816,397號及第6,331,415號，該等文獻皆以全文引用之方式併入本文中。

【0630】人類化抗體能夠結合於預定抗原，且包含實質上具有人類免疫球蛋白之胺基酸序列之構架區及實質上具有非人類免疫球蛋白(例如鼠類免疫球蛋白)之胺基酸序列之CDR。在特定實施例中，人類化抗體亦包含免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分，通常人類免疫球蛋白之至少一部分。抗體亦可包括重鏈之CH1、鉸鏈、CH2、CH3、及CH4區。人類化抗體可選自任何類別之免疫球蛋白，包括IgM、IgG、IgD、IgA及IgE，以及任何同型，包括IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>及IgG<sub>4</sub>。可使用此項技術中已知的多種技術產生人類化抗體，包括(但不限於)CDR移植(歐洲專利案第EP 239400號；國際公開案第WO 91/09967號；及美國專利案第5,225,539號、第5,530,101號及第5,585,089號)、鑲飾或表面再塑(歐洲專利案第EP 592106號及第EP 519596號；Padlan EA (1991) Mol Immunol 28(4/5): 489-498；Studnicka GM等人, (1994) Prot Engineering 7(6): 805-814；及Roguska MA等人, (1994) PNAS 91: 969-973)，鏈改組(美國專利案第5,565,332號)及例如以下中所揭示之技術：美國專利案第6,407,213號、美國專利案第5,766,886號、國際公開案第WO 93/17105號；Tan P等人, (2002) J Immunol 169: 1119-25；Caldas C等人, (2000) Protein Eng. 13(5): 353-60；Morea V等人, (2000) Methods 20(3): 267-79；Baca M等人, (1997) J Biol Chem 272(16): 10678-84；Roguska MA等人, (1996) Protein Eng 9(10): 895-904；Couto JR等人, (1995) Cancer Res. 55 (增刊 23): 5973s-5977s；Couto JR等人, (1995) Cancer Res 55(8): 1717-22；

Sandhu JS (1994) *Gene* 150(2): 409-10及Pedersen JT等人, (1994) *J Mol Biol* 235(3): 959-73，其皆以全文引用之方式併入本文中。亦參見美國申請公開案第US 2005/0042664 A1號(2005年2月24日)，其以全文引用之方式併入本文中。

**【0631】** 已描述用於製備多特異性抗體(例如雙特異性抗體)之方法，參見例如美國專利案第7,951,917號；第7,183,076號；第8,227,577號；第5,837,242號；第5,989,830號；第5,869,620號；第6,132,992號；及第8,586,713號，其皆以全文引用之方式併入本文中。

**【0632】** 單域抗體(例如不具有輕鏈之抗體)可藉由此項技術中熟知之方法產生。參見Riechmann L及Muyldermans S (1999) *J Immunol* 231: 25-38；Nuttall SD等人, (2000) *Curr Pharm Biotechnol* 1(3): 253-263；Muyldermans S, (2001) *J Biotechnol* 74(4): 277-302；美國專利案第6,005,079號；及國際公開案第WO 94/04678號、第WO 94/25591號及第WO 01/44301號，其皆以全文引用之方式併入本文中。

**【0633】** 此外，使用熟習此項技術者熟知的技術，特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗原之抗體又可用於產生「模擬」抗原之抗個體基因型抗體。參見例如Greenspan NS及Bona CA (1989) *FASEB J* 7(5): 437-444；及Nissinoff A (1991) *J Immunol* 147(8): 2429-2438，其各自以全文引用之方式併入本文中。

**【0634】** 在特定實施例中，本文中所描述之抗體，其與本文中所描述之抗CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗體結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之相同抗原決定基，為人類抗體。在特定實施例中，本文中所描述之抗體，其競爭性阻斷(例如以劑量依賴性方式)本

文中所描述之抗體中之任一者結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)，為人類抗體。人類抗體可使用此項技術中已知之任何方法產生。舉例而言，可使用不能表現功能性內源性免疫球蛋白但可表現人類免疫球蛋白基因之轉殖基因小鼠。詳言之，可將人類重鏈及輕鏈免疫球蛋白基因複合物隨機或藉由同源重組而引入小鼠胚胎幹細胞中。或者，除人類重鏈及輕鏈基因以外，亦可將人類可變區、恆定區及多樣性區引入小鼠胚胎幹細胞中。可在藉由同源重組引入人類免疫球蛋白基因座的情況下使小鼠重鏈及輕鏈免疫球蛋白基因分開或同時變為非功能。特定言之， $J_H$ 區之同型接合子缺失可阻止內源性抗體產生。使經修飾之胚胎幹細胞擴增且將其顯微注射入囊胚中以產生嵌合小鼠。隨後飼養嵌合小鼠以產生表現人類抗體之同型接合後代。用所選擇之抗原，例如全部或部分抗原(例如CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73))以正常方式使轉殖基因小鼠免疫。針對該抗原之單株抗體可使用習知融合瘤技術自經免疫之轉殖基因小鼠獲得。轉殖基因小鼠含有之人類免疫球蛋白轉殖基因在B細胞分化期間重排，且隨後經歷類別轉換及體細胞突變。因此，使用此類技術，有可能產生治療學上適用之IgG、IgA、IgM及IgE抗體。關於用於產生人類抗體之此技術的概述，參見Lonberg N及Huszar D (1995) *Int Rev Immunol* 13:65-93，其以全文引用之方式併入本文中。關於用於產生人類抗體及人類單株抗體之此技術及用於產生此類抗體之方案之詳細論述，參見例如國際公開案第WO 98/24893號、第WO 96/34096號及第WO 96/33735號；及美國專利案第5,413,923號、第5,625,126號、第5,633,425號、第5,569,825號、第5,661,016號、第5,545,806號、第5,814,318號及第5,939,598號，其皆以全文引用之方式併入本文中。能夠產生人類抗體之

小鼠的實例包括Xenomouse™ (Abgenix, Inc. ; 美國專利案第6,075,181號及第6,150,184號)、HuAb-Mouse™ (Medarex, Inc./Gen Pharm ; 美國專利案第5,545,806號及第5,569,825號)、Trans Chromo Mouse™ (Kirin)及KM Mouse™ (Medarex/Kirin), 其皆以全文引用之方式併入本文中。

**【0635】** 特異性結合於CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)之人類抗體可藉由此項技術中已知的多種方法製得，包括上文描述之使用來源於人類免疫球蛋白序列之抗體文庫之噬菌體呈現方法。亦參見美國專利案第4,444,887號、第4,716,111號及第5,885,793號；以及國際公開案第WO 98/46645號、第WO 98/50433號、第WO 98/24893號、第WO 98/16654號、第WO 96/34096號、第WO 96/33735號及第WO 91/10741號，其皆以全文引用之方式併入本文中。

**【0636】** 在某些實施例中，人類抗體可使用小鼠-人類融合瘤來產生。舉例而言，可使用埃-巴二氏病毒(EBV)轉型之人類外周血液淋巴細胞與小鼠骨髓瘤細胞融合以產生分泌人類單株抗體之小鼠-人類融合瘤，且可篩選此等小鼠-人類融合瘤以測定分泌特異性結合於目標抗原(例如CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73))之人類單株抗體的融合瘤。此項技術中已知且描述此類方法，參見例如Shinmoto H等人, (2004) Cytotechnology 46: 19-23 ; Naganawa Y等人, (2005) Human Antibodies 14: 27-31，其各自以全文引用之方式併入本文中。

## 5.7 套組

**【0637】** 亦提供包含本文中所描述之一或多種抗體或其醫藥組合物或結合物的套組。在特定實施例中，本文提供一種醫藥封裝或套組，其包含一或多個填充有本文中所描述之醫藥組合物之成分中之一或多者，諸如

一或多種本文所提供之抗體的容器。在某些實施例中，套組含有本文中所描述之醫藥組合物及任何預防劑或治療劑，諸如本文中所描述之預防劑或治療劑。在某些實施例中，套組可含有T細胞有絲分裂原，諸如例如植物凝血素(PHA)及/或佛波醇肉豆蔻酸酯乙酸酯(phorbol myristate acetate；PMA)，或TCR複合物刺激性抗體，諸如抗CD3抗體及抗CD28抗體。與此類容器視情況相關聯的可為由管理藥品或醫藥產品之製造、使用或銷售之政府機構所規定形式的注意事項，該注意事項反映由用於人類投藥之製造、使用或銷售機構的批准。

**【0638】** 亦提供可用於上述方法中之套組。在一個實施例中，套組在一或多個容器中包含本文中所描述之抗體，較佳經純化之抗體。在特定實施例中，本文中所描述之套組含有實質上經分離之CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗原作為對照物。在另一特定實施例中本文中所描述之套組進一步包含對照抗體，其不與CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗原反應。在另一特定實施例中，本文中所描述之套組含有一或多個用於偵測抗體與CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗原之結合的元件(例如抗體可與可偵測之受質結合，該受質為諸如螢光化合物、酶促受質、放射性化合物或發光化合物，或識別可與可偵測受質結合之第一抗體之第二抗體)。在特定實施例中，本文中提供之套組可包括以重組方式產生或以化學方式合成之CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗原。套組中提供之CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)亦可連接至固體負載物。在更特定實施例中，上述套組之偵測手段包括與CD73 (例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73)抗原連接之固體負載物。此類套組亦可包括未連接的經報導子標記之抗人類抗體或抗小鼠/大鼠抗體。在此實施例

中，可藉由該報導子標記之抗體之結合來偵測抗體與CD73（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）抗原之結合。在一個實施例中，本發明係關於本發明之套組之用途，其係用於活體外分析及/或偵測生物樣品中之CD73抗原（例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD73）。

## 6. 實例

【0639】此章節(亦即章節6)中之實例作為說明而非作為限制提供。

### 6.1 實例1：抗CD73抗體之表徵

【0640】此實例描述結合於CD73（例如人類CD73、食蟹獼猴CD73或小鼠CD73）之抗體之產生及表徵。特定言之，此實例描述特異性結合於人類CD73、抑制人類CD73之酶促活性及介導在結合時之人類CD73內化之鼠類及嵌合抗體。

#### 6.1.1 產生抗CD73抗體

【0641】藉由以下方法來鑑別抗CD73抗體：用重組型人類CD73蛋白質或編碼人類CD73之DNA使小鼠免疫、擴增編碼來自經免疫之小鼠之脾B細胞之重鏈可變區及輕鏈可變區之核酸序列(例如RNA或互補DNA序列)、將此等序列組裝至載體中以形成專有噬菌體呈現文庫及選擇可產生對人類CD73具有結合親和力之抗體之噬菌體純系(NCBI參考序列：AAH65937，SEQ ID NO:129，R&D Systems，5795EN)。進一步表徵三種所選擇之抗體，稱為BA010、BA011及BA012。BA010、BA011及BA012之重鏈可變區及輕鏈可變區胺基酸序列分別闡述於SEQ ID NO:19及33；20及34；以及21及35中。使恆定區與此等可變區融合以形成本文中所描述之抗體。舉例而言，鼠類抗體BA012包含Ig $\kappa$ 輕鏈(SEQ ID NO:92)及具有N297A取代之IgG2a重鏈(SEQ ID NO:64)，根據EU編號系

統編號。

【0642】藉由將BA010、BA011及BA012之重鏈及輕鏈之可變區分別移植至具有N297A取代(根據EU編號系統編號)之人類IgG<sub>1</sub>重鏈之恆定區及人類Igκ輕鏈之恆定區來產生嵌合抗體。來源於BA010、BA011及BA012之所得嵌合抗體稱為BA013、BA014及BA015，關於其重鏈及輕鏈，分別如SEQ ID NO:65及94、67及95及70及96中所述。類似地，藉由將BA012之重鏈及輕鏈之可變區移植至各種人類恆定區來產生其他嵌合抗體。舉例而言，如SEQ ID NO:71 (重鏈)及96 (輕鏈)中所述之BA016包含人類IgG<sub>2</sub>恆定域。如SEQ ID NO:73 (重鏈)及96 (輕鏈)中所述之BA017包含人類IgG<sub>1</sub>-A330S-P331S/IgG<sub>2</sub>雜交恆定域。如SEQ ID NO:75 (重鏈)及96 (輕鏈)中所述之BA018包含人類IgG<sub>1</sub>-N297A/IgG<sub>2</sub>雜交恆定域。

### 6.1.2 抗CD73抗體與重組型CD73之結合

【0643】使用BIAcore<sup>®</sup> T200系統(GE Healthcare)，使用表面電漿子共振(SPR)測定BA013、BA014及BA015對重組型CD73之親和力。特定言之，在10 μl/min之流動速率下，使用15秒注射在S系列感測器晶片蛋白質A (GE Healthcare Ltd，目錄號29-1275-56)上捕捉在操作緩衝液(10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA及0.05%界面活性劑P20)中稀釋之2 μg/ml之抗體達到約80個共振單位(RU)。在操作緩衝液中以約0.14至33 nM之濃度稀釋之與6×His-標籤融合之重組型人類、食蟹獼猴或小鼠CD73蛋白質(分別為R&D Systems，5795EN；Sino Biological，90192-C08H；及R&D Systems，4488EN)以30 μl/min之流動速率，在5分鐘結合期及20分鐘解離期下流經晶片表面。藉由10 mM甘胺酸，pH 1.5之30秒注射，在各循環之間再生感測器晶片。評估感測器圖譜且使用



BiaEvaluation 3.1軟體之整體資料分析方案，針對簡單朗格繆爾(Langmuir)1:1相互相用模型進行擬合。藉由目視檢測偏差及曲線擬合以及藉由評估Rmax、Chi2及Tc之參數來檢驗資料品質。由感測器圖譜分析測定結合動力學( $K_a$ 、 $K_d$ 及 $K_D$ )且展示於表7及8中。兩種參考抗CD73抗體，稱為參考抗體1(「RA001」)及參考抗體2(「RA002」)，用於對比。

表7. 抗CD73抗體之基於SPR之親和力量測

純系	人類CD73			食蟹獼猴CD73			小鼠CD73		
	$K_a$ (1/Ms)	$K_d$ (1/s)	$K_D$ (nM)	$K_a$ (1/Ms)	$K_d$ (1/s)	$K_D$ (nM)	$K_a$ (1/Ms)	$K_d$ (1/s)	$K_D$ (nM)
BA013	1.0E+06	2.9E-03	<b>2.8</b>	3.0E+05	2.0E-04	<b>0.7</b>	4.2E+04	6.1E-04	<b>14.5</b>
BA014	4.6E+07	4.2E-04	<b>0.010</b>	5.0E+04	3.0E-05	<b>0.6</b>	2.5E+04	2.3E-04	<b>9.4</b>
BA015	2.8E+07	4.1E-04	<b>0.015</b>	3.1E+05	8.7E-05	<b>0.3</b>	6.1E+04	6.0E-04	<b>10</b>

表8. BA015與參考抗CD73抗體之間的親和力比較

純系	人類CD73			食蟹獼猴CD73		
	$K_a$ (1/Ms)	$K_d$ (1/s)	$K_D$ (nM)	$K_a$ (1/Ms)	$K_d$ (1/s)	$K_D$ (nM)
BA015	2.27E+06	2.00E-04	<b>0.088</b>	1.14E+06	8.30E-05	<b>0.07</b>
RA001	7.73E+05	3.49E-05	<b>0.045</b>	6.81E+05	2.04E-07	<b>0.03</b>
RA002	1.07E+06	1.99E-04	<b>0.186</b>	4.55E+05	1.52E-05	<b>0.3</b>

### 6.1.3 抗CD73抗體與CD73表現細胞之結合

【0644】藉由評估抗CD73抗體BA013、BA014及BA015與異位表現全長人類、食蟹獼猴或小鼠CD73之細胞的結合來測定其對膜相關CD73之親和力。簡言之，在CMV啟動子控制下，用包含小鼠、食蟹獼猴或人類CD73編碼序列之慢病毒載體轉導中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，且藉由抗生素選擇來產生穩定的CHO-CD73細胞。使用陽性對照抗體藉由流式細胞測量術檢驗CD73之表現。穩定的CHO-CD73細胞在補充有10%熱滅活FBS之RPMI培養基中，在懸浮培養物中，在37°C及5% CO<sub>2</sub>下生長。關於

結合分析，穩定的CHO-CD73細胞與測試或同型對照抗體之八點劑量滴定物(在FACS緩衝液(PBS、2 mM EDTA、0.5%BSA，pH 7.2)中以0.005至10  $\mu\text{g/ml}$ 稀釋)一起在4°C下培育30分鐘。具有Ig $\lambda$ 輕鏈之RA001用於比較。細胞在FACS緩衝液中洗滌兩次且與FITC結合之小鼠抗人類 $\kappa$ 偵測抗體(對於BA013、BA014及BA015；Life Technologies，HP6062，在FACS緩衝液中之1:100稀釋物)或FITC結合之山羊抗人類 $\lambda$ 偵測抗體(對於參考抗體1；BD Biosciences，644139，在FACS緩衝液中之1:100稀釋物)一起在4°C下培育30分鐘。接著，洗滌細胞兩次且使用LSRFortessa™流式細胞儀(BD Biosciences)分析。使用FACS DIVA及WEHI Weasel軟體分析FACS資料，且用Graphpad Prism軟體標繪。

【0645】如圖1中所展示，BA013、BA014、BA015及RA001各自呈現與小鼠、食蟹獼猴及人類CD73之劑量依賴性結合。

#### 6.1.4 藉由抗CD73抗體抑制CD73酶促活性

【0646】在異位表現人類CD73之活細胞上評估抗CD73抗體抑制CD73之酶促活性之能力。簡言之，在EF1a啟動子之控制下，用包含人類CD73編碼序列之慢病毒載體轉導Jurkat細胞或CHO細胞。藉由螢光活化細胞分選(FACS ARIA Fusion)產生穩定的細胞株，且使用陽性對照抗CD73抗體RA001藉由流式細胞測量術檢驗CD73之表現。細胞在補充有10%熱滅活FBS之RPMI培養基中，在懸浮培養物中，在37°C及5% CO<sub>2</sub>下生長。關於酶促活性分析，將CHO或Jurkat細胞以 $5 \times 10^4$ 個細胞/孔之密度塗佈於平底組織培養盤中。將0.005至10  $\mu\text{g/ml}$ 之抗CD73抗體或同型對照抗體之八點劑量滴定物添加至細胞中達到50微升/孔之最終體積。在一小時培育之後，將25  $\mu\text{l}$  300  $\mu\text{M}$ 單磷酸腺苷(AMP)添加至各孔中，以使

AMP在37°C及5% CO<sub>2</sub>下由CD73水解20分鐘。接著粒化細胞，且在白色平底組織培養盤將約75 µl上清液與25 µl 12 µM三磷酸腺苷(ATP)混合。隨後立即將100 µl經復原之CellTiter Glo<sup>®</sup> (Promega)添加至各孔中，且在5分鐘之後使用Envision儀器(Perkin Elmer)記錄發光。

【0647】發光量與各樣品中之CD73活性相關，因為AMP抑制螢光素酶反應，且藉由CD73進行之AMP之水解可減輕該抑制。因此，如圖2A中所示，BA013、BA014、BA015及RA001各自抑制表現於Jurkat細胞上之CD73之酶促活性。圖2A中之抗CD73抗體的所計算之曲線下面積(AUC)值呈現於表9中。使用CD73表現CHO細胞觀測到BA015之類似抑制(圖2B)。

表9. 圖2A中之抗CD73抗體之AUC值

抗體	AUC
BA013	215.2
BA015	239
BA014	260
RA001	407.9

### 6.1.5 在CD73結合時抗CD73抗體之內化

【0648】使用細胞毒性分析法分析細胞中抗CD73抗體之內化，且使用活細胞成像方法評估抗體介導之CD73之內化。

【0649】細胞毒性分析法使用抗體-藥物結合物 $\alpha$ HFc-NC-MMAE (與單甲基奧瑞他汀E (MMAE)結合之抗人類IgG Fc抗體，具有不可裂解連接子，Moradec LLC)，其可在內化時將細胞毒性有效負載MMAE運輸至細胞質中。簡言之，如章節6.1.4中所描述，將異位表現人類CD73之Jurkat細胞株以 $2 \times 10^4$ 個/孔之密度塗佈於白色平底組織培養盤中。將0.005至10 µg/ml之抗CD73抗體或同型對照抗體之八點劑量滴定物及與抗體濃

度相同之 $\alpha$ HFc-NC-MMAE添加至細胞中達到100微升/孔之最終體積。在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育72小時之後，向各孔中添加90  $\mu$ l經復原之CellTiter Glo<sup>®</sup> (Promega)，且在5分鐘之後使用Envision儀器(Perkin Elmer)記錄發光，其表示細胞活力。

**【0650】** 如圖3A中所示，與BA015、RA001或RA002及 $\alpha$ HFc-NC-MMAE一起培育可以劑量依賴性方式引起表現CD73之Jurkat細胞之細胞死亡。圖3A中之抗CD73抗體的所計算之AUC值呈現於表10中。此結果表明BA015、RA001及RA002在CD73結合時內化。

**表10. 圖3A中之抗CD73抗體之AUC值**

抗體	AUC
BA015	20.81
RA002	30.92
RA001	35.98

**【0651】** 活細胞之藉由共焦螢光顯微法進行之成像顯示CD73之內化。特定言之，藉由與如章節6.1.4中所描述類似之方法產生的異位表現HaloTag<sup>®</sup>-CD73融合蛋白質之Jurkat細胞首先與1  $\mu$ M CellTrace Far紅血球增殖染料(Life Technologies)一起在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育30分鐘，以標記細胞體。接著，細胞在PBS中洗滌且用膜不可滲透型HaloTag<sup>®</sup> Alexa Fluor<sup>™</sup> 488配位體(Promega, 1  $\mu$ M)在37°C及5% CO<sub>2</sub>下染色15分鐘，以標記細胞表面上之HaloTag<sup>®</sup>-CD73融合蛋白質。在384孔顯微盤中，使經標記之細胞以15,000個細胞/孔之密度再懸浮於新鮮培養基中，且與10  $\mu$ g/ml之抗CD73抗體或同型對照抗體一起培育。使用ImageXpress Micro Confocal High-Content顯微鏡(Molecular Devices)在37°C及5% CO<sub>2</sub>下收集實時影像，且在6小時時程內每隔一小時在Cy5通道(CellTrace Far Red Cell Proliferation染料)及FITC通道(HaloTag<sup>®</sup> Alexa Fluor<sup>™</sup> 488)中獲取

影像。對於各時間點時之各條件，總共獲取四個影像(40倍放大率)，產生對平均648個細胞( $\pm 87$ 個細胞，標準差)之分析。使用MetaXpress分析軟體(Molecular Devices)進行用於定量內化之CD73的量之影像分析。

【0652】 如圖3B (代表性影像)及3C (成像資料之定量)中所示，BA015及RA001各自促進快速CD73內化，如由細胞溶質中Alexa Fluor™ 488之螢光所表明。

## 6.2 實例2：人類化抗CD73抗體之產生及表徵

【0653】 此實例描述特異性結合於CD73 (例如人類CD73、食蟹獼猴CD73及小鼠CD73)之人類化抗體之產生及表徵。

### 6.2.1 產生人類化抗CD73抗體

【0654】 藉由將BA012之重鏈及輕鏈CDR序列移植至人類抗體構架區中來產生BA012之人類化變異體。例示性人類化變異體BA019包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:77之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。變異體在人類構架區中合併有重鏈可變區(V<sub>H</sub>)中之胺基酸取代G24A/R98S及/或輕鏈可變區(V<sub>L</sub>)中之F71Y。此外，變異體在CDR中合併有胺基酸取代，諸如CDRH2中之N55S/N61S或N55A/N61A，及CDRL1中之N31I/Y32S。人類化抗體BA019-BA034之序列揭示於表1-4中。特定言之，稱為BA020之人類化抗CD73抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:79之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。另一種稱為BA025之人類化抗CD73抗體包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:85之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。

### 6.2.2 人類化及嵌合抗CD73抗體與重組型CD73之結合

【0655】 使用如章節6.1.2中所描述之方法，藉由SPR測定一些人類化抗CD73抗體(BA019-BA022及BA024-BA030)對人類或食蟹獼猴CD73

之親和力。使用BA012、RA001及RA002作為對照物。由表11中展示之結合曲線測定結合動力學( $K_a$ 、 $K_d$ 及 $K_D$ )。

表11. 如藉由SPR量測之抗CD73抗體對CD73之親和力

純系	人類CD73			食蟹獼猴CD73		
	$K_a$ (1/Ms)	$K_d$ (1/s)	$K_D$ (nM)	$K_a$ (1/Ms)	$K_d$ (1/s)	$K_D$ (nM)
RA001	7.39E+05	1.24E-05	<b>0.02</b>	3.38E+05	2.96E-05	<b>0.09</b>
RA002	4.14E+05	7.19E-05	<b>0.17</b>	3.57E+05	7.49E-05	<b>0.21</b>
BA012	1.46E+06	6.17E-05	<b>0.04</b>	1.47E+06	7.23E-05	<b>0.05</b>
BA019	1.21E+06	1.21E-04	<b>0.1</b>	9.88E+05	1.28E-04	<b>0.13</b>
BA020	1.12E+06	7.35E-05	<b>0.06</b>	1.06E+06	9.83E-05	<b>0.09</b>
BA021	9.82E+05	1.66E-04	<b>0.17</b>	9.38E+05	1.82E-04	<b>0.19</b>
BA022	1.07E+06	8.57E-05	<b>0.08</b>	1.01E+06	1.05E-04	<b>0.1</b>
BA024	1.09E+06	7.43E-04	<b>0.68</b>	9.20E+05	6.45E-04	<b>0.7</b>
BA025	1.22E+06	2.29E-04	<b>0.19</b>	1.14E+06	2.60E-04	<b>0.23</b>
BA026	1.13E+06	1.85E-04	<b>0.17</b>	1.05E+06	2.16E-04	<b>0.21</b>
BA027	1.23E+06	9.40E-04	<b>0.76</b>	1.16E+06	9.83E-04	<b>0.85</b>
BA028	1.13E+06	1.20E-03	<b>1.1</b>	1.06E+06	1.29E-03	<b>1.2</b>
BA029	1.20E+06	4.42E-04	<b>0.37</b>	1.13E+06	4.70E-04	<b>0.42</b>
BA030	1.08E+06	3.63E-04	<b>0.34</b>	1.02E+06	3.95E-04	<b>0.39</b>

類似地，嵌合(鼠類可變域+人類恆定域)抗體BA016及BA018之結合動力學展示於表12中。特定言之，使用RA001及RA002之不同Fc變異體以及鼠類抗體BA012進行比較。

表12. 具有不同Fc區之抗CD73抗體之間的親和力比較

純系	Fc	人類CD73			食蟹獼猴CD73			小鼠CD73		
		$K_a$ (1/Ms)	$K_d$ (1/s)	$K_D$ (nM)	$K_a$ (1/Ms)	$K_d$ (1/s)	$K_D$ (nM)	$K_a$ (1/Ms)	$K_d$ (1/s)	$K_D$ (nM)
BA012	IgG1-N297A	1.47E+06	8.11E-05	<b>0.06</b>	1.36E+06	9.46E-05	<b>0.07</b>	8.90E+06	7.07E-03	<b>0.79</b>
BA016	IgG2	1.33E+06	3.38E-04	<b>0.25</b>	1.29E+06	3.27E-04	<b>0.25</b>	3.15E+06	7.85E-03	<b>2.50</b>
BA018	IgG1/IgG2 hybrid	1.40E+06	1.51E-04	<b>0.10</b>	1.41E+06	1.65E-04	<b>0.01</b>	8.37E+06	1.58E-02	<b>1.90</b>
RA001	IgG1-N297A	3.16E+05	1.89E-05	<b>0.06</b>	2.95E+05	1.66E-05	<b>0.06</b>	8.88E+04	2.19E-05	<b>0.25</b>
	IgG2	4.17E+05	8.85E-05	<b>0.21</b>	3.39E+05	1.09E-04	<b>0.32</b>	1.50E+05	9.95E-05	<b>0.70</b>
	IgG1/IgG2 hybrid	3.25E+05	1.30E-05	<b>0.04</b>	3.08E+05	2.48E-05	<b>0.09</b>	1.40E+05	4.36E-06	<b>0.03</b>
RA002	IgG1-N297A	3.71E+05	7.37E-05	<b>0.20</b>	3.89E+05	8.19E-05	<b>0.21</b>	NB	NB	NB
	IgG4-S228P	4.14E+05	7.19E-05	<b>0.17</b>	3.57E+05	7.49E-05	<b>0.21</b>	NB	NB	NB

NB：未結合

### 6.2.3 人類化抗CD73抗體與CD73表現細胞之結合

【0656】 測定人類化抗CD73抗體對膜相關CD73之親和力。特定言之，產生異位表現全長人類或食蟹獼猴CD73之CHO細胞，且使用如實例6.1.3中所描述之方法檢驗抗體與細胞之結合。亦檢驗BA015、RA001及RA002以進行比較。

【0657】 如圖4A-4P及5A-5P中所示，所測試之人類化抗體BA019-BA030以及嵌合抗體BA015及兩種參考抗體中之每一者(但非同型對照物)呈現與食蟹獼猴CD73 (圖4A-4P)及人類CD73 (圖5A-5P)之劑量依賴性結合。圖4B-4P及圖5B-5P中之抗CD73抗體的所計算之AUC值分別呈現於表13及表14中。

表13. 圖4B-4P中之抗CD73抗體之AUC值

抗體	AUC
RA001	1848
BA026	1881
BA030	1920
RA002	2054
BA028	2178
BA021	2196
BA027	2212
BA029	2267
BA023	2285
BA024	2340
BA022	2386
BA019	2421
BA015	2441
BA020	2486
BA025	2827

表14. 圖5B-5P中之抗CD73抗體之AUC值

抗體	AUC
RA002	61111
BA030	68786
BA026	72777
RA001	77155
BA028	90740
BA023	97165
BA029	97805
BA024	99898
BA027	101503
BA019	102780
BA025	103903
BA021	108065
BA015	112756
BA020	113013
BA022	123732

#### 6.2.4 藉由抗CD73抗體抑制CD73酶促活性

【0658】 使用與如實例6.1.4中所描述相同的方法評估人類化抗CD73抗體抑制CD73之酶促活性之能力。亦檢驗BA015、RA001及RA002以進行比較。

【0659】 如圖6A-6P中所示，所測試之人類化抗體BA019-BA030以及嵌合抗體BA015及兩種參考抗體中之每一者(但非同型對照物)抑制表現於Jurkat細胞上之CD73之酶促活性。圖6B-6P中之抗CD73抗體的所計算之AUC值呈現於表15中。

表15. 圖6B-6P中之抗CD73抗體之AUC值

抗體	AUC
BA021	301.6
BA025	317.5
BA015	327.5



抗體	AUC
BA019	329.2
BA024	360.8
BA028	368.4
BA020	377.8
RA002	384.4
BA022	385.8
BA026	386.6
BA023	386.7
BA030	396.9
BA029	400.5
RA001	436.4
BA027	442.2

【0660】此外，使用生物化學分析法評估人類化抗體抑制CD73酶促活性之能力。特定言之，使與6×His-標籤(R&D Systems, 5795EN)融合之重組型人類CD73在分析緩衝液(25 mM Tris, pH 7.5、5 mM MgCl<sub>2</sub>及0.005% Tween-20)中，在4°C下交聯至白色的經鎳塗佈之96孔盤中隔夜。溫和地洗滌各孔兩次，且以50微升/孔之最終體積添加0.005至10 µg/ml之抗CD73抗體或同型對照抗體之八點劑量滴定物。樣品在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育1小時，且向各孔中添加50 µl 200 µM AMP及6 µM ATP。在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育20分鐘之後，向各孔中添加100 µl經復原之CellTiter Glo<sup>®</sup> (Promega)，且在5分鐘之後使用Envision儀器(Perkin Elmer)記錄發光。亦檢驗BA015、RA001及RA002以進行比較。

【0661】與上文所描述之基於細胞之分析法類似，在此生物化學分析法中，發光量與各樣品中之CD73活性相關，因為AMP抑制螢光素酶反應，且藉由CD73進行之AMP之水解減輕該抑制。因此，如圖7A-7P中所示，所測試之人類化抗體BA019-BA030以及嵌合抗體BA015及兩種參考

抗CD73抗體中之每一者(但非同型對照物)抑制重組型CD73之酶促活性。  
圖7B-7P中之抗CD73抗體的所計算之AUC值呈現於表16中。

**表16. 圖7B-7P中之抗CD73抗體之AUC值**

抗體	AUC
BA025	66.11
BA021	71.93
BA022	82.64
RA001	85.1
BA027	85.87
BA029	88.63
BA015	91.2
BA026	95.04
BA020	95.3
BA019	98.11
BA024	110.8
BA023	116
BA030	116.1
BA028	124.5
RA002	171.3

### 6.2.5 介導CD73內化之抗CD73抗體

【0662】 使用如章節6.1.5中所描述之細胞毒性分析法分析細胞中人類化抗CD73抗體之內化。

【0663】 如圖8A-8M中所示，與BA019-BA027及BA030中之每一者以及 $\alpha$ HFc-NC-MMAE一起培育可以劑量依賴性方式引起表現CD73之Jurkat細胞之細胞死亡。此結果表明在CD73結合時，此等抗CD73抗體之劑量依賴性內化。

### 6.3 實例3：抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質之產生及表徵

【0664】 此實例描述包含CD73結合部分及TGF $\beta$ 結合部分(「TGF $\beta$

捕捉器」)之抗體之產生及表徵。在此實例及實例4中，此等抗體亦稱為抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質。

### 6.3.1 產生抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質

【0665】 例示性抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質包含第一多肽，其自N端至C端包含本文中所描述之抗CD73抗體之重鏈、肽連接子及TGF $\beta$ R2之細胞外域；及第二多肽，其包含抗CD73抗體之輕鏈。例示性肽連接子、「TGF $\beta$ 捕捉器」部分及抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質之序列揭示於表6中。

【0666】 特定言之，稱為BA035之抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:113之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO:92之輕鏈。稱為BA036之另一種抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:114之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。稱為BA037之第三例示性抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:115之重鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO:97之輕鏈。在此實例及實例4中檢驗BA035及BA037。在以下實驗中，兩種其他抗體用於比較：(i)BA012，一種與BA035之抗CD73部分具有相同序列之抗CD73抗體，用於表示BA035之CD73結合部分之活性；及(ii)同型TGF $\beta$ 捕捉器，一種包含肽連接子及TGF $\beta$ R2之細胞外域之同型對照抗體，用於表示BA035及BA037之TGF $\beta$ 結合部分之活性。使用不含肽連接子或TGF $\beta$ R2之細胞外域之同型對照抗體表示基線。BA035及相應同型對照物呈小鼠IgG2a格式，在重鏈恆定區中具有N297A取代。BA037及相應對照物為呈人類IgG1格式之人類化抗體，其具有N297A突變。

### 6.3.2 抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質與CD73之結合

【0667】 使用BIAcore® T200系統(GE Healthcare)，藉由表面電漿子共振(SPR)測定BA037對重組型CD73之結合親和力。使用晶片固定之小鼠抗人類IgG (GE Healthcare，人類抗體捕捉套組，BR100839)，在CM5感測器晶片(GE Healthcare，CM5系列感測器晶片，29-1496-03)上捕捉BA037 (人類抗CD73-TGFβ捕捉器融合蛋白質)、BA025 (與BA037之抗CD73部分具有相同序列之抗CD73抗體)或同型-TGFβ捕捉器。特定言之，在10  $\mu\text{l}/\text{min}$ 之流動速率下，使用30秒注射捕捉在操作緩衝液(10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA及0.05%界面活性劑P20)中稀釋之抗體達到用於動力學分析之最佳捕捉量(對於BA025，約55 RU，且對於BA037及同型-TGFβ捕捉器，約60 RU)。對於各實驗，分別測定達到最佳捕捉量之抗體濃度。以100  $\mu\text{l}/\text{min}$ 之流動速率，在3分鐘結合期及20分鐘解離期下，將在操作緩衝液中以約0.098至100 nM之濃度稀釋之重組型人類、食蟹獼猴或小鼠CD73蛋白質(分別為R&D Systems，5795EN；Sino Biological，90192-C08H；及Sino Biological，50231-M08H)施用於晶片表面。藉由3 M  $\text{MgCl}_2$ 之兩次30秒注射，在各循環之間再生感測器晶片。使用BIAcore® T200 Evaluation軟體v3.0 (GE Healthcare)，使用朗格繆爾1:1結合模型測定動力學參數。該分析假設抗體之各Fab臂與一個二聚CD73分子相互作用。藉由目視檢測偏差及曲線擬合以及藉由評估U值、Rmax、Chi2及Tc之參數來檢驗資料品質。由感測器圖譜分析測定結合動力學( $K_a$ 、 $K_d$ 及 $K_D$ )且展示於表17中。值為三個實驗之幾何平均值。未觀測到小鼠CD73與BA037或BA025之可量測之結合。未觀測到CD73與同型-TGFβ捕捉器之可量測之結合。

表17. 結合於CD73之BA025及BA037之基於SPR之親和力量測

純系	人類CD73			食蟹獼猴CD73		
	$K_a$ (1/Ms)	$K_d$ (1/s)	$K_D$ (nM)	$K_a$ (1/Ms)	$K_d$ (1/s)	$K_D$ (nM)
BA037	4.79E+06	3.31E-04	<b>0.069</b>	1.97E+06	2.40E-04	<b>0.122</b>
BA025	3.87E+06	3.23E-04	<b>0.083</b>	1.64E+06	2.33E-04	<b>0.143</b>

### 6.3.3 抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質與TGF $\beta$ 之結合

【0668】 使用BIAcore<sup>®</sup> T200系統(GE Healthcare)，藉由表面電漿子共振(SPR)測定BA037對重組型TGF $\beta$ 之結合親和力。使用晶片固定之小鼠抗人類IgG (GE Healthcare，人類抗體捕捉套組，BR100839)，在CM5感測器晶片(GE Healthcare，CM5系列感測器晶片，29-1496-03)上捕捉BA037、BA025或同型-TGF $\beta$ 捕捉器。特定言之，在10  $\mu$ l/min之流動速率下，使用30秒注射捕捉在操作緩衝液(10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA及0.05%界面活性劑P20)中稀釋之抗體達到用於動力學分析之最佳捕捉量(對於BA025，約110 RU，且對於BA037及同型-TGF $\beta$ 捕捉器，約120 RU)。對於各實驗，分別測定達到最佳捕捉量之抗體濃度。在此實例中，使用重組型人類TGF $\beta$ 1、TGF $\beta$ 2或TGF $\beta$ 3蛋白質(分別為Peprotech，AF-100-21C；Peprotech，100-35B；Peprotech，AF-100-36E)。各TGF $\beta$ 在操作緩衝液中以0.0312至32 nM之濃度稀釋且在3分鐘結合期及20分鐘解離期下，以100  $\mu$ l/min之流動速率流經晶片表面。藉由3 M MgCl<sub>2</sub>之兩次30秒注射，在各循環之間再生感測器晶片。使用BIAcore<sup>®</sup> T200 Evaluation軟體v3.0 (GE Healthcare)，使用朗格繆爾1:1結合模型測定動力學參數。藉由目視檢測偏差及曲線擬合以及藉由評估U值、Rmax、Chi<sup>2</sup>及Tc之參數來檢驗資料品質。由感測器圖譜分析測定結合動力學( $K_a$ 、 $K_d$ 及 $K_D$ )且展示於表18中。值為三個實驗之幾何平均值。

表18. 結合於TGFβ之BA037及BA025之基於SPR之親和力量測

純系	人類TGFβ1			人類TGFβ2			人類TGFβ3		
	K <sub>a</sub> (1/Ms)	K <sub>d</sub> (1/s)	K <sub>D</sub>	K <sub>a</sub> (1/Ms)	K <sub>d</sub> (1/s)	K <sub>D</sub>	K <sub>a</sub> (1/Ms)	K <sub>d</sub> (1/s)	K <sub>D</sub>
BA037	9.66E+07	2.05E-04	<b>2.1 pM</b>	5.54E+07	8.85E-02	<b>1.6 nM</b>	5.00E+07	2.09E-04	<b>4.2 pM</b>
同型-TGFβ捕捉器	7.01E+07	9.63E-05	<b>1.4 pM</b>	5.67E+07	1.78E-01	<b>1.5 nM</b>	6.16E+07	1.40E-04	<b>2.3 pM</b>

#### 6.3.4 抗CD73-TGFβ捕捉器融合蛋白質與CD73表現細胞之結合

【0669】 評估BA035對膜相關CD73之親和力。特定言之，在CMV啟動子之控制下，用包含全長小鼠CD73編碼序列之慢病毒載體轉導CHO細胞，且藉由抗生素選擇來產生穩定的CHO-muCD73細胞。使用陽性對照抗體藉由流式細胞測量術檢驗CD73之表現。穩定的CHO-muCD73細胞在補充有10%熱滅活FBS之RPMI培養基中，在懸浮培養物中，在37°C及5% CO<sub>2</sub>下生長。對於結合分析，穩定的CHO-muCD73細胞與在FACS緩衝液(PBS、2 mM EDTA、0.5% BSA，pH 7.2)中稀釋之0.005至10 μg/ml之BA035、BA012、同型-TGFβ捕捉器或同型對照抗體之八點劑量滴定物一起在4°C下培育30分鐘。細胞在FACS緩衝液中洗滌兩次且與FITC結合之小鼠抗人類κ偵測抗體(Life Technologies，HP6062，在FACS緩衝液中之1:100稀釋物)一起在4°C下培育30分鐘。接著，洗滌細胞兩次且使用LSRFortessa™流式細胞儀(BD Biosciences)分析。使用FACS DIVA及WEHI Weasel軟體分析FACS資料，且用Graphpad Prism軟體標繪。

【0670】 如圖9A中所示，BA035保持其結合於CD73之能力，表明與TGFβ捕捉器之融合未消除抗CD73抗體之CD73結合能力。

【0671】 在TGFβ存在下進一步評估BA035對CD73之結合親和力。特定言之，向穩定的CHO-muCD73細胞中添加0.002至40 μg/ml之重組型人類TGFβ1 (Peprotech)之十點劑量滴定物及10 μg/ml之BA035、BA012

或同型對照抗體。在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育30分鐘之後，細胞在FACS緩衝液中洗滌兩次且與FITC結合之小鼠抗人類κ偵測抗體(Life Technologies, HP6062, 在FACS緩衝液中之1:100稀釋物)一起在4°C下培育30分鐘。接著，洗滌細胞兩次且使用LSRFortessa™流式細胞儀(BD Biosciences)分析。使用FACS DIVA及WEHI Weasel軟體分析FACS資料，且用Graphpad Prism軟體標繪。

**【0672】** 如圖9B中所示，在TGFβ1存在下，BA035保持其結合於CD73之能力。

**【0673】** 在單獨的實驗中，分析BA037對來自原生人類、食蟹獼猴或小鼠CD8<sup>+</sup> T細胞之膜相關CD73之親和力(對於小鼠細胞，使用陽性對照抗體藉由流式細胞測量術檢驗小鼠CD73之表現)。特定言之，低溫保藏之PBMC及脾細胞在RPMI-1640培養基中解凍。對於結合分析，PBMC或脾細胞與在分析緩衝液(PBS、0.5% BSA、1:100 Trustain FcX™)中稀釋之0.004至666 nM之BA037、BA025、同型-TGFβ捕捉器或同型對照抗體(各自與PE結合)之十二點劑量滴定物一起在4°C下培育30分鐘。細胞亦用Zombie NIR™、經螢光標記之抗CD3及經螢光標記之抗CD8染色以鑑別活CD8<sup>+</sup> T細胞。接著，洗滌細胞兩次且使用LSRFortessa™流式細胞儀(BD Biosciences)分析。使用WEASEL軟體分析FACS資料，且用Graphpad Prism軟體標繪。圖13A及13B展示自此實驗獲得之人類及食蟹獼猴T細胞結合資料。

**【0674】** 如圖13A及13B中所示，BA037顯示與人類及食蟹獼猴CD8<sup>+</sup> T細胞之劑量依賴性結合，其與在BA025 (BA037之抗CD73組分)情況下所觀測到的大體上類似。與人類及食蟹獼猴CD8<sup>+</sup> T細胞之BA037結

合曲線彼此類似，平均細胞EC<sub>50</sub>值分別為2.57及9.67 nM。相比之下，未在同型對照抗體(在存在或不存在TGFβRII捕捉器融合物情況下)情況下觀測到結合。未觀測到BA037與小鼠CD8<sup>+</sup> T細胞之結合(資料未示出)。

### 6.3.5 藉由抗CD73-TGFβ捕捉器融合蛋白質抑制CD73酶促活性

**【0675】** 使用生物化學分析法評估BA035抑制CD73酶促活性之能力。特定言之，在白色的經組織培養物處理之盤中，將與6×His-標籤融合之0.3 μg/ml之重組型人類、食蟹獼猴或小鼠CD73蛋白質(分別為R&D Systems, 5795EN; Sino Biological, 90192-C08H; 或R&D Systems, 4488EN)與在分析緩衝液(25 mM Tris pH 7.5、5 mM MgCl<sub>2</sub>及0.005% Tween-20)中之0.005至10 μg/ml之BA035、BA012、同型-TGFβ捕捉器或同型對照抗體之八點劑量滴定物混合，達到50微升/孔之最終體積。在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育樣品30分鐘，且向各孔中添加50 μl 200 μM AMP及6 μM ATP。在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育20分鐘之後，向各孔中添加100 μl經復原之CellTiter Glo<sup>®</sup> (Promega)，且在5分鐘之後使用Envision儀器(Perkin Elmer)記錄發光。用Graphpad Prism軟體標繪資料。

**【0676】** 如圖9C及9D中所示，BA035保持其抑制CD73活性之能力，表明與TGFβ捕捉器之融合未消除抗CD73抗體之CD73抑制功能。

**【0677】** 在TGFβ存在下進一步評估BA035抑制CD73活性之能力。特定言之，將40 μg/ml之重組型人類TGFβ1 (Peprotech)與0.3 μg/ml之重組型小鼠CD73蛋白質以及0.009至6.6 μg/ml之BA035、BA012、同型-TGFβ捕捉器或同型對照抗體之八點劑量滴定物混合，達到50 μl之最終體積(最終TGFβ1濃度為20 μg/ml)。在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育樣品30分鐘，且向各孔中添加50 μl 200 μM AMP及6 μM ATP。在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培



育20分鐘之後，向各孔中添加100  $\mu$ l經復原之CellTiter Glo<sup>®</sup> (Promega)，且在5分鐘之後使用Envision儀器(Perkin Elmer)記錄發光。用Graphpad Prism軟體標繪資料。

【0678】如圖9E中所示，在TGF $\beta$ 1存在下，BA035保持其抑制CD73活性之能力。

【0679】在單獨的實驗中，亦評估BA037抑制盤結合之CD73酶促活性之能力。特定言之，與6 $\times$ His-標籤融合之50  $\mu$ L 300 ng/ml之重組型人類、食蟹獼猴或小鼠CD73蛋白質(分別為R&D Systems，5795EN；Sino Biological，90192-C08H；或Sino Biological，50231-M08H)在經Ni塗佈之白色平底96孔盤之各孔中，在37 $^{\circ}$ C下培育2小時。在洗滌兩次之後，向各孔中添加50微升/孔之BA037、BA025、同型-TGF $\beta$ 捕捉器或同型對照抗體。對於人類及食蟹獼猴CD73，使用來自含在0.001至20 nM抗體之分析緩衝液之十點濃度曲線。對於小鼠CD73，使用來自含0.01至20 nM抗體之分析緩衝液之八點濃度曲線。樣品在37 $^{\circ}$ C及5% CO<sub>2</sub>下培育60分鐘，且向各孔中添加50  $\mu$ L 200  $\mu$ M AMP及6  $\mu$ M ATP。在37 $^{\circ}$ C及5% CO<sub>2</sub>下培育20分鐘之後，向各孔中添加100  $\mu$ l經復原之CellTiter Glo<sup>®</sup> (Promega)，且在5分鐘之後使用Envision儀器(Perkin Elmer)記錄發光。用Graphpad Prism軟體標繪資料。

【0680】使用生物化學分析法評估BA037抑制可溶性CD73酶促活性之能力。特定言之，在白色的經組織培養物處理之盤中，將與6 $\times$ His-標籤融合之0.3  $\mu$ g/ml之重組型人類、食蟹獼猴或小鼠CD73蛋白質(分別為R&D Systems，5795EN；Sino Biological，90192-C08H；或Sino Biological，50231-M08H)與在分析緩衝液(25 mM Tris pH 7.5、5 mM

MgCl<sub>2</sub>)中之0.005至100 nM之BA037、BA025、同型-TGFβ捕捉器或同型對照抗體之十一點劑量滴定物混合，達到50微升/孔之最終體積。樣品在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育60分鐘，且向各孔中添加50 μL 200 μM AMP及6 μM ATP。在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育20分鐘之後，向各孔中添加100 μl經復原之CellTiter Glo<sup>®</sup> (Promega)，且在5分鐘之後使用Envision儀器(Perkin Elmer)記錄發光。用Graphpad Prism軟體標繪資料。

**【0681】** 亦評估BA037抑制細胞表現之CD73酶促活性之能力。在此實驗中使用表現人類CD73之Jurkat細胞(或不表現CD73之對照細胞)。以50微升/孔之體積，將細胞以1×10<sup>6</sup>個細胞/毫升之濃度塗佈於平坦底部、透明96孔細胞培養盤中。接著，在來自含0.001至20 nM抗體之分析緩衝液之十點濃度曲線中，向各孔添加50微升/孔之BA037、BA025、同型-TGFβ捕捉器或同型對照抗體。樣品在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育60分鐘，且向各孔中添加50 μL 200 μM AMP及6 μM ATP。在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育20分鐘之後，向各孔中添加100 μl經復原之CellTiter Glo<sup>®</sup> (Promega)，且在5分鐘之後使用Envision儀器(Perkin Elmer)記錄發光。用Graphpad Prism軟體標繪資料。

**【0682】** 如圖14A、14B、15A及15B中所示，BA037以盤結合之格式顯示人類及食蟹獼猴重組型CD73之酶促活性之劑量依賴性抑制，其中平均IC<sub>50</sub>值分別為0.518 nM及0.707 nM。BA025類似地跨越物種抑制CD73酶促活性，而同型對照抗體及同型-TGFβ捕捉器融合蛋白質並不抑制，藉此證實由BA037實現之抑制完全歸因於分子之抗CD73部分。如所預期，BA037由於其對小鼠CD73之親和力而不阻斷小鼠重組型CD73之酶促活性(資料未示出)。相比之下，抗小鼠CD73抗體(純系TY/11.8)以劑量

依賴性方式抑制重組型小鼠CD73活性(資料未示出)。

【0683】 如圖14C、14D、15C及15D中所示，BA037以可溶性形式顯示人類及食蟹獼猴重組型CD73之酶促活性之劑量依賴性抑制，其中平均IC<sub>50</sub>值分別為0.99 nM及0.623 nM。

【0684】 如圖16A及16B中所示，BA037亦抑制由經工程改造以過表現人類CD73之Jurkat細胞產生的人類CD73之酶促活性，其中平均IC<sub>50</sub>值為0.235 nM。

### 6.3.6 藉由抗CD73-TGFβ捕捉器融合蛋白質進行之TGFβ信號傳導及間葉細胞抗原表現之中和

【0685】 使用異位表現之報導子系統及內源性報導子系統評估BA035削弱TGFβ誘導之信號傳導之能力。

【0686】 異位表現之報導子為包含受市售HEK293細胞株(BPS Biosciences)中之SMAD結合元件(SBE)控制的螢光素酶編碼序列之載體。簡言之，用載體轉染HEK293細胞，藉此產生HEK293-SMAD報導子細胞。在白色平底組織培養盤中，將HEK293-SMAD報導子細胞以 $3.5 \times 10^4$ 個細胞/孔之密度塗佈且在100 μl生長培養基(補充有10% FBS之MEM培養基)中，在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培養隔夜。用分析培養基(補充有0.5% FBS之MEM培養基)置換生長培養基，且在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培養細胞4.5小時。向細胞中添加0.009至20 μg/ml之BA035、BA012、同型-TGFβ捕捉器或同型對照抗體之八點劑量滴定物及20 ng/ml之重組型人類TGFβ (Peprotech)，且在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育細胞隔夜。為了偵測TGFβ誘導之螢光素酶活性，向各孔中添加100 μl經復原之Bio-Glo™ (Promega)，且在5分鐘之後使用Envision儀器(Perkin Elmer)記錄發光。

【0687】如圖10A中所示，BA035及同型-TGF $\beta$ 捕捉器(但非BA012)展示HEK293-SMAD報導子細胞中之TGF $\beta$ 誘導的螢光素酶表現之劑量依賴性抑制。

【0688】在單獨的實驗中，分別對TGF $\beta$ 1、TGF $\beta$ 2及TGF $\beta$ 3同功異型物進行0.0003至20 nM之BA037、BA025、同型-TGF $\beta$ 捕捉器或同型對照抗體之十一點劑量滴定。如上所述使用其他相同方案。如圖17A-17C中所示，對於 $\beta$ 1及 $\beta$ 3同功異型物(但非 $\beta$ 2同功異型物)，BA037及同型-TGF $\beta$ 捕捉器(但非BA025)展示HEK293-SMAD報導子細胞中之TGF $\beta$ 誘導的螢光素酶之劑量依賴性抑制。

【0689】為了測定腫瘤細胞株中之此等分子對上皮至間葉細胞過渡(EMT)之影響，在肺癌A549細胞(ATCC<sup>®</sup> CCL-185EMT<sup>™</sup>)之基因組中的波形蛋白基因之內源性開放閱讀框架之3'端插入紅色螢光蛋白(RFP)編碼序列。此A549-波形蛋白-RFP細胞報導子系統允許藉由量測來自與波形蛋白之C端融合的RFP之螢光來偵測TGF $\beta$ 誘導之波形蛋白之表現，一種EMT之標記物。簡言之，A549-波形蛋白-RFP細胞在補充有10%熱滅活之FBS之F-12K培養基中，在懸浮培養物中，在37°C及5% CO<sub>2</sub>下生長，且在存在或不存在2.5 ng/ml之TGF $\beta$ 1之情況下，與10  $\mu$ g/ml之BA035、BA012、同型-TGF $\beta$ 捕捉器或同型對照抗體一起培育48小時。細胞在FACS緩衝液(PBS、2 mM EDTA、0.5%BSA，pH 7.2)中洗滌兩次且使用LSRFortessa<sup>™</sup>流式細胞儀(BD Biosciences)分析。使用FACS DIVA及WEHI Weasel軟體分析FACS資料，且用Graphpad Prism軟體標繪。

【0690】如圖10B中所示，BA035及同型-TGF $\beta$ 捕捉器(但非BA012或同型對照物)抑制TGF $\beta$ 1誘導之波形蛋白表現量之上調。

【0691】 在單獨的實驗集合中，分別對TGFβ1、TGFβ2及TGFβ3同功異型物進行0.0028至165 nM之BA037、BA025、同型-TGFβ捕捉器或同型對照抗體之十一點劑量滴定。如上文所描述生長及製備A549-波形蛋白-RFP細胞。TGFβ與抗體一起在室溫下預培育20分鐘(圖18A-18F)或在37°C下預培育30分鐘(圖18G-18I)。接著，向細胞中添加抗體及TGFβ且在37°C下培育24小時。細胞用PBS洗滌且使用BD FACSCanto II™流式細胞儀藉由流式細胞測量術分析。使用FACS DIVA軟體分析FACS資料且用Graphpad Prism軟體標繪。如圖18A-18I中所示，BA037及同型-TGFβ捕捉器(但非BA025或同型對照物)抑制TGFβ1及TGFβ3誘導之波形蛋白表現量之上調。

### 6.3.7 抗CD73-TGFβ捕捉器融合蛋白質在CD73結合時之內化

【0692】 使用細胞毒性分析法分析表現CD73之細胞中抗CD73-TGFβ捕捉器、BA037或對照抗體之內化。細胞毒性分析法使用抗體-藥物結合物αHFc-NC-DM1 (與類美登素DM1 (DM1)結合之抗人類IgG Fc抗體，具有不可裂解之連接子，Moradec LLC)，其可在內化時將細胞毒性有效負載DM1運輸至細胞質中。簡言之，如章節6.1.4中所描述，將異位表現人類CD73之Jurkat細胞株以 $1 \times 10^4$ 個/孔之密度塗佈於白色平底組織培養盤中。向細胞中添加0.03至20 nM之抗CD73抗體或同型對照抗體之七點劑量滴定物及與抗體濃度相同之αHFc-NC-DM1，達到100微升/孔之最終體積。在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育72小時之後，向各孔中添加100 μl經復原之CellTiter Glo® (Promega)。在5分鐘之後，使用Envision儀器(Perkin Elmer)記錄發光，其表示細胞活力。

【0693】 如圖19A及19B中所示，與BA025或BA037及αHFc-NC-

DM1一起培育可以劑量依賴性方式引起表現CD73之Jurkat細胞之細胞死亡。如圖19C及19D中所示，無 $\alpha$ HFc-NC-DM1之對照性實驗未引起細胞死亡。此結果表明BA037中存在TGF $\beta$ 細胞介素捕捉器部分不會影響其CD73介導之內化。

### 6.3.8 抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質不活化Fc $\gamma$ R

【0694】在表現CD73之細胞存在下，使用經工程改造以表現Fc $\gamma$ RIIA (H131)或Fc $\gamma$ RIIIA (V158)之Jurkat報導子細胞株及由NFAT啟動子驅動之下游螢光素酶2 (luc2)報導子基因，量測由抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質(BA037)或對照抗體進行之高親和力同種異型Fc $\gamma$ RIIA (H131)或Fc $\gamma$ RIIIA (V158)之活化。簡言之，將25  $\mu$ L表現CD73之CHO細胞(CHO-CD73，以 $2.4 \times 10^6$ 個細胞/毫升)分配至96孔、平底、白色分析盤之各孔中，得到 $6.0 \times 10^4$ 個細胞/孔。向細胞中添加BA037、BA025、Fc勝任抗CD73、同型-TGF $\beta$ 捕捉器或同型對照抗體之十點劑量滴定物(0.0005至10 nM)。接著，向各孔中添加25  $\mu$ L Jurkat Fc $\gamma$ RIIA (H131)或Jurkat Fc $\gamma$ RIIIA (V158)報導子細胞懸浮液(以 $6 \times 10^6$ 個細胞/毫升，得到 $1.5 \times 10^5$ 個細胞/孔)。在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育20小時之後，向各孔中添加75  $\mu$ l經復原之CellTiter Glo<sup>®</sup> (Promega)，且在5分鐘之後使用Envision儀器(Perkin Elmer)記錄發光，其表示細胞活力。

【0695】在此等實驗中，在目標接合時，BA037及BA025未展示高親和力Fc $\gamma$ RIIA (H131)或Fc $\gamma$ RIIIA (V158)信號傳導之顯著活化(圖20A及20B，黑色圓圈及正方形)。相比之下，Fc勝任抗CD73抗體(人類IgG1 $\lambda$ )誘導穩定的報導子基因活化(圖20A及20B，黑色菱形)。此等結果與不含BA037之相關Fc介導之效應細胞活性一致。

## 6.4 實例4：抗CD73抗體之活體內活性

【0696】 此實例描述腫瘤生長及轉移之各種模型中抗CD73抗體(包括抗CD73-TGFβ捕捉器融合蛋白質)之抗腫瘤活性。

### 6.4.1 抗CD73抗體破壞腫瘤生長及轉移

【0697】 在結腸癌及腫瘤轉移之動物模型中測試抗CD73抗體之抗腫瘤功能。

【0698】 在結腸癌模型中，在第0天向6-8週齡雌性Balb/c小鼠皮下注射 $5 \times 10^4$ 個CT26腫瘤細胞，且在第5、9及14天用200 μg BA012 (一種包含有RA001之可變域及包含N297A突變之鼠類IgG2a恆定域之抗體(稱為RA001-IgG2a-N207A))或同型對照抗體進行腹膜內處理。使用數位測徑規每兩週監測腫瘤生長。使用式體積=高度×寬度×寬度×0.52計算腫瘤體積。

【0699】 如圖11A中所示，與RA001之嵌合變異體相比，BA012更有效地抑制腫瘤生長。

【0700】 在腫瘤轉移模型中，在第0天向6-8週齡雌性Balb/c小鼠靜脈內注射 $2 \times 10^4$ 個EMT6乳癌細胞，其表現大量內源性CD73。在同一天(第0天)及第3天腹膜內投與200 μg BA012或同型對照抗體。在第14天處死小鼠，且藉由以下步驟評估肺中之轉移性節結：在PBS中洗滌組織，使用4% India油墨染色以用於比較且使用費氏溶液(Fekete's solution)(乙醇、甲醛及乙酸之水溶液)在室溫下固定。對白色轉移性節結進行人工計數且用Graphpad Prism軟體標繪。

【0701】 如圖11B中所示，與同型對照物相比，BA012抑制EMT6腫瘤細胞侵襲至肺中，表明抗CD73抗體抑制腫瘤轉移。

【0702】 在平行的實驗中，在第0天向6-8週齡雌性Balb/c小鼠靜脈內注射 $2 \times 10^4$ 個EMT6乳癌細胞。在同一天(第0天)及第3天腹膜內投與400  $\mu\text{g}$  BA012、400  $\mu\text{g}$ 同型對照抗體或492  $\mu\text{g}$  (與BA012及同型對照等莫耳)BA035。在第14天處死小鼠，且藉由以下步驟評估肺中之轉移性節結：在PBS中洗滌組織，使用4% India油墨染色以用於比較且使用費氏溶液(乙醇、甲醛及乙酸之水溶液)在室溫下固定。對白色轉移性節結進行人工計數且用Graphpad Prism軟體標繪。

【0703】 如圖21中所示，與BA012及同型對照物相比，BA035抑制EMT6腫瘤細胞侵襲至肺中，表明抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質能夠抑制腫瘤轉移。

【0704】

#### 6.4.2 抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質展示腫瘤抑制中CD73拮抗與TGF $\beta$ 中和之間的協同作用

【0705】 在腫瘤生長之兩個動物模型中測試抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質之功能。

【0706】 在第一模型中，在第0天向6-8週齡雌性C57BL/6小鼠皮下注射 $2 \times 10^5$ 個HPV16-E6/7<sup>+</sup> c-Ha-ras<sup>+</sup> TC1小鼠肺癌細胞。在第5天隨機分配帶有腫瘤之小鼠，且在第5、8及11天用200  $\mu\text{g}$  BA012或同型對照抗體或246  $\mu\text{g}$  BA035或同型-TGF $\beta$ 捕捉器進行腹膜內處理。使用數位測徑規每兩週監測腫瘤生長。使用式體積=高度 $\times$ 寬度 $\times$ 寬度 $\times$ 0.52計算腫瘤體積，且用Graphpad Prism軟體標繪資料。

【0707】 如圖12A中所示，BA035 (但非單獨的BA012或同型-TGF $\beta$ 捕捉器)抑制腫瘤生長。



【0708】 在LLC路易斯肺癌(LLC Lewis lung cancer)之第二模型中，將 $0.5 \times 10^6$ 個LLC腫瘤細胞(ATCC編號CRL-1642)植入野生型雌性C57BL/6小鼠中。在腫瘤達到 $75-100 \text{ mm}^3$ (其在第4天出現)時開始給藥。在第4、7及11天向小鼠投與 $200 \text{ }\mu\text{g}$ 同型對照抗體、 $246 \text{ }\mu\text{g}$  BA035、 $200 \text{ }\mu\text{g}$  BA012或 $246 \text{ }\mu\text{g}$ 同型-TGF $\beta$ 捕捉器。使用數位測徑規每兩週監測腫瘤生長。使用式體積=高度 $\times$ 寬度 $\times$ 寬度 $\times 0.52$ 計算腫瘤體積，且用Graphpad Prism軟體標繪資料。

【0709】 如圖22中所示，與單獨的BA012或同型-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質相比，BA035更有效地抑制腫瘤生長。

【0710】 在第三模型中，使用已知對TGF $\beta$ 抑制敏感之Detroit562小鼠異種移植模型(參見Koopman等人, *Cancer Res.* 68, 561-569 (2008))。特定言之，向6-8週齡雌性裸(*Foxn1<sup>nu</sup>*)小鼠( $1 \times 10^6$ 個細胞/小鼠)皮下投與Detroit562腫瘤細胞。在腫瘤植入後第8、11及15天，用 $246 \text{ }\mu\text{g}$  BA035、 $200 \text{ }\mu\text{g}$  BA012、 $246 \text{ }\mu\text{g}$ 同型-TGF $\beta$ 捕捉器、 $200 \text{ }\mu\text{g}$  BA012與 $246 \text{ }\mu\text{g}$ 同型-TGF $\beta$ 捕捉器之組合或 $200 \text{ }\mu\text{g}$ 同型對照物腹膜內(i.p.)處理帶有腫瘤之小鼠(n=8-10隻小鼠/組)。使用數位測徑規每兩週監測腫瘤生長。使用式體積=高度 $\times$ 寬度 $\times$ 寬度 $\times 0.52$ 計算腫瘤體積，且用Graphpad Prism軟體標繪資料。

【0711】 如圖23中所示，所有包含TGF $\beta$ 捕捉器部分至治療在此模型中有效。

【0712】 在第四模型中，在第0天向6-8週齡雌性Balb/c小鼠皮下注射 $4 \times 10^5$ 個EMT6腫瘤細胞。在第5、8及11天，隨機分配帶有腫瘤之小鼠且用 $246 \text{ }\mu\text{g}$  BA035、 $200 \text{ }\mu\text{g}$  BA012、 $246 \text{ }\mu\text{g}$ 同型-TGF $\beta$ 捕捉器、 $200 \text{ }\mu\text{g}$

BA012與246  $\mu\text{g}$ 同型-TGF $\beta$ 捕捉器之組合或200  $\mu\text{g}$ 同型對照抗體進行腹膜內處理。使用數位測徑規每兩週監測腫瘤生長。使用式體積=高度 $\times$ 寬度 $\times$ 寬度 $\times 0.52$ 計算腫瘤體積，且用Graphpad Prism軟體標繪資料。

【0713】如圖12B中所示，除同型對照抗體以外的抗體處理中之每一者抑制腫瘤生長。與BA012與同型-TGF $\beta$ 捕捉器之組合相比，BA035展示更強的抗腫瘤活性，表明當在單一複合物中提供兩種活性劑時，CD73拮抗與TGF $\beta$ 中和之間的協同作用。

#### 6.4.3 抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質與其他癌症治療有效組合

【0714】在腫瘤生長之兩個動物模型中測試抗CD73-TGF $\beta$ 捕捉器融合蛋白質增強其他癌症治療之功效之能力。

【0715】使用上文所描述之EMT6模型，用BA012、同型對照物、BA035、同型-TGF $\beta$ 捕捉器或BA012加同型-TGF $\beta$ 捕捉器處理各組小鼠。在第7、10、14及17天投與抗體。接著，用小紅莓或抗PD-1抗體處理小鼠。對照組不接受組合處理。在第7及14天靜脈內投與小紅莓，每次注射400  $\mu\text{g}$ 。在與其他抗體相同之時間點，以每次注射200  $\mu\text{g}$ 之方式投與抗PD-1抗體(純系RMP1-14，BioXcell)。

【0716】如圖24A-24D中所示，與同型對照物相比，所有處理顯示一些腫瘤生長抑制作用。值得注意的是，與抗PD-1抗體與BA012或同型-TGF $\beta$ 捕捉器之組合相比，BA035與抗PD-1抗體之組合更有效地抑制腫瘤生長，如圖24B中所示。類似地，如圖24C及24D中所示，與小紅莓與BA012或同型-TGF $\beta$ 捕捉器之組合相比，BA035與小紅莓之組合更有效地抑制腫瘤生長。

【0717】在結腸癌模型中，在第0天向6-8週齡雌性Balb/cJ小鼠皮下

注射 $5 \times 10^4$ 個CT26腫瘤細胞。在腫瘤之平均尺寸達到 $75-100 \text{ mm}^3$ 之後，在注射CT26細胞之後的第13、17及20天用 $200 \text{ }\mu\text{g}$  BA012、 $200 \text{ }\mu\text{g}$ 同型對照抗體、 $246 \text{ }\mu\text{g}$ 同型-TGF $\beta$ 捕捉器、 $246 \text{ }\mu\text{g}$  BA035或 $200 \text{ }\mu\text{g}$  BA012加 $200 \text{ }\mu\text{g}$ 同型-TGF $\beta$ 捕捉器腹膜內處理小鼠。亦在第12及19天向小鼠腹膜內注射 $800 \text{ }\mu\text{g}$ 依託泊昔。使用數位測徑規每週兩次監測腫瘤生長。使用式體積=高度 $\times$ 寬度 $\times$ 寬度 $\times 0.52$ 計算腫瘤體積。在腫瘤達到 $1000 \text{ mm}^3$ 之後處死小鼠。

【0718】如圖25中所示，與單獨的依託泊昔、依託泊昔與BA012之組合或依託泊昔與同型對照物中之任一者之組合相比，BA035與依託泊昔之組合更有效地抑制腫瘤生長。與BA012及同型-TGF $\beta$ 捕捉器之組合與依託泊昔之組合相比，融合蛋白質BA035亦更有效地與依託泊昔組合。

## 6.5 實例5：抗原決定基定位

【0719】此實例描述由BA037結合之CD73之部分。

### 6.5.1 藉由HDX進行抗原決定基定位

【0720】藉由HDX質譜研究人類CD73與BA037之Fab片段(BA037-Fab)之相互相用。使用此等資料鑑別人類CD73上由BA037-Fab結合之抗原決定基區域。使用下文中之方法評估CD73與BA037-Fab之相互相用。

#### *CD73與抗人類CD73 Fab之相互相用*

【0721】 $20 \text{ }\mu\text{L}$ 重組型人類CD73 ( $8 \text{ }\mu\text{g}$ ; R&D Systems, 目錄號5795-EN)或 $20 \text{ }\mu\text{L}$ 重組型人類CD73及BA037-Fab混合物( $8 \text{ }\mu\text{g}$ : $24 \text{ }\mu\text{g}$ )與 $110 \text{ }\mu\text{L}$ 氧化氬標記緩衝液( $50 \text{ mM}$ 磷酸鈉、 $100 \text{ mM}$ 氯化鈉, 在pD 7.4下)一起在 $20^\circ\text{C}$ 下培育0秒、10秒、60秒、600秒或3600秒。藉由添加 $130 \text{ }\mu\text{L}$   $4 \text{ M}$ 鹽酸胍、 $0.85 \text{ M}$  TCEP緩衝液(最終pH值為2.5)使氫/氬交換淬滅，且

將混合物在20°C下培育3分鐘。接著，如下文所描述，使經淬滅之樣品經歷管柱上胃蛋白酶/蛋白酶XIII消化及LC-MS分析。以僅MS模式記錄質譜。

#### *胃蛋白酶/蛋白酶XIII消化及LC-MS*

**【0722】** 使用內部封裝胃蛋白酶/蛋白酶XIII(w/w, 1:1)管柱，使各CD73或CD73:BA037-Fab混合物經歷管柱上胃蛋白酶/蛋白酶XIII消化，且使用包含與Q Exactive™雜交四極-軌道阱質譜儀(Thermo)偶合之Waters Acquity UPLC的UPLC-MS系統分析所得肽。用含2-30%溶劑B(含0.2%甲酸之乙腈)之溶劑A(含0.2%甲酸之水)之16.5分鐘梯度，在50 mm×1 mm C8管柱上分離肽。藉由用Mascot針對人類CD73序列檢索MS/MS資料來進行肽鑑別。前驅體及產物離子之質量公差分別為7 ppm及0.02 Da。

#### *HDX資料分析*

**【0723】** 使用HDX WorkBench軟體處理原始MS資料以用於對H/D交換MS資料之分析。使用氘化肽與其原生形式( $t_0$ )之間的平均質量差來計算氘含量。對於氘併入之計算，跨所抽取之離子層析圖峰組合既定肽之質譜，且計算加權平均m/z。原生肽(0分鐘)之質量變至加權平均質量的質量增加對應於氘併入之量。

#### *抗人類CD73 Fab之抗原決定基結合*

**【0724】** 當BA037-Fab結合於CD73時，藉由來自氘交換之保護來鑑別有助於抗原決定基之殘基。此段中之所有殘基係根據SEQ ID NO:99編號。當人類CD73結合於BA037-Fab時，一個由殘基144-170(IKAKGPLASQISGLYLPYKVLPVGDEV, SEQ ID NO:90)組成之區域

經歷強氬保護。因此，此區域對應於CD73上BA037之抗原決定基或其一部分。當人類CD73結合於BA037-Fab時，另一個由殘基195-213 (DEITALQPEVDKCLKTLNVN, SEQ ID NO:91)組成之區域亦經歷強氬保護。因此，此區域亦對應於CD73上BA037之抗原決定基或其一部分。兩個區域(SEQ ID NO:129之殘基144-170及195-213)亦可共同視為CD73上BA037之抗原決定基或其一部分。

### 6.5.2 藉由CD73之突變進行抗原決定基定位

【0725】 使用一系列CD73突變體進一步研究BA037及RA001與人類及小鼠CD73之結合，如表19及表20中所描述。基於人類與小鼠CD73序列之間的差異或基於人類CD73晶體結構之考慮因素(PDB參考案第4H2F號)選擇CD73殘基用於突變誘發。

【0726】 使用BIAcore<sup>®</sup> T200系統(GE Healthcare)，藉由SPR測定BA037及參考抗CD73抗體RA001對重組型CD73蛋白質之親和力。使用晶片固定之小鼠抗人類IgG (GE Healthcare，人類抗體捕捉套組，BR100839)，在CM5感測器晶片(GE Healthcare，CM5系列感測器晶片，29-1496-03)上捕捉BA037、RA001或同型對照物-TGFβ捕捉器融合蛋白質。特定言之，使用10 μl/min之流動速率捕捉在操作緩衝液(10 mM HEPES、150 mM NaCl及0.05%界面活性劑P20)中稀釋之抗體達到用於動力學分析之最佳捕捉量。將達到最佳捕捉量之抗體濃度固定至1.5 μg/ml。在此實例中使用之重組型CD73係內部產生。對於內部CD73及市售重組型CD73 (Sino Biological目錄號10904-H08H)，與人類野生型CD73之結合類似(資料未示出)。連續稀釋CD73且各突變體在2分鐘結合期及10分鐘解離期下，以50 μl/min之流動速率流經晶片表面。藉由3 M

MgCl<sub>2</sub>之一次90秒注射，在各循環之間再生感測器晶片。使用BIAcore® T200 Evaluation軟體v3.0 (GE Healthcare)，使用朗格繆爾1:1結合模型測定動力學參數。

【0727】 CD73突變對BA037及RA001之最大結合之影響展示於表19中。在60 nM下量測最大結合。Y161A展示BA037結合之部分損失，如四重人類至小鼠突變(Y158F、Y161S、P165S、D168G)。當相同的四個殘基突變成丙胺酸(Y158A、Y161A、P165A、D168A)時，損失額外的BA037結合。相比之下，RA001以類似量與所測試之所有CD73突變體結合。

【0728】 與先前觀測結果一致，未觀測到野生型小鼠CD73與BA037之顯著結合。然而，小鼠CD73中之殘基163、167及170突變成相應人類殘基(亦即，小鼠至人類突變S163Y、S167P、G170D)可引起BA037結合之恢復(如表19中所示)或結合親和力之部分恢復(如表20中所示)。此外，小鼠CD73中之殘基109、111、154、160、163、167、170、200、298及299突變成相應人類殘基(亦即，小鼠至人類突變I109A、G111R、H154S、F160Y、S163Y、S167P、G170D、S200T、D298E、K299R)可引起結合(如表19中所示)及結合親和力(如表20中所示)之恢復。RA001以與人類CD73類似之量結合於小鼠CD73。

表19. CD73突變對最大BA037及RA001結合之影響

CD73變異體	SEQ ID NO:	BA037	RA001
人類WT	99	+	+
Y158A	59	+	+
Y161A	60	+/-	+
T198A	61	+	+
K274A	62	+	+
S269A	132	+	+

第 339 頁(發明說明書)

Y158A、Y161A、P165A、D168A	133	-	+
Y158F、Y161S、P165S、D168G (人類至小鼠)	134	+/-	+
S152H、Y158F、Y161S (人類至小鼠)	135	+	+
P165S、D168G (人類至小鼠)	136	+	+
小鼠WT	102	-	+
I109A、G111R、H154S、F160Y、 S163Y、S167P、G170D、S200T、 D298E、K299R (小鼠至人類)	137	+	+
S163Y、S167P、G170D (小鼠至人類)	138	+	+

+：與人類野生型CD73之最大結合相比至少70%

+/-：與人類野生型CD73之最大結合相比小於70%且至少20%

-：與人類野生型CD73之最大結合相比小於20%

【0729】 前述CD73突變對BA037及RA001結合之 $K_A$  (結合親和力) 之影響展示於表20中。在此實驗中，結合於野生型人類CD73之BA037及RA001之 $K_A$ 值分別測定為 $7.35 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ 及 $3.21 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ 。

表20. CD73突變對BA037及RA001結合之 $K_A$ 之影響

CD73變異體	SEQ ID NO:	BA037	RA001
人類WT	99	+	+
Y158A	59	+/-	+
Y161A	60	-	+
T198A	61	+	+
K274A	62	+	+
S269A	132	+	+
Y158A、Y161A、P165A、D168A (人類至小鼠)	133	-	+

Y158F、Y161S、P165S、D168G (人類至小鼠)	134	-	+
S152H、Y158F、Y161S (人類至小鼠)	135	-	+
P165S、D168G (人類至小鼠)	136	-	+
小鼠WT	102	-	+
I109A、G111R、H154S、F160Y、S163Y、S167P、G170D、S200T、D298E、K299R (小鼠至人類)	137	+	+
S163Y、S167P、G170D (小鼠至人類)	138	+/-	+

+：與對人類野生型CD73之親和力相比，親和力低不超過4倍

+/-：與對人類野生型CD73之親和力相比，親和力低4至10倍

-：與對人類野生型CD73之親和力相比，親和力低至少10倍

**【0730】** 如表19及20中所示，殘基Y158、Y161、P165及/或D168中之一或多者之突變降低BA037對人類CD73之最大結合及親和力。BA037不對殘基T198、S269或K274之單一突變敏感。RA001之結合不受所測試之任何突變影響。此等結果表明BA037經由包含殘基Y158、Y161、P165及/或D168之一個抗原決定基(或多個抗原決定基)結合於人類CD73。此等結果亦表明BA037之抗原決定基與參考抗體RA001之抗原決定基不同。

\* \* \*

**【0731】** 本發明之範疇不受本文中所描述之特定實施例限制。實際上，根據先前描述及附圖，除所描述之修改之外，本發明之各種修改對熟習此項技術者而言將變得顯而易見。此類修改意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇內。



**【0732】** 本文中所引用之所有參考文獻(例如公開案或專利案或專利申請案)皆以全文引用之方式且出於所有目的併入本文中，其併入程度如同各個別參考文獻(例如公開案或專利案或專利申請案)具體且個別地指示為出於所有目的以全文引用之方式併入一般。

**【0733】** 其他實施例屬於以下申請範圍內。

## 【補充序列表】

<i10> 美商艾吉納斯公司(AGENUS INC.)

<120> 抗-CD73 抗體及其使用方法

<130> 610542: AGBW-125PC

<140> TW 108107937

<141> 2019-03-08

<150> 62/640,850

<151> 2018-03-09

<160> 158

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 1

Asn Tyr Trp Met His

1

5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 2

Ser Ser Trp Ile Asn

1

5

<210> 3

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 3

Thr Ile Tyr Pro Arg Asn Ser Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 4  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 4  
 Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

Asp

<210> 5  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 5  
 Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

Asp

<210> 6  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 6  
 Arg Ile Tyr Pro Arg Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

Asp

<210> 7  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 7  
 Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr  
 1 5

<210> 8  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 8  
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn  
 1 5 10

<210> 9  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 9  
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Ser Leu Asn  
 1 5 10

<210> 10  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 10  
 Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser  
 1 5

<210> 11  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 11  
 Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr  
 1 5

<210> 12  
 <211> 9

<212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 12  
 Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu Thr  
 1 5

<210> 13  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Ser或Asn

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Ser或Tyr

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Ile或Met

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Asn或His

<400> 13  
 Xaa Xaa Trp Xaa Xaa  
 1 5

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

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Arg或Thr

<220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)  
<223> Asn、Ala或Ser

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Gly或Ser

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Asn、Ala或Ser

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> Gly或Gln

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> Asp或Gly

<400> 14  
Xaa Ile Tyr Pro Arg Xaa Xaa Asp Thr Asn Tyr Xaa Xaa Lys Phe Lys  
1 5 10 15

Xaa

<210> 15  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Asn、Ala或Ser

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (12)..(12)  
<223> Asn、Ala或Ser

<400> 15  
Arg Ile Tyr Pro Arg Xaa Gly Asp Thr Asn Tyr Xaa Gly Lys Phe Lys  
1 5 10 15

Asp

<210> 16  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Asn或Ile

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Tyr或Ser

<400> 16  
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Xaa Xaa Leu Asn  
 1 5 10

<210> 17  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Leu或Trp

<400> 17  
 Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Xaa Thr  
 1 5

<210> 18  
 <211> 98  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠

<400> 18  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg

<210> 19  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Gln或焦麩胺酸

<400> 19  
 Xaa Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 20  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Gln或焦麩胺酸

<400> 20  
 Xaa Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15



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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 21  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 21  
 Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 22  
<211> 98  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 22  
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15

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

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg

<210> 23  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 23  
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15

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

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

```

          35              40              45
Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
 50                    55                    60
Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                    70                    75                    80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
           85                    90                    95
Ala Arg Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
           100                    105                    110
Val Thr Val Ser Ser
           115

```

<210> 24  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋= 人工序列之說明：合成多肽

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

```

<400> 24
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1                    5                    10                    15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
           20                    25                    30
Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
           35                    40                    45

```

```

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
 50                    55                    60
Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                    70                    75                    80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
           85                    90                    95
Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
           100                    105                    110

```

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 25  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 25  
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 26  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<220>  
<221> MOD\_RES

&lt;222&gt; (1)..(1)

&lt;223&gt; Glu或焦麩胺酸

&lt;400&gt; 26

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

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (1)..(1)

&lt;223&gt; Glu或焦麩胺酸

&lt;400&gt; 27

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 28  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 28  
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 29  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 29  
 Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 30  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 30  
 Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

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

<210> 31  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (24)..(24)  
 <223> Gly或Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (55)..(55)  
 <223> Asn、Ala或Ser

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (61)..(61)  
 <223> Asn、Ala或Ser

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (98)..(98)  
 <223> Arg或Ser



<400> 31  
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Xaa Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Xaa Gly Asp Thr Asn Tyr Xaa Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Xaa Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 32  
 <211> 95  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠

<400> 32  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro  
 85 90 95

<210> 33  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠

&lt;400&gt; 33

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln  
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp  
 85 90 95

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

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 小腸

&lt;400&gt; 34

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln  
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp  
 85 90 95

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

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 小鼠

&lt;400&gt; 35

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln  
 65 70 75 80

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

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

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 96

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;400&gt; 36

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

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

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

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

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

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

&lt;210&gt; 37

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

&lt;400&gt; 37

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

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

&lt;400&gt; 38

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 39  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<400> 39  
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 40  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<400> 40  
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 41  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (31)..(31)  
<223> Asn或Ile

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (32)..(32)  
<223> Tyr或Ser

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (71)..(71)  
<223> Phe或Tyr

<400> 41  
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 42  
<211> i07  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(32)  
<223> 此區域可涵蓋「Asn Tyr」或「Ile Ser」

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (71)..(71)  
<223> Phe或Tyr

<400> 42  
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 43  
<211> 330  
<212> PRT  
<213> 小鼠

<400> 43  
Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr  
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu  
 50 55 60  
 Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile  
 65 70 75 80  
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys  
 85 90 95  
 Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys  
 100 105 110  
 Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
 115 120 125  
 Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys  
 130 135 140  
 Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp  
 145 150 155 160  
 Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg  
 165 170 175  
 Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln  
 180 185 190  
 His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn  
 195 200 205  
 Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly  
 210 215 220  
 Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu  
 225 230 235 240  
 Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met  
 245 250 255  
 Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu  
 260 265 270  
 Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe  
 275 280 285  
 Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn  
 290 295 300



Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr  
305 310 315 320

Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
325 330

<210> 44  
<211> 329  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<400> 44  
Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr  
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser  
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu  
50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile  
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys  
85 90 95

Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys  
100 105 110

Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
115 120 125

Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys  
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp  
145 150 155 160

Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg  
165 170 175

Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln  
180 185 190

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn  
 195 200 205  
 Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly  
 210 215 220  
 Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Glu Glu Glu  
 225 230 235 240  
 Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met  
 245 250 255  
 Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu  
 260 265 270  
 Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe  
 275 280 285  
 Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn  
 290 295 300  
 Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr  
 305 310 315 320  
 Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly  
 325

<210> 45  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 45  
 Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr  
 20 25 30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu  
 50 55 60  
 Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile  
 65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys  
 85 90 95  
 Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys  
 100 105 110  
 Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
 115 120 125  
 Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys  
 130 135 140  
 Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp  
 145 150 155 160  
 Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg  
 165 170 175  
 Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln  
 180 185 190  
 His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn  
 195 200 205  
 Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly  
 210 215 220  
 Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu  
 225 230 235 240  
 Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met  
 245 250 255  
 Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu  
 260 265 270  
 Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe  
 275 280 285  
 Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn  
 290 295 300  
 Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr  
 305 310 315 320  
 Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
 325 330

&lt;210&gt; 46

<211> 329  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 46  
 Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr  
 20 25 30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu  
 50 55 60  
 Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile  
 65 70 75 80  
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys  
 85 90 95  
 Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys  
 100 105 110  
 Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
 115 120 125  
 Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys  
 130 135 140  
 Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp  
 145 150 155 160  
 Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg  
 165 170 175  
 Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln  
 180 185 190  
 His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn  
 195 200 205  
 Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly  
 210 215 220  
 Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu

225                                    230                                    235                                    240  
 Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met  
    245                                    250                                    255  
 Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu  
    260                                    265                                    270  
 Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe  
    275                                    280                                    285  
 Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn  
    290                                    295                                    300  
 Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr  
 305                                    310                                    315                                    320  
 Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly  
    325  
  
 <210> 47  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
  
 <400> 47  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 1                                    5                                    10                                    15  
  
 Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr  
 65                                    70                                    75                                    80  
  
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
    85                                    90                                    95  
  
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
    100                                    105                                    110  
  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
    115                                    120                                    125  
  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
    130                                    135                                    140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165 170 175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195 200 205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210 215 220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu  
 225 230 235 240  
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245 250 255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260 265 270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 275 280 285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 290 295 300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305 310 315 320  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325 330

<210> 48  
 <211> 329  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 48  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr  
           65                                  70                                  75                                  80  
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
                                   85                                  90                                  95  
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
                                   100                                  105                                  110  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
                                   115                                  120                                  125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
           130                                  135                                  140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
           145                                  150                                  155                                  160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
                                   165                                  170                                  175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
                                   180                                  185                                  190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
                                   195                                  200                                  205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
           210                                  215                                  220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu  
           225                                  230                                  235                                  240  
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
                                   245                                  250                                  255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
                                   260                                  265                                  270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
                                   275                                  280                                  285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
325

<210> 49  
<211> 330  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<400> 49  
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr  
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
100 105 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu



180 185 190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195 200 205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210 215 220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu  
 225 230 235 240  
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245 250 255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260 265 270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 275 280 285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 290 295 300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305 310 315 320  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325 330

<210> 50  
 <211> 329  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 50  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr

65			70				75				80				
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85						90					95	
Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
			100					105					110		
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
		115					120					125			
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	130					135					140				
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145					150					155					160
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
				165					170					175	
Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			180					185					190		
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
		195					200					205			
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	210					215					220				
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
225					230					235					240
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
				245					250					255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
			260					265					270		
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
		275					280					285			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290					295					300				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310					315					320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly							
				325											

<210> 51  
 <211> 326  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 51

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

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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn  
 165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp  
 180 185 190

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

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255  
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 260 265 270  
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 275 280 285  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 290 295 300  
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 305 310 315 320  
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325

<210> 52  
 <211> 325  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 52  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15  
 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95  
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110  
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 115 120 125  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130                                    135                                    140  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 145                                    150                                    155                                    160  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn  
    165                                    170                                    175  
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp  
    180                                    185                                    190  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
    195                                    200                                    205  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
    210                                    215                                    220  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 225                                    230                                    235  
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
    245                                    250                                    255  
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
    260                                    265                                    270  
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
    275                                    280                                    285  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
    290                                    295                                    300  
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 305                                    310                                    315                                    320  
 Ser Leu Ser Pro Gly  
    325

<210> 53  
 <211> 326  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 53  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1                                    5                                    10                                    15

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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95  
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110  
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 115 120 125  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 130 135 140  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 145 150 155 160  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
 165 170 175  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 180 185 190  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 195 200 205  
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 210 215 220  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 225 230 235 240  
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 245 250 255  
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 260 265 270  
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
325

<210> 54  
<211> 325  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<400> 54  
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
1 5 10 15

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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr  
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly  
 325

<210> 55  
 <211> 326  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 55  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15

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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95  
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110  
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 115 120 125  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 130 135 140  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 145 150 155 160  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala  
 165 170 175  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 180 185 190  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 195 200 205  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 210 215 220  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 225 230 235 240  
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 245 250 255  
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 260 265 270  
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 275 280 285  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 290 295 300  
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 305 310 315 320  
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325

<210> 56  
 <211> 325  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 56  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15  
 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95  
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110  
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 115 120 125  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 130 135 140  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 145 150 155 160  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala  
 165 170 175  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 180 185 190  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 195 200 205  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly  
325

<210> 57  
<211> 327  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 57  
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
1 5 10 15

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  
 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> 58  
 <211> 326  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

&lt;400&gt; 58

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
1 5 10 15Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
20 25 30Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
35 40 45Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
50 55 60Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
65 70 75 80Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85 90 95Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
100 105 110Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
115 120 125Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
130 135 140Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
145 150 155 160Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
165 170 175Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
180 185 190Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
195 200 205Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
210 215 220Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys  
225 230 235 240Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
245 250 255Ile 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  
325

<210> 59  
<211> 553  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> /註釋="人工序列之說明：合成多肽"

<400> 59  
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu  
1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met  
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala  
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr  
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn  
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn  
85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro  
100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile  
115 120 125

Ser Gly Leu Ala Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val  
130 135 140

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

Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro  
 165 170 175  
 Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu  
 180 185 190  
 Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg  
 195 200 205  
 Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr  
 210 215 220  
 Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile  
 225 230 235 240  
 Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala  
 245 250 255  
 Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly  
 260 265 270  
 Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile  
 275 280 285  
 Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys  
 290 295 300  
 Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn  
 325 330 335  
 Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu  
 340 345 350  
 Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile  
 355 360 365  
 Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn  
 370 375 380  
 Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr  
 405 410 415  
 Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val

420 425 430  
 Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val  
 435 440 445  
 Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp  
 450 455 460  
 Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp  
 465 470 475 480  
 Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp  
 485 490 495  
 Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile  
 500 505 510  
 Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly  
 515 520 525  
 Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly  
 530 535 540  
 Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg  
 545 550  
 <210> 60  
 <211> 553  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> source  
 <223> /註釋="人工序列之說明：合成多肽"  
 <400> 60  
 Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu  
 1 5 10 15  
 Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met  
 20 25 30  
 Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala  
 35 40 45  
 Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr  
 50 55 60  
 Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn  
 65 70 75 80  
 Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn



				85						90						95	
Gly	Val	Glu	Gly	Leu	Ile	Glu	Pro	Leu	Leu	Lys	Glu	Ala	Lys	Phe	Pro		
			100					105					110				
Ile	Leu	Ser	Ala	Asn	Ile	Lys	Ala	Lys	Gly	Pro	Leu	Ala	Ser	Gln	Ile		
		115					120					125					
Ser	Gly	Leu	Tyr	Leu	Pro	Ala	Lys	Val	Leu	Pro	Val	Gly	Asp	Glu	Val		
	130					135					140						
Val	Gly	Ile	Val	Gly	Tyr	Thr	Ser	Lys	Glu	Thr	Pro	Phe	Leu	Ser	Asn		
	145				150					155					160		
Pro	Gly	Thr	Asn	Leu	Val	Phe	Glu	Asp	Glu	Ile	Thr	Ala	Leu	Gln	Pro		
			165						170					175			
Glu	Val	Asp	Lys	Leu	Lys	Thr	Leu	Asn	Val	Asn	Lys	Ile	Ile	Ala	Leu		
			180					185					190				
Gly	His	Ser	Gly	Phe	Glu	Met	Asp	Lys	Leu	Ile	Ala	Gln	Lys	Val	Arg		
		195					200					205					
Gly	Val	Asp	Val	Val	Val	Gly	Gly	His	Ser	Asn	Thr	Phe	Leu	Tyr	Thr		
	210					215					220						
Gly	Asn	Pro	Pro	Ser	Lys	Glu	Val	Pro	Ala	Gly	Lys	Tyr	Pro	Phe	Ile		
	225				230					235					240		
Val	Thr	Ser	Asp	Asp	Gly	Arg	Lys	Val	Pro	Val	Val	Gln	Ala	Tyr	Ala		
				245					250					255			
Phe	Gly	Lys	Tyr	Leu	Gly	Tyr	Leu	Lys	Ile	Glu	Phe	Asp	Glu	Arg	Gly		
			260					265					270				
Asn	Val	Ile	Ser	Ser	His	Gly	Asn	Pro	Ile	Leu	Leu	Asn	Ser	Ser	Ile		
		275					280					285					
Pro	Glu	Asp	Pro	Ser	Ile	Lys	Ala	Asp	Ile	Asn	Lys	Trp	Arg	Ile	Lys		
	290					295					300						
Leu	Asp	Asn	Tyr	Ser	Thr	Gln	Glu	Leu	Gly	Lys	Thr	Ile	Val	Tyr	Leu		
	305				310					315					320		
Asp	Gly	Ser	Ser	Gln	Ser	Cys	Arg	Phe	Arg	Glu	Cys	Asn	Met	Gly	Asn		
				325					330					335			
Leu	Ile	Cys	Asp	Ala	Met	Ile	Asn	Asn	Asn	Leu	Arg	His	Thr	Asp	Glu		
			340					345					350				

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile  
 355 360 365

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

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu  
 385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr  
 405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val  
 420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val  
 435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp  
 450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp  
 465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp  
 485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile  
 500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly  
 515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly  
 530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg  
 545 550

<210> 61  
 <211> 553  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 61  
 Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu  
 1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met  
 20 25 30  
 Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala  
 35 40 45  
 Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr  
 50 55 60  
 Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn  
 65 70 75 80  
 Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn  
 85 90 95  
 Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro  
 100 105 110  
 Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile  
 115 120 125  
 Ser Gly Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val  
 130 135 140  
 Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Ala Ala Leu Gln Pro  
 165 170 175  
 Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu  
 180 185 190  
 Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg  
 195 200 205  
 Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr  
 210 215 220  
 Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile  
 225 230 235 240  
 Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala  
 245 250 255  
 Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly  
 260 265 270  
 Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile  
 275 280 285

Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys  
 290 295 300  
 Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn  
 325 330 335  
 Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu  
 340 345 350  
 Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile  
 355 360 365  
 Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn  
 370 375 380  
 Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr  
 405 410 415  
 Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val  
 420 425 430  
 Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val  
 435 440 445  
 Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp  
 450 455 460  
 Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp  
 465 470 475 480  
 Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp  
 485 490 495  
 Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile  
 500 505 510  
 Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly  
 515 520 525  
 Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly  
 530 535 540  
 Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg  
 545 550

<210> 62  
 <211> 553  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 62  
 Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu  
 1 5 10 15  
 Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met  
 20 25 30  
 Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala  
 35 40 45  
 Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr  
 50 55 60  
 Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn  
 65 70 75 80  
 Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn  
 85 90 95  
 Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro  
 100 105 110  
 Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile  
 115 120 125  
 Ser Gly Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val  
 130 135 140  
 Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro  
 165 170 175  
 Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu  
 180 185 190  
 Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg  
 195 200 205  
 Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr  
 210 215 220

Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile  
 225 230 235 240  
 Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Ala Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala  
 245 250 255  
 Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly  
 260 265 270  
 Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile  
 275 280 285  
 Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys  
 290 295 300  
 Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn  
 325 330 335  
 Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu  
 340 345 350  
 Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile  
 355 360 365  
 Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn  
 370 375 380  
 Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr  
 405 410 415  
 Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val  
 420 425 430  
 Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val  
 435 440 445  
 Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp  
 450 455 460  
 Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp  
 465 470 475 480  
 Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp

```

                485                490                495
Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile
           500                505                510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
           515                520                525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly
           530                535                540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
545                550

<210> 63
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 63
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1                5                10                15

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

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

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

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

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

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

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

```

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp  
 180 185 190  
 Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr  
 195 200 205  
 Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser  
 245 250 255  
 Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp  
 260 265 270  
 Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln  
 275 280 285  
 Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met  
 355 360 365  
 Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn  
 370 375 380  
 Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400



Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn  
 405 410 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu  
 420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 64  
 <211> 446  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1).(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 64  
 Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys  
 130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170  
 Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp  
 180 185 190  
 Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr  
 195 200 205  
 Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser  
 245 250 255  
 Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp  
 260 265 270  
 Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln  
 275 280 285  
 Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met  
 355 360 365  
 Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn  
 370 375 380  
 Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn  
 405 410 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu  
 420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly  
 435 440 445

<210> 65  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Gln或焦麩胺酸

<400> 65  
 Xaa Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser



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

<210> 66  
 <211> 446  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Gln或焦麩胺酸

<400> 66  
 Xaa Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440 445

<210> 67

<211> 447  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1).(1)  
 <223> Gln或焦麩胺酸

<400> 67  
 Xaa Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 68

<211> 446

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>



<221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Gln或焦麩胺酸

<400> 68  
 Xaa Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440 445

<210> 69

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸  
 <400> 69  
 Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 70  
 <211> 446  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 70  
 Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 71  
 <211> 443  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 71  
 Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn  
 180 185 190  
 Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro  
 210 215 220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 225 230 235 240  
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 245 250 255  
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn  
 260 265 270  
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 290 295 300  
 Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 305 310 315 320  
 Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
 325 330 335  
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu  
 340 345 350  
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 355 360 365  
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 370 375 380  
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 385 390 395 400  
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 405 410 415  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 420 425 430  
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440

<210> 72  
 <211> 442  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 72  
 Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

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

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile



35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn  
 180 185 190  
 Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro  
 210 215 220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 225 230 235 240  
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 245 250 255  
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn  
 260 265 270  
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 275 280 285  
 Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 290 295 300

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

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

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

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

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
385 390 395 400

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
435 440

<210> 73  
<211> 443  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多狀」

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 73  
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

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

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

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

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn  
 180 185 190  
 Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro  
 210 215 220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 225 230 235 240  
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 245 250 255  
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn  
 260 265 270  
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 275 280 285  
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 290 295 300  
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 305 310 315 320  
 Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335  
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu  
 340 345 350  
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 355 360 365  
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 370 375 380  
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 385 390 395 400  
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 405 410 415  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 420 425 430  
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440  
  
 <210> 74  
 <211> 442  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸  
  
 <400> 74  
 Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn  
 180 185 190  
 Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro  
 210 215 220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 225 230 235 240  
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 245 250 255  
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn  
 260 265 270  
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 275 280 285  
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 290 295 300  
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 305 310 315 320  
 Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
 325 330 335  
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu  
 340 345 350

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

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
385 390 395 400

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
435 440

<210> 75  
<211> 443  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 75  
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
145 150 155 160

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

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn  
180 185 190

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

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro  
210 215 220

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

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

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn  
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
290 295 300

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

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
325 330 335

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

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

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
385 390 395 400

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440

<210> 76  
<211> 442  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 76  
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu



115                              120                              125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
   130                              135                              140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
   145                              150                              155                              160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
                             165                              170                              175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn  
                             180                              185                              190  
 Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
                             195                              200                              205  
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro  
   210                              215                              220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
   225                              230                              235                              240  
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
                             245                              250                              255  
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn  
                             260                              265                              270  
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
                             275                              280                              285  
 Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
   290                              295                              300  
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
   305                              310                              315  
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
                             325                              330                              335  
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu  
                             340                              345                              350  
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
                             355                              360                              365  
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
   370                              375                              380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
385 390 395 400

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
435 440

<210> 77  
<211> 447  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 77  
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

```

          405                410                415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
          420                425                430

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

<210> 78
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋="人工序列之說明：合成多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 78
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
i           5           10           15

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
          85           90           95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
          130          135          140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145          150          155          160

```

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430

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

<210> 79  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 79  
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160

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

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

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

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 80  
 <211> 446  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 80  
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn





<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 81  
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

&lt;210&gt; 82

&lt;211&gt; 446

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸  
 <400> 82  
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
                                 245                                250                                255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
                                 260                                265                                270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
                                 275                                280                                285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
                                 290                                295                                300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
                                 305                                310                                315                                320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
                                 325                                330                                335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
                                 340                                345                                350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
                                 355                                360                                365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
                                 370                                375                                380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
                                 385                                390                                395                                400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
                                 405                                410                                415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
                                 420                                425                                430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
                                 435                                440                                445

<210> 83  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)

&lt;223&gt; Glu或焦麩胺酸

&lt;400&gt; 83

Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
20 25 30Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe  
50 55 60Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95Ala Arg Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
115 120 125Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
130 135 140Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
145 150 155 160Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
165 170 175Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
180 185 190Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
195 200 205Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
210 215 220Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
225 230 235 240Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 84  
 <211> 446  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 84  
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys



```

                275                280                285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290                295                300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305                310                315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                330                335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
                340                345                350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
                355                360                365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
                370                375                380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385                390                395                400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                410                415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
                420                425                430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                435                440                445

<210> 85
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 85
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1                5                10                15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
                20                25                30

```

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
145 150 155 160

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

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

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

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 86

<211> 446

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1).(1)

<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 86

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

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

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

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 87  
<211> 447  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 87  
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15

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

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

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

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Trp Ser Ser<sub>85</sub> Leu Lys Ala Ser Asp<sub>90</sub> Thr Ala Met Tyr Tyr<sub>95</sub> Cys  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp<sub>105</sub> Tyr Trp Gly Gln Gly<sub>110</sub> Thr Leu  
 Val Thr Val<sub>115</sub> Ser Ser Ala Ser Thr<sub>120</sub> Lys Gly Pro Ser Val<sub>125</sub> Phe Pro Leu  
 Ala Pro Ser<sub>130</sub> Ser Ser Lys Ser Thr<sub>135</sub> Ser Gly Gly Thr Ala<sub>140</sub> Ala Leu Gly Cys  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe<sub>150</sub> Pro Glu Pro Val Thr<sub>155</sub> Val Ser Trp Asn Ser<sub>160</sub>  
 Gly Ala Leu Thr Ser<sub>165</sub> Gly Val His Thr Phe<sub>170</sub> Pro Ala Val Leu Gln Ser<sub>175</sub>  
 Ser Gly Leu Tyr<sub>180</sub> Ser Leu Ser Ser Val<sub>185</sub> Val Thr Val Pro Ser<sub>190</sub> Ser Ser  
 Leu Gly Thr<sub>195</sub> Gln Thr Tyr Ile Cys<sub>200</sub> Asn Val Asn His Lys<sub>205</sub> Pro Ser Asn  
 Thr Lys<sub>210</sub> Val Asp Lys Arg Val<sub>215</sub> Glu Pro Lys Ser Cys<sub>220</sub> Asp Lys Thr His  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro<sub>230</sub> Ala Pro Glu Leu Leu<sub>235</sub> Gly Gly Pro Ser Val<sub>240</sub>  
 Phe Leu Phe Pro Pro<sub>245</sub> Lys Pro Lys Asp Thr<sub>250</sub> Leu Met Ile Ser Arg<sub>255</sub> Thr  
 Pro Glu Val Thr<sub>260</sub> Cys Val Val Val Asp<sub>265</sub> Val Ser His Glu Asp<sub>270</sub> Pro Glu  
 Val Lys Phe<sub>275</sub> Asn Trp Tyr Val Asp<sub>280</sub> Gly Val Glu Val His<sub>285</sub> Asn Ala Lys  
 Thr Lys<sub>290</sub> Pro Arg Glu Glu Gln<sub>295</sub> Tyr Ala Ser Thr Tyr<sub>300</sub> Arg Val Val Ser  
 Val Leu Thr Val Leu His<sub>310</sub> Gln Asp Trp Leu Asn<sub>315</sub> Gly Lys Glu Tyr Lys<sub>320</sub>  
 Cys Lys Val Ser Asn<sub>325</sub> Lys Ala Leu Pro Ala<sub>330</sub> Pro Ile Glu Lys Thr<sub>335</sub> Ile

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

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

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

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

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

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

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

<210> 88  
 <211> 446  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 88  
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
145 150 155 160

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

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

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

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu



355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 89  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠

<400> 89  
 Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu  
 1 5 10 15

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe  
 20 25 30

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg  
 35 40 45

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 50 55 60

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu  
 65 70 75 80

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser  
 85 90 95

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
 100 105

<210> 90  
 <211> 27  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 90  
 Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu  
 1 5 10 15

Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val  
 20 25

<210> 91  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 91  
 Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu  
 1 5 10 15

Asn Val Asn

<210> 92  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠

<400> 92  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln  
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala  
 100 105 110

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

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile

130                      135                      140  
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu  
 145                      150                      155                      160  
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser  
                     165                      170                      175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr  
                     180                      185                      190  
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser  
                     195                      200                      205  
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
                     210

<210> 93  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 93  
 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  
                     85                      90                      95  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                     100                      105

<210> 94  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

&lt;400&gt; 94

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln  
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp  
 85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

&lt;210&gt; 95

&lt;211&gt; 214

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 95  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 96  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 96  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 97  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

&lt;400&gt; 97

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

&lt;210&gt; 98

&lt;211&gt; 214

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

&lt;400&gt; 98

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

&lt;210&gt; 99

&lt;211&gt; 574

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;400&gt; 99

Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu  
 1 5 10 15



Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu  
                   20                                  25                                  30

His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser  
           35                                  40                                  45

Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu  
       50                                  55                                  60

Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu  
   65                                  70                                  75                                  80

Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr  
                   85                                  90                                  95

Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala  
                   100                                  105                                  110

Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile  
           115                                  120                                  125

Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile  
       130                                  135                                  140

Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro  
   145                                  150                                  155                                  160

Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr  
                   165                                  170                                  175

Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val  
           180                                  185                                  190

Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys  
           195                                  200                                  205

Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu  
       210                                  215                                  220

Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val  
   225                                  230                                  235                                  240

Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys  
                   245                                  250                                  255

Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly  
           260                                  265                                  270

Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly  
       275                                  280                                  285

Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His  
 290 295 300

Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile  
 305 310 315 320

Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr  
 325 330 335

Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser  
 340 345 350

Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met  
 355 360 365

Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val  
 370 375 380

Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu  
 385 390 395 400

Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro  
 405 410 415

Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr Leu Lys  
 420 425 430

Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu  
 435 440 445

Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys  
 450 455 460

Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg  
 465 470 475 480

Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile  
 485 490 495

Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys  
 500 505 510

Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val  
 515 520 525

Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly  
 530 535 540

Arg Ile Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu  
 545 550 555 560

Ile Phe Leu Ser Leu Trp Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln  
565 570

<210> 100  
<211> 524  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 100  
Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu  
1 5 10 15

Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu  
20 25 30

His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser  
35 40 45

Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu  
50 55 60

Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Gly Pro Asn Val Leu Leu  
65 70 75 80

Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr  
85 90 95

Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala  
100 105 110

Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile  
115 120 125

Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile  
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro  
145 150 155 160

Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr  
165 170 175

Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val  
180 185 190

Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys  
195 200 205

Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu  
210 215 220

Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val  
 225 230 235 240  
 Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys  
 245 250 255  
 Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly  
 260 265 270  
 Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly  
 275 280 285  
 Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His  
 290 295 300  
 Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile  
 305 310 315 320  
 Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr  
 325 330 335  
 Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser  
 340 345 350  
 Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met  
 355 360 365  
 Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val  
 370 375 380  
 Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu  
 385 390 395 400  
 Arg Asn Asn Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly  
 405 410 415  
 Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro  
 420 425 430  
 Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro  
 435 440 445  
 Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu  
 450 455 460  
 Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr  
 465 470 475 480  
 Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile  
 485 490 495

Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu Ile Phe  
500 505 510

Leu Ser Leu Trp Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln  
515 520

<210> 101  
<211> 574  
<212> PRT  
<213> 恆河猴

<400> 101  
Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Val  
1 5 10 15

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

His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser  
35 40 45

Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu  
50 55 60

Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu  
65 70 75 80

Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr  
85 90 95

Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala  
100 105 110

Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile  
115 120 125

Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile  
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro  
145 150 155 160

Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr  
165 170 175

Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val  
180 185 190

Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys  
195 200 205

Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu  
 210 215 220  
 Thr Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val  
 225 230 235 240  
 Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys  
 245 250 255  
 Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly  
 260 265 270  
 Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly  
 275 280 285  
 Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His  
 290 295 300  
 Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile  
 305 310 315 320  
 Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr  
 325 330 335  
 Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser  
 340 345 350  
 Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met  
 355 360 365  
 Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Ala Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val  
 370 375 380  
 Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu  
 385 390 395 400  
 Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro  
 405 410 415  
 Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr Leu Lys  
 420 425 430  
 Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu  
 435 440 445  
 Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys  
 450 455 460  
 Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg  
 465 470 475 480

Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Ile Tyr Lys Val Ile  
485 490 495

Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys  
500 505 510

Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val  
515 520 525

Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly  
530 535 540

Arg Ile Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu  
545 550 555 560

Ile Phe Leu Ser Phe Cys Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln  
565 570

<210> 102

<211> 576

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 102

Met Arg Pro Ala Ala Ala Lys Val Pro Lys Trp Leu Leu Leu Ala Leu  
1 5 10 15

Ser Ala Leu Leu Pro Gln Trp Pro Ala Ala Ser Ala Trp Glu Leu Thr  
20 25 30

Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Asp  
35 40 45

Asp Ser Thr Lys Cys Leu Asn Ala Ser Leu Cys Val Gly Gly Val Ala  
50 55 60

Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Lys Glu Glu Pro Asn Val  
65 70 75 80

Leu Phe Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr  
85 90 95

Val Tyr Lys Gly Leu Glu Val Ala His Phe Met Asn Ile Leu Gly Tyr  
100 105 110

Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly  
115 120 125

Leu Ile Asp Pro Leu Leu Arg Asn Val Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala  
130 135 140

Asn Ile Lys Ala Arg Gly Pro Leu Ala His Gln Ile Ser Gly Leu Phe  
 145 150 155 160  
 Leu Pro Ser Lys Val Leu Ser Val Gly Gly Glu Val Val Gly Ile Val  
 165 170 175  
 Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn  
 180 185 190  
 Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Ser Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys  
 195 200 205  
 Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly  
 210 215 220  
 Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Ile  
 225 230 235 240  
 Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro  
 245 250 255  
 Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ala Asp  
 260 265 270  
 Asp Gly Arg Gln Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr  
 275 280 285  
 Leu Gly Tyr Leu Lys Val Glu Phe Asp Asp Lys Gly Asn Val Ile Thr  
 290 295 300  
 Ser Tyr Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Ala  
 305 310 315 320  
 Thr Ile Lys Ala Asp Ile Asn Gln Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr  
 325 330 335  
 Ser Thr Gln Glu Leu Gly Arg Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Thr  
 340 345 350  
 Gln Thr Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp  
 355 360 365  
 Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Pro Asp Glu Met Phe Trp Asn  
 370 375 380  
 His Val Ser Met Cys Ile Val Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile  
 385 390 395 400  
 Asp Glu Lys Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val  
 405 410 415



Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr  
 420 425 430

Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr  
 435 440 445

Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Ile Asn  
 450 455 460

Arg Lys Pro Trp Asn Arg Val Val Gln Leu Glu Val Leu Cys Thr Lys  
 465 470 475 480

Cys Arg Val Pro Ile Tyr Glu Pro Leu Glu Met Asp Lys Val Tyr Lys  
 485 490 495

Val Thr Leu Pro Ser Tyr Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met  
 500 505 510

Ile Lys Asp Glu Leu Leu Lys His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Ser  
 515 520 525

Val Val Ser Glu Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Val Tyr Pro Ala Val  
 530 535 540

Glu Gly Arg Ile Lys Phe Ser Ala Ala Ser His Tyr Gln Gly Ser Phe  
 545 550 555 560

Pro Leu Val Ile Leu Ser Phe Trp Ala Met Ile Leu Ile Leu Tyr Gln  
 565 570 575

<210> 103  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 103  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly  
 20

<210> 104  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>

<221> source  
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 104  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10

<210> 105  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 105  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10 15

<210> 106  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 106  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5

<210> 107  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 107  
 Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe  
 1 5 10

<210> 108  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 108  
 Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala  
 1 5 10

<210> 109  
 <211> 161  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 109  
 Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala Gln Lys  
 1 5 10 15  
 Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro Leu Arg  
 20 25 30  
 His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys  
 35 40 45  
 Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp  
 50 55 60  
 Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu  
 65 70 75 80  
 Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn  
 85 90 95  
 Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp  
 100 105 110  
 Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys  
 115 120 125  
 Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu  
 130 135 140  
 Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro  
 145 150 155 160

Asp

<210> 110  
 <211> 169  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 110  
 Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala Gln  
 1 5 10 15  
 Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro Leu  
 20 25 30  
 Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val  
 35 40 45  
 Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys  
 50 55 60  
 Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys  
 65 70 75 80  
 Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu  
 85 90 95  
 Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His  
 100 105 110  
 Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu  
 115 120 125  
 Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp  
 130 135 140  
 Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Pro Asp Leu Leu Leu Val Ile Phe Gln  
 165

<210> 111  
 <211> 136  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 111  
 Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr  
 1 5 10 15  
 Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp  
 20 25 30  
 Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys  
 35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val  
50 55 60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp  
65 70 75 80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro  
85 90 95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met  
100 105 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu  
115 120 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp  
130 135

<210> 112  
<211> 144  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<400> 112  
Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val  
1 5 10 15

Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys  
20 25 30

Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn  
35 40 45

Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala  
50 55 60

Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His  
65 70 75 80

Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser  
85 90 95

Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe  
100 105 110

Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser  
115 120 125

Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu Leu Leu Val Ile Phe Gln  
 130 135 140

<210> 113  
 <211> 597  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 113  
 Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys  
 130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser  
 145 150 155 160

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

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp  
 180 185 190

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

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser  
 245 250 255  
 Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp  
 260 265 270  
 Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln  
 275 280 285  
 Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met  
 355 360 365  
 Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn  
 370 375 380  
 Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn  
 405 410 415  
 Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu  
 420 425 430  
 His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly  
 435 440 445  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro  
 450 455 460  
 His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn

465                      470                      475                      480  
 Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe  
                                  485                                   490                                   495  
 Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr  
                                  500                                   505                                   510  
 Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys  
                                  515                                   520                                   525  
 Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu  
                                  530                                   535                                   540  
 Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile  
                                  545                                   550                                   555                                   560  
 Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys  
                                  565                                   570  
 Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn  
                                  580                                   585                                   590  
 Thr Ser Asn Pro Asp  
                                  595

<210> 114  
 <211> 603  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 114  
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                                   5                                   10                                   15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
                                  20                                   25                                   30  
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                                  35                                   40                                   45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe  
                                  50                                   55                                   60



Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly  
 435 440 445  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 450 455 460  
 Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met  
 465 470 475 480  
 Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys  
 485 490 495  
 Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met  
 500 505 510  
 Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys  
 515 520 525  
 Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val  
 530 535 540  
 Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala  
 545 550 555 560  
 Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr  
 565 570 575  
 Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile  
 580 585 590  
 Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp

595

600

<210> 115  
 <211> 603  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 115  
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly  
 435 440 445  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 450 455 460

Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met  
465 470 475 480

Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys  
485 490 495

Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met  
500 505 510

Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys  
515 520 525

Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val  
530 535 540

Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala  
545 550 555 560

Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr  
565 570 575

Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile  
580 585 590

Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp  
595 600

<210> 116  
<211> 588  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 116  
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15

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

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

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly  
 435 440 445  
 Gly Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp  
 450 455 460  
 Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys  
 465 470 475 480  
 Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys  
 485 490 495  
 Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val  
 500 505 510  
 Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr  
 515 520 525  
 Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp  
 530 535 540  
 Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu  
 545 550 555 560  
 Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile  
 565 570 575  
 Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp  
 580 585

<210> 117  
 <211> 588  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 117  
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160

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

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



Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly  
 435 440 445  
 Gly Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp  
 450 455 460

Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys  
465 470 475 480

Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys  
485 490 495

Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val  
500 505 510

Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr  
515 520 525

Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp  
530 535 540

Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu  
545 550 555 560

Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile  
565 570 575

Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp  
580 585

<210> 118  
<211> 594  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 118  
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15

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

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

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

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr



Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Glu  
 435 440 445  
 Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Ile Pro Pro His Val Gln  
 450 455 460  
 Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val  
 465 470 475 480  
 Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys  
 485 490 495  
 Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys  
 500 505 510  
 Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu  
 515 520 525  
 Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His  
 530 535 540  
 Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu  
 545 550 555 560  
 Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp  
 565 570 575  
 Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn  
 580 585 590  
 Pro Asp

<210> 119  
 <211> 594  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 119  
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205  
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
210 215 220  
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
225 230 235 240  
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
245 250 255  
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
260 265 270  
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
275 280 285  
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
290 295 300  
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
305 310 315 320  
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
325 330 335  
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
340 345 350  
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
355 360 365  
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
370 375 380  
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
385 390 395 400  
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
405 410 415  
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
420 425 430  
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Glu  
435 440 445  
Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Ile Pro Pro His Val Gln  
450 455 460

Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val  
465 470 475 480

Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys  
485 490 495

Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys  
500 505 510

Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu  
515 520 525

Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His  
530 535 540

Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu  
545 550 555 560

Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp  
565 570 575

Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn  
580 585 590

Pro Asp

<210> 120  
<211> 594  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 120  
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15

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

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

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

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile





Pro Asp

<210> 121  
 <211> 594  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 121  
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160

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

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

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

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe Ile Pro Pro His Val Gln

450                      455                      460  
 Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val  
 465                                      470                                      475                                      480  
 Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys  
                                     485                                      490                                      495  
 Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys  
                                     500                                      505                                      510  
 Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu  
                                     515                                      520                                      525  
 Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His  
                                     530                                      535                                      540  
 Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu  
 545                                      550                                      555  
 Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp  
                                     565                                      570                                      575  
 Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn  
                                     580                                      585                                      590  
  
 Pro Asp  
  
 <210> 122  
 <211> 100  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
  
 <400> 122  
 Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu  
 1                                      5                                      10                                      15  
  
 Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val  
                                     20                                      25                                      30  
  
 Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr  
                                     35                                      40                                      45  
  
 Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe  
                                     50                                      55                                      60  
  
 Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu  
 65                                      70                                      75                                      80  
  
 Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg  
                                     85                                      90                                      95

Gln Thr Asn Thr  
100

<210> 123  
<211> 556  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 123  
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys  
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser  
145 150 155 160

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

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp  
 180 185 190  
 Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr  
 195 200 205  
 Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser  
 245 250 255  
 Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp  
 260 265 270  
 Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln  
 275 280 285  
 Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met  
 355 360 365  
 Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn  
 370 375 380  
 Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn  
 405 410 415  
 Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu  
 420 425 430  
 His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly  
 435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val  
450 455 460

Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg  
465 470 475 480

Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr  
485 490 495

Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile  
500 505 510

Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys  
515 520 525

Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr  
530 535 540

Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr  
545 550 555

<210> 124  
<211> 556  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Glu或焦麩胺酸

<400> 124  
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys





Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met  
 355 360 365  
 Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn  
 370 375 380  
 Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn  
 405 410 415  
 Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu  
 420 425 430  
 His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly  
 435 440 445  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val  
 450 455 460  
 Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg  
 465 470 475 480  
 Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr  
 485 490 495  
 Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile  
 500 505 510  
 Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys  
 515 520 525  
 Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr  
 530 535 540  
 Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr  
 545 550 555

<210> 125  
 <211> 556  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 125  
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp  
 180 185 190  
 Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr  
 195 200 205  
 Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser  
 245 250 255  
 Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp



Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr  
 530 535 540

Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr  
 545 550 555

<210> 126  
 <211> 556  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <221> source  
 <223> 註釋= 人工序列之說明：合成多肽

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸

<400> 126  
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160

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

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly

435                      440                      445  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val  
     450                      455                      460  
 Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg  
     465                      470                      475                      480  
 Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr  
                     485                      490                      495  
 Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile  
                     500                      505                      510  
 Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys  
                     515                      520                      525  
 Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr  
                     530                      535                      540  
 Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr  
     545                      550                      555  
  
 <210> 127  
 <211> 556  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <221> source  
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多狀」  
  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Glu或焦麩胺酸  
  
 <400> 127  
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
   1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
                     20                      25                      30  
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                     35                      40                      45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe  
                     50                      55                      60  
 Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
     65                      70                      75                      80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
           355                          360                          365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
           370                          375                          380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
   385                          390                          395                          400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
                   405                          410                          415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
                   420                          425                          430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly  
           435                          440                          445  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val  
           450                          455                          460  
 Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg  
   465                          470                          475                          480  
 Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr  
                   485                          490                          495  
 Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile  
           500                          505                          510  
 Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys  
           515                          520                          525  
 Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr  
           530                          535                          540  
 Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr  
   545                          550                          555

<210> 128  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 128  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
   1                  5                  10                  15



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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala  
100 105 110

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

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile  
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu  
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser  
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr  
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser  
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
210

<210> 129  
<211> 574  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 129  
Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu  
1 5 10 15

Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu  
20 25 30

His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser  
 35 40 45  
 Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu  
 50 55 60  
 Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu  
 65 70 75 80  
 Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr  
 85 90 95  
 Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala  
 100 105 110  
 Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile  
 115 120 125  
 Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile  
 130 135 140  
 Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro  
 145 150 155 160  
 Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr  
 165 170 175  
 Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val  
 180 185 190  
 Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys  
 195 200 205  
 Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu  
 210 215 220  
 Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val  
 225 230 235 240  
 Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys  
 245 250 255  
 Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly  
 260 265 270  
 Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly  
 275 280 285  
 Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His  
 290 295 300

Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile  
 305 310 315 320  
 Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr  
 325 330 335  
 Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser  
 340 345 350  
 Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met  
 355 360 365  
 Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Ala Asp Glu Thr Phe Trp Asn His Val  
 370 375 380  
 Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu  
 385 390 395 400  
 Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro  
 405 410 415  
 Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr Leu Lys  
 420 425 430  
 Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu  
 435 440 445  
 Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys  
 450 455 460  
 Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg  
 465 470 475 480  
 Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile  
 485 490 495  
 Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys  
 500 505 510  
 Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val  
 515 520 525  
 Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly  
 530 535 540  
 Arg Ile Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu  
 545 550 555 560  
 Ile Phe Leu Ser Leu Trp Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln

565

570

<210> 130  
 <211> 524  
 <212> PRT  
 <213> 智人

&lt;400&gt; 130

Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu  
 1 5 10 15

Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu  
 20 25 30

His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser  
 35 40 45

Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu  
 50 55 60

Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu  
 65 70 75 80

Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr  
 85 90 95

Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala  
 100 105 110

Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile  
 115 120 125

Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile  
 130 135 140

Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro  
 145 150 155 160

Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr  
 165 170 175

Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val  
 180 185 190

Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys  
 195 200 205

Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu  
 210 215 220

Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val  
 225 230 235 240

Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys  
 245 250 255  
 Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly  
 260 265 270  
 Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly  
 275 280 285  
 Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His  
 290 295 300  
 Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile  
 305 310 315 320  
 Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr  
 325 330 335  
 Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser  
 340 345 350  
 Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met  
 355 360 365  
 Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Ala Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val  
 370 375 380  
 Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu  
 385 390 395 400  
 Arg Asn Asn Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly  
 405 410 415  
 Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro  
 420 425 430  
 Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro  
 435 440 445  
 Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu  
 450 455 460  
 Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr  
 465 470 475 480  
 Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile  
 485 490 495  
 Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu Ile Phe



Thr Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val  
 225 230 235 240  
 Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys  
 245 250 255  
 Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly  
 260 265 270  
 Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly  
 275 280 285  
 Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His  
 290 295 300  
 Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile  
 305 310 315 320  
 Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr  
 325 330 335  
 Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser  
 340 345 350  
 Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met  
 355 360 365  
 Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Ala Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val  
 370 375 380  
 Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu  
 385 390 395 400  
 Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro  
 405 410 415  
 Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr Leu Lys  
 420 425 430  
 Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu  
 435 440 445  
 Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys  
 450 455 460  
 Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg  
 465 470 475 480  
 Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Ile Tyr Lys Val Ile







Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr  
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val  
420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val  
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp  
450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp  
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp  
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile  
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly  
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly  
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg  
545 550

<210> 133  
<211> 553  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<400> 133  
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu  
1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met  
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala  
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr  
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn  
 65 70 75 80  
 Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn  
 85 90 95  
 Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro  
 100 105 110  
 Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile  
 115 120 125  
 Ser Gly Leu Ala Leu Pro Ala Lys Val Leu Ala Val Gly Ala Glu Val  
 130 135 140  
 Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro  
 165 170 175  
 Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu  
 180 185 190  
 Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg  
 195 200 205  
 Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr  
 210 215 220  
 Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile  
 225 230 235 240  
 Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala  
 245 250 255  
 Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly  
 260 265 270  
 Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile  
 275 280 285  
 Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys  
 290 295 300  
 Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn  
 325 330 335

Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu  
340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile  
355 360 365

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

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu  
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr  
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val  
420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val  
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp  
450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp  
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp  
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile  
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly  
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly  
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg  
545 550

<210> 134  
<211> 553  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 134  
 Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu  
 1 5 10 15  
 Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met  
 20 25 30  
 Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala  
 35 40 45  
 Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr  
 50 55 60  
 Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn  
 65 70 75 80  
 Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn  
 85 90 95  
 Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro  
 100 105 110  
 Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile  
 115 120 125  
 Ser Gly Leu Phe Leu Pro Ser Lys Val Leu Ser Val Gly Gly Glu Val  
 130 135 140  
 Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro  
 165 170 175  
 Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu  
 180 185 190  
 Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg  
 195 200 205  
 Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr  
 210 215 220  
 Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile  
 225 230 235 240  
 Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala  
 245 250 255  
 Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly  
 260 265 270

Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile  
 275 280 285

Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys  
 290 295 300

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

Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn  
 325 330 335

Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu  
 340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile  
 355 360 365

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

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu  
 385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr  
 405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val  
 420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val  
 435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp  
 450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp  
 465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp  
 485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile  
 500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly  
 515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly







Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp  
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp  
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile  
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly  
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly  
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg  
545 550

<210> 136  
<211> S53  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<400> 136  
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu  
1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met  
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala  
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr  
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn  
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn  
85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro  
100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile  
115 120 125

Ser Gly Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Ser Val Gly Gly Glu Val  
 130 135 140  
 Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro  
 165 170 175  
 Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu  
 180 185 190  
 Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg  
 195 200 205  
 Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr  
 210 215 220  
 Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile  
 225 230 235 240  
 Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala  
 245 250 255  
 Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly  
 260 265 270  
 Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile  
 275 280 285  
 Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys  
 290 295 300  
 Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn  
 325 330 335  
 Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu  
 340 345 350  
 Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile  
 355 360 365  
 Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn  
 370 375 380  
 Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu  
 385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr  
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val  
420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val  
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp  
450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp  
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp  
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile  
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly  
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly  
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg  
545 550

<210> 137  
<211> 553  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 137  
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu  
1 5 10 15

Gln Thr Ser Asp Asp Ser Thr Lys Cys Leu Asn Ala Ser Leu Cys Val  
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Lys Glu  
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Phe Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr  
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Leu Glu Val Ala His Phe Met Asn  
 65 70 75 80  
 Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn  
 85 90 95  
 Gly Val Glu Gly Leu Ile Asp Pro Leu Leu Arg Asn Val Lys Phe Pro  
 100 105 110  
 Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Arg Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile  
 115 120 125  
 Ser Gly Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val  
 130 135 140  
 Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro  
 165 170 175  
 Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu  
 180 185 190  
 Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg  
 195 200 205  
 Gly Val Asp Ile Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr  
 210 215 220  
 Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile  
 225 230 235 240  
 Val Thr Ala Asp Asp Gly Arg Gln Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala  
 245 250 255  
 Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Val Glu Phe Asp Glu Arg Gly  
 260 265 270  
 Asn Val Ile Thr Ser Tyr Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile  
 275 280 285  
 Pro Glu Asp Ala Thr Ile Lys Ala Asp Ile Asn Gln Trp Arg Ile Lys  
 290 295 300  
 Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Arg Thr Ile Val Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Ser Thr Gln Thr Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn  
 325 330 335

Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Pro Asp Glu  
340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Val Asn Gly Gly Gly Ile  
355 360 365

Arg Ser Pro Ile Asp Glu Lys Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn  
370 375 380

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu  
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr  
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val  
420 425 430

Tyr Asp Ile Asn Arg Lys Pro Trp Asn Arg Val Val Gln Leu Glu Val  
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ile Tyr Glu Pro Leu Glu Met Asp  
450 455 460

Lys Val Tyr Lys Val Thr Leu Pro Ser Tyr Leu Ala Asn Gly Gly Asp  
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Lys His Asp Ser Gly Asp  
485 490 495

Gln Asp Ile Ser Val Val Ser Glu Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Val  
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly  
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly  
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg  
545 550

<210> 138  
<211> 553  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<400> 138  
 Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu  
 1 5 10 15  
 Gln Thr Ser Asp Asp Ser Thr Lys Cys Leu Asn Ala Ser Leu Cys Val  
 20 25 30  
 Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Lys Glu  
 35 40 45  
 Glu Pro Asn Val Leu Phe Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr  
 50 55 60  
 Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Leu Glu Val Ala His Phe Met Asn  
 65 70 75 80  
 Ile Leu Gly Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn  
 85 90 95  
 Gly Val Glu Gly Leu Ile Asp Pro Leu Leu Arg Asn Val Lys Phe Pro  
 100 105 110  
 Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Arg Gly Pro Leu Ala His Gln Ile  
 115 120 125  
 Ser Gly Leu Phe Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val  
 130 135 140  
 Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Ser Ala Leu Gln Pro  
 165 170 175  
 Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu  
 180 185 190  
 Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg  
 195 200 205  
 Gly Val Asp Ile Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr  
 210 215 220  
 Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile  
 225 230 235 240  
 Val Thr Ala Asp Asp Gly Arg Gln Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala  
 245 250 255  
 Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Val Glu Phe Asp Asp Lys Gly

260 265 270  
 Asn Val Ile Thr Ser Tyr Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile  
 275 280 285  
 Pro Glu Asp Ala Thr Ile Lys Ala Asp Ile Asn Gln Trp Arg Ile Lys  
 290 295 300  
 Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Arg Thr Ile Val Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Ser Thr Gln Thr Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn  
 325 330 335  
 Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Pro Asp Glu  
 340 345 350  
 Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Val Asn Gly Gly Gly Ile  
 355 360 365  
 Arg Ser Pro Ile Asp Glu Lys Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn  
 370 375 380  
 Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr  
 405 410 415  
 Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val  
 420 425 430  
 Tyr Asp Ile Asn Arg Lys Pro Trp Asn Arg Val Val Gln Leu Glu Val  
 435 440 445  
 Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ile Tyr Glu Pro Leu Glu Met Asp  
 450 455 460  
 Lys Val Tyr Lys Val Thr Leu Pro Ser Tyr Leu Ala Asn Gly Gly Asp  
 465 470 475 480  
 Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Lys His Asp Ser Gly Asp  
 485 490 495  
 Gln Asp Ile Ser Val Val Ser Glu Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Val  
 500 505 510  
 Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly  
 515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly  
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg  
545 550

<210> 139  
<211> 553  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<400> 139  
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu  
1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met  
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala  
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr  
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn  
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn  
85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro  
100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile  
115 120 125

Ser Gly Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Ala Val Gly Asp Glu Val  
130 135 140

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

Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro  
165 170 175

Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu  
180 185 190



Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg  
 195 200 205  
 Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr  
 210 215 220  
 Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile  
 225 230 235 240  
 Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala  
 245 250 255  
 Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly  
 260 265 270  
 Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile  
 275 280 285  
 Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys  
 290 295 300  
 Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn  
 325 330 335  
 Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu  
 340 345 350  
 Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile  
 355 360 365  
 Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn  
 370 375 380  
 Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr  
 405 410 415  
 Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val  
 420 425 430  
 Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val  
 435 440 445  
 Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp  
 450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp  
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp  
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile  
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly  
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly  
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg  
545 550

<210> 140  
<211> 553  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> source  
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多狀」

<400> 140  
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu  
1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met  
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala  
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr  
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn  
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn  
85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro  
100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile  
115 120 125

Ser Gly Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Ala Glu Val  
 130 135 140  
 Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro  
 165 170 175  
 Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu  
 180 185 190  
 Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg  
 195 200 205  
 Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr  
 210 215 220  
 Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile  
 225 230 235 240  
 Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala  
 245 250 255  
 Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly  
 260 265 270  
 Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile  
 275 280 285  
 Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys  
 290 295 300  
 Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn  
 325 330 335  
 Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu  
 340 345 350  
 Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile  
 355 360 365  
 Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn  
 370 375 380  
 Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu  
 385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr  
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val  
420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val  
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp  
450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp  
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp  
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile  
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly  
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly  
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg  
545 550

<210> 141  
<211> 553  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<400> 141  
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu  
1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met  
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala  
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr  
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn  
 65 70 75 80  
 Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn  
 85 90 95  
 Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro  
 100 105 110  
 Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile  
 115 120 125  
 Ser Gly Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val  
 130 135 140  
 Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro  
 165 170 175  
 Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu  
 180 185 190  
 Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg  
 195 200 205  
 Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr  
 210 215 220  
 Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile  
 225 230 235 240  
 Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala  
 245 250 255  
 Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly  
 260 265 270  
 Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile  
 275 280 285  
 Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys  
 290 295 300  
 Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn

325 330 335  
 Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu  
 340 345 350  
 Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile  
 355 360 365  
 Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn  
 370 375 380  
 Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr  
 405 410 415  
 Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val  
 420 425 430  
 Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val  
 435 440 445  
 Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp  
 450 455 460  
 Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp  
 465 470 475 480  
 Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp  
 485 490 495  
 Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile  
 500 505 510  
 Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly  
 515 520 525  
 Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly  
 530 535 540  
 Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg  
 545 550

&lt;210&gt; 142

&lt;211&gt; 553

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; source

&lt;223&gt; 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 142  
 Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu  
 1 5 10 15  
 Gln Thr Ser Asp Asp Ser Thr Lys Cys Leu Asn Ala Ser Leu Cys Val  
 20 25 30  
 Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Lys Glu  
 35 40 45  
 Glu Pro Asn Val Leu Phe Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr  
 50 55 60  
 Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Leu Glu Val Ala His Phe Met Asn  
 65 70 75 80  
 Ile Leu Gly Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn  
 85 90 95  
 Gly Val Glu Gly Leu Ile Asp Pro Leu Leu Arg Asn Val Lys Phe Pro  
 100 105 110  
 Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Arg Gly Pro Leu Ala His Gln Ile  
 115 120 125  
 Ser Gly Leu Phe Leu Pro Ser Lys Val Leu Ser Val Gly Gly Glu Val  
 130 135 140  
 Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn  
 145 150 155 160  
 Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Ser Ala Leu Gln Pro  
 165 170 175  
 Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu  
 180 185 190  
 Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg  
 195 200 205  
 Gly Val Asp Ile Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr  
 210 215 220  
 Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile  
 225 230 235 240  
 Val Thr Ala Asp Asp Gly Arg Gln Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala  
 245 250 255

Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Val Glu Phe Asp Asp Lys Gly  
 260 265 270  
 Asn Val Ile Thr Ser Tyr Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile  
 275 280 285  
 Pro Glu Asp Ala Thr Ile Lys Ala Asp Ile Asn Gln Trp Arg Ile Lys  
 290 295 300  
 Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Arg Thr Ile Val Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Ser Thr Gln Thr Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn  
 325 330 335  
 Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Pro Asp Glu  
 340 345 350  
 Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Val Asn Gly Gly Gly Ile  
 355 360 365  
 Arg Ser Pro Ile Asp Glu Lys Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn  
 370 375 380  
 Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr  
 405 410 415  
 Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val  
 420 425 430  
 Tyr Asp Ile Asn Arg Lys Pro Trp Asn Arg Val Val Gln Leu Glu Val  
 435 440 445  
 Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ile Tyr Glu Pro Leu Glu Met Asp  
 450 455 460  
 Lys Val Tyr Lys Val Thr Leu Pro Ser Tyr Leu Ala Asn Gly Gly Asp  
 465 470 475 480  
 Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Lys His Asp Ser Gly Asp  
 485 490 495  
 Gln Asp Ile Ser Val Val Ser Glu Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Val  
 500 505 510  
 Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly  
 515 520 525



Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly  
 530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg  
 545 550

<210> 143  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 143  
 Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser Trp  
 1 5

<210> 144  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 144  
 Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr  
 1 5

<210> 145  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 145  
 Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 146  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 146  
 Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
 1 5

<210> 147  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 147  
 Tyr Thr Ser  
 1

<210> 148  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 148  
 Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
 1 5

<210> 149  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 149  
 Tyr Pro Arg Ala Gly Asp  
 1 5

<210> 150  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 150  
 Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser Trp  
 1 5 10

<210> 151  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 151  
 Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe Lys Asp  
 1 5 10 15

Gln

<210> 152  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 152  
 Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp  
 1 5

<210> 153  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 153  
 Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
 1 5

<210> 154  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 154  
 Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg  
 1 5 10

<210> 155  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

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

<400> 155  
Gly Asn Thr Leu Pro Leu  
1 5

<210> 156  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<400> 156  
Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr  
1 5

<210> 157  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<400> 157  
Tyr Pro Arg Asn Gly Asp  
1 5

<210> 158  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

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

<400> 158  
Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Asp  
1 5 10 15

Gln

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種特異性結合於人類CD73之經分離之抗體，該抗體包含：

包含互補決定區(CDR) CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，及包含互補決定區CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，

其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3分別包含SEQ ID NO:2、4、7、8、10及12；2、5、7、8、10及12；1、3、7、8、10及11；2、4、7、8、10及11；2、4、7、9、10及12；2、6、7、8、10及12；2、5、7、9、10及12；或2、6、7、9、10及12所述之CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。

### 【請求項2】

如請求項1之經分離之抗體，其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3分別包含SEQ ID NO:2、5、7、8、10及12所述之CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。

### 【請求項3】

如請求項1或2之經分離之抗體，其中該重鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:19至21及23至30組成之群之胺基酸序列，且/或該輕鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:33至35及37至40組成之群之胺基酸序列。

### 【請求項4】

如請求項1或2之經分離之抗體，其中該重鏈可變區及該輕鏈可變區分別包含SEQ ID NO:24及37；27及37；19及33；20及34；21及35；23及37；23及38；24及38；25及37；26及37；28及37；25及38；26及38；27

及38；28及38；29及37；30及37；23及39；或23及40所述之胺基酸序列。

**【請求項5】**

如請求項4之經分離之抗體，其中該重鏈可變區及該輕鏈可變區分別包含SEQ ID NO: 27及37所述之胺基酸序列。

**【請求項6】**

如請求項1或2之經分離之抗體，其中該抗體包含重鏈，其包含選自由SEQ ID NO:63至88組成之群之胺基酸序列。

**【請求項7】**

如請求項1或2之經分離之抗體，其中該抗體包含輕鏈，其包含選自由SEQ ID NO:92及94至98組成之群之胺基酸序列。

**【請求項8】**

如請求項1或2之經分離之抗體，其中該抗體包含重鏈恆定區，其中該重鏈恆定區：

(a) 係選自由以下組成之群：人類 IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、IgG<sub>4</sub>、IgA<sub>1</sub> 及

IgA<sub>2</sub>；

(b) 為 IgG<sub>1</sub> 重鏈恆定區；

(c) 為 IgG<sub>1</sub> 重鏈恆定區，其包含 N297A 突變，根據 EU 編號系統編號；

(d) 包含胺基酸序列 SEQ ID NO:50、49、46、45、55 或 56。

**【請求項9】**

如請求項1或2之經分離之抗體，其中該抗體包含人類 κ 或 λ 輕鏈恆定區。

**【請求項10】**

如請求項 9 之經分離之抗體，其中該輕鏈恆定區包含胺基酸序列 SEQ ID NO:93 或 89。

**【請求項11】**

如請求項1或2之經分離之抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其分別包含SEQ ID NO:79及97；85及97；77及97；80及97；86及97；64及92；70及96；或78及97所述之胺基酸序列。

**【請求項12】**

如請求項 11 之經分離之抗體，其中該重鏈及輕鏈分別包含 SEQ ID NOs:85 及 97所述之胺基酸序列。

**【請求項13】**

如請求項1或2之經分離之抗體，其進一步包含TGFβ結合部分。

**【請求項14】**

如請求項13之經分離之抗體，其中該TGFβ結合部分連接至肽連接子。

**【請求項15】**

如請求項14之經分離之抗體，其中該肽連接子包含與選自由SEQ ID NO:103至108組成之群之胺基酸序列至少95%一致之胺基酸序列。

**【請求項16】**

如請求項 14 之經分離之抗體，其中該肽連接子包含 SEQ ID NO:103 之胺基酸序列。

**【請求項17】**

如請求項13之經分離之抗體，其中該TGFβ結合部分包含人類TGFβ

受體之細胞外域。

**【請求項18】**

如請求項13之經分離之抗體，其中該TGF $\beta$ 結合部分包含選自由SEQ ID NO:109至112組成之群的胺基酸序列。

**【請求項19】**

如請求項13之經分離之抗體，其中該TGF $\beta$ 結合部分包含SEQ ID NO:111之胺基酸序列。

**【請求項20】**

如請求項1或2之經分離之抗體，該抗體包含含有與選自由SEQ ID NO:113至121組成之群至少95%一致之胺基酸序列之重鏈，且/或含有與SEQ ID NO:97之胺基酸序列至少95%一致之胺基酸序列之輕鏈。

**【請求項21】**

如請求項1或2之經分離之抗體，其中該抗體包含：  
包含SEQ ID NO:115胺基酸序列之重鏈，以及  
包含SEQ ID NO:97胺基酸序列之輕鏈。

**【請求項22】**

如請求項1或2之經分離之抗體，其進一步包含VEGF結合部分。

**【請求項23】**

如請求項22之經分離之抗體，其中該VEGF結合部分連接至肽連接子。

**【請求項24】**

如請求項23之經分離之抗體，其中該肽連接子包含與選自由SEQ ID NO:103至108組成之群之胺基酸序列至少95%一致之胺基酸序列。



**【請求項25】**

如請求項23之經分離之抗體，其中該肽連接子包含SEQ ID NO: 103之胺基酸序列。

**【請求項26】**

如請求項22之經分離之抗體，其中該VEGF結合部分包含人類VEGF受體之細胞外域。

**【請求項27】**

如請求項22之經分離之抗體，其中該VEGF結合部分包含SEQ ID NO:122中所述之序列。

**【請求項28】**

如請求項1或2之經分離之抗體，其中該抗體包含：

包含選自由SEQ ID NO:123至127組成之群的胺基酸序列之重鏈，及/或

包含選自由SEQ ID NO:92、128及97組成之群的胺基酸序列之輕鏈。

**【請求項29】**

如請求項1或2之經分離之抗體，其中該抗體包含含有SEQ ID NO:127之胺基酸序列之重鏈，及/或含有SEQ ID NO:97之胺基酸序列之輕鏈。

**【請求項30】**

如請求項1或2之經分離之抗體，其進一步包含接合型細胞毒性劑、細胞生長抑制劑、毒素、放射性核種或可偵測標記。

**【請求項31】**

一種經分離之聚核苷酸，其編碼：

- (a) 如請求項1至30中任一項之抗體之重鏈可變區及/或輕鏈可變區；
- (b) 如請求項1至30中任一項之抗體之重鏈及/或輕鏈；或
- (c) SEQ ID NOs:19-21、23-30、33-35、37-40、63-88、92、94-98、113-121或123-127之任一者的胺基酸序列。

**【請求項32】**

一種載體，其包含如請求項31之聚核苷酸。

**【請求項33】**

一種重組宿主細胞，其包含：

- (a) 如請求項31之聚核苷酸；
- (b) 如請求項32之載體；或
- (c) 第一個聚核苷酸，其編碼出請求項1至30中任一項之抗體之重鏈可變區或重鏈，及第二個聚核苷酸，其編碼出請求項1至30中任一項之抗體之輕鏈可變區或輕鏈。

**【請求項34】**

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至30中任一項之抗體、如請求項31之聚核苷酸、如請求項32之載體或如請求項33之宿主細胞及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

**【請求項35】**

一種製備特異性結合於人類CD73之抗體之方法，該方法包含將如請求項33之宿主細胞在適合條件下培養，以表現該聚核苷酸且產生該抗體。

**【請求項36】**

一種醫藥組合物之用途，其用於製備治療個體之癌症或抑制癌轉移

之醫藥品，其中該治療包含向個體投與有效量之如請求項1至30中任一項之抗體、如請求項31之聚核苷酸、如請求項32之載體、如請求項33之宿主細胞或如請求項34之醫藥組合物。

### 【請求項37】

如請求項36之用途，其中：

- (a) 該抗體、聚核苷酸、載體、宿主細胞或醫藥組合物係靜脈內、瘤內、皮下、皮內、肌肉內、膀胱內(intravesically)、顱內、腔內或室內投與；
- (b) 該方法進一步包含向該個體投與一或多種其他治療劑，其中：
  - (i) 該其他治療劑包含fms相關酪胺酸激酶3 (FLT3)受體、鐸樣受體(toll-like receptor; TLR)或干擾素基因刺激劑(STING)受體之活化因子或促效劑；
  - (ii) 該其他治療劑為以下抑制劑或拮抗劑：蛋白質酪胺酸磷酸酶非受體11型(PTPN11)，骨髓細胞白血病序列1(MCL1)細胞凋亡調節劑；有絲分裂原活化蛋白激酶激酶激酶1 (MAP4K1)；二醯基甘油激酶 $\alpha$  (DGKA)；胞外5'-核苷酸酶(NT5E)；轉型生長因子 $\beta$ 1 (TGFB1)；血基質加氧酶1 (HMOX1)；血管內皮生長因子A (VEGFA)；erb-b2受體酪胺酸激酶2 (ERBB2 HER2)；表皮生長因子受體(EGFR)；ALK受體酪胺酸激酶(ALK)；聚(ADP-核糖)聚合酶1 (PARP1)；細胞週期素依賴性激酶4 (CDK4)；細胞週期素依賴性激酶6 (CDK6)；C-C基元趨化因子受體8 (CCR8)；CD274分子；計劃性細胞死

- 亡1 (PD-1)；及/或細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA-4)；
- (iii) 該其他治療劑為化學治療劑、抗贅生劑、放射性治療劑或檢查點靶向劑；
- (iv) 該其他治療劑為檢查點靶向劑，其係選自由以下組成之群：拮抗性抗PD-1抗體、拮抗性抗PD-L1抗體、拮抗性抗PD-L2抗體、拮抗性抗CTLA-4抗體、拮抗性抗TIM-3抗體、拮抗性抗LAG-3抗體、拮抗性抗CEACAM1抗體、促效性抗GITR抗體、拮抗性抗TIGIT抗體、拮抗性抗VISTA抗體、促效性抗CD137抗體及促效性抗OX40抗體；
- (v) 該其他治療劑為吲哚胺-2,3-雙加氧酶(IDO)之抑制劑；
- (vi) 該其他治療劑為IDO抑制劑，其係選自由以下組成之群：艾帕斯塔(epacadostat)、F001287、因多莫得(indoximod)及NLG919；
- (vii) 該其他治療劑為疫苗；
- (viii) 該其他治療劑為疫苗，其包含熱休克蛋白質肽複合物(HSPPC)，其包含與抗原肽複合之熱休克蛋白質；
- (ix) 該其他治療劑為疫苗，其包含熱休克蛋白質肽複合物，該複合物包含與腫瘤相關抗原肽複合之hsc70；或
- (x) 該其他治療劑為疫苗，其包含熱休克蛋白質肽複合物，該複合物包含gp96蛋白質與腫瘤相關抗原肽複合之熱休克蛋白質肽複合物，其中該HSPPC來源於得自個體之腫

瘤；

(xi) 該其他治療劑為依託泊苷 (etoposide) 或小紅莓 (doxorubicin)；

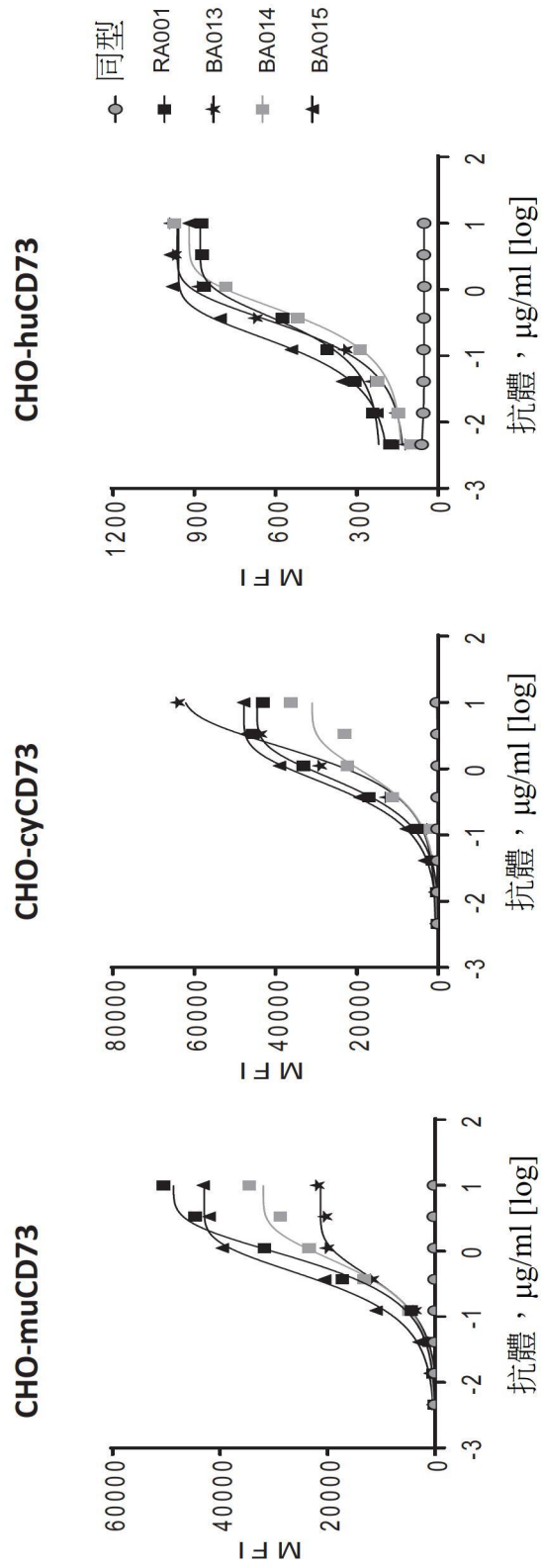
(c) 該抗體、聚核苷酸、載體、宿主細胞或醫藥組合物係是與 FOLFOX 療程 (regimen)、FOLFOXIRI 療程或 FOLFIRINOX 療程共同施用；

(d) 其中該抗體、聚核苷酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物係與免疫療法、免疫刺激性療法、細胞療法或基因療法共同施用。

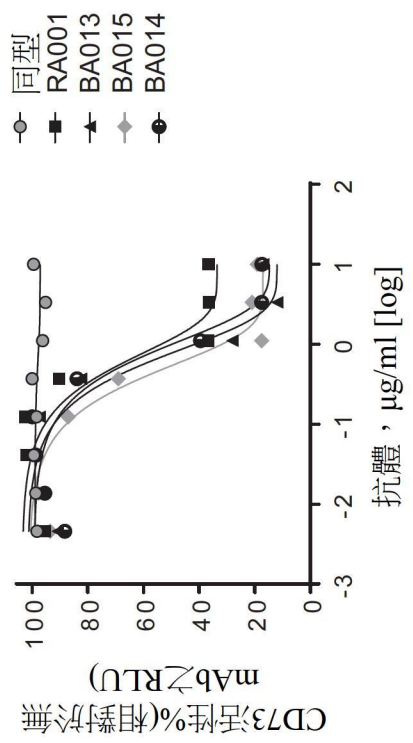
**【請求項38】**

一種如請求項1至30中任一項之經分離之抗體、如請求項31之聚核苷酸、如請求項32之載體、如請求項33之宿主細胞或如請求項34之醫藥組合物之用途，其係用於製備用以治療癌症之醫藥品。

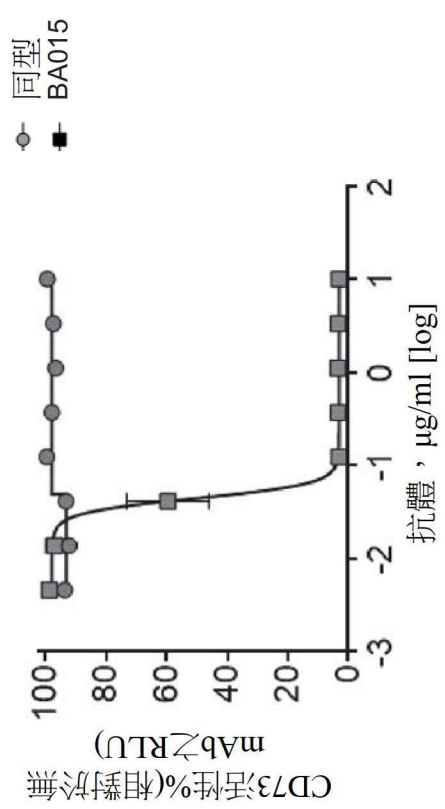
【發明圖式】



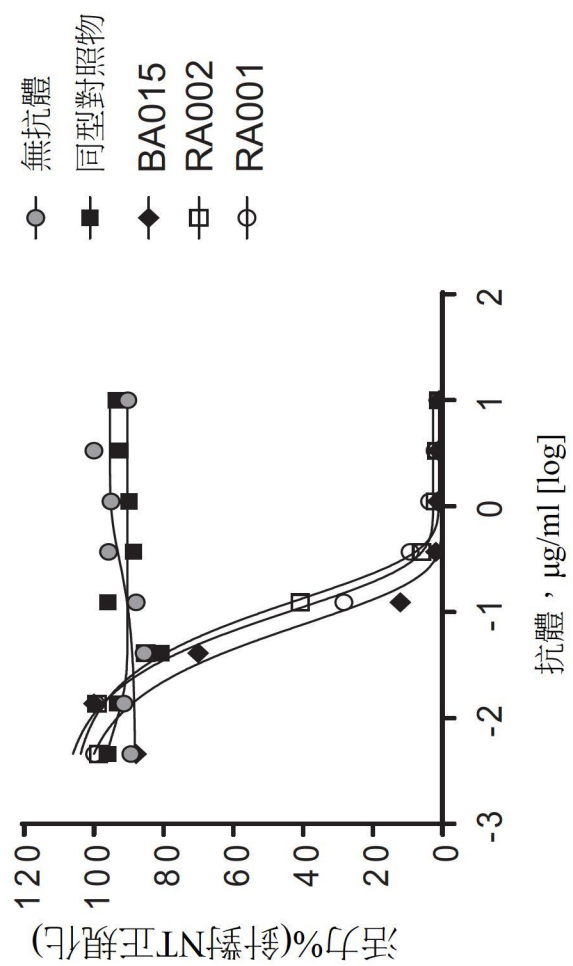
【圖1】



【圖2A】

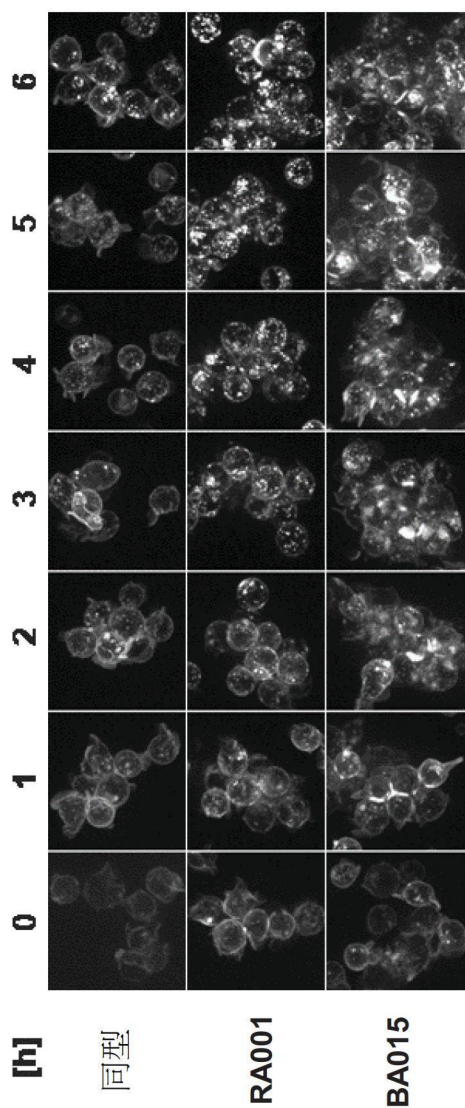


【圖2B】

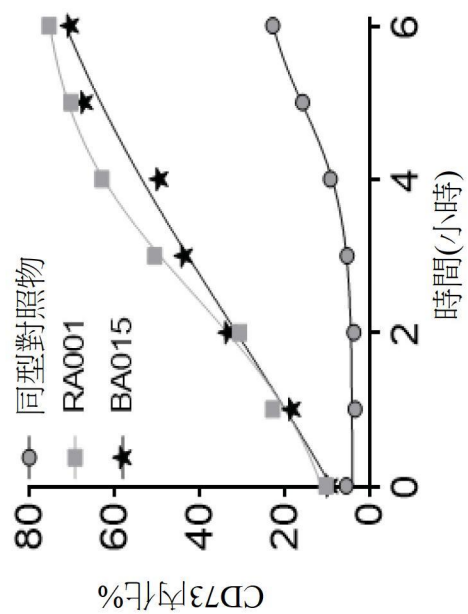


【圖3A】

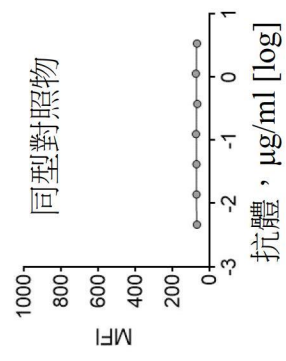




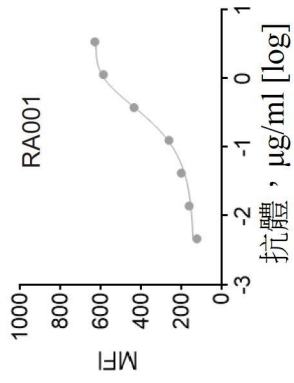
【圖3B】



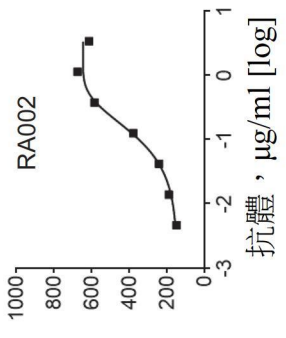
【圖3C】



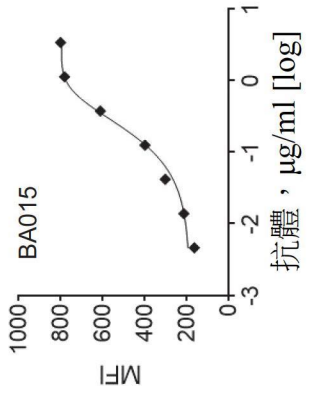
【圖4A】



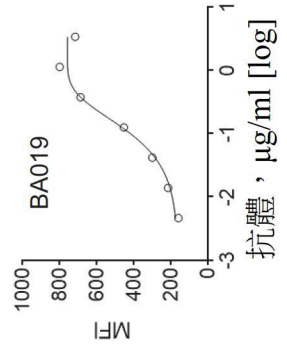
【圖4B】



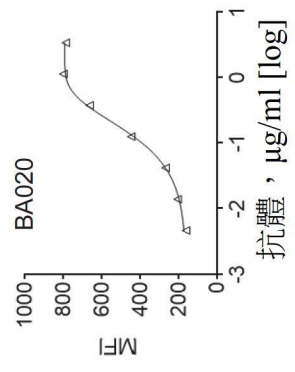
【圖4C】



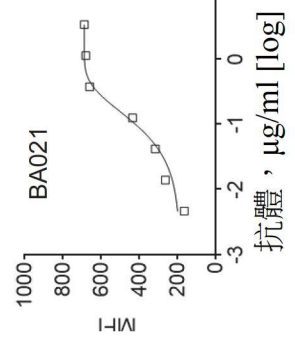
【圖4D】



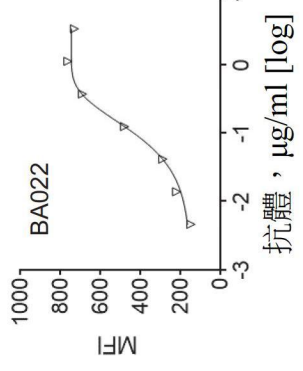
【圖4E】



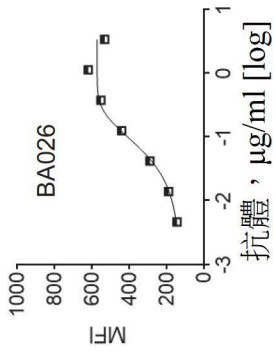
【圖4F】



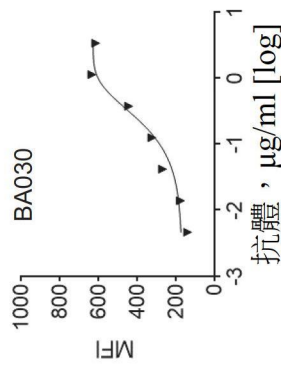
【圖4G】



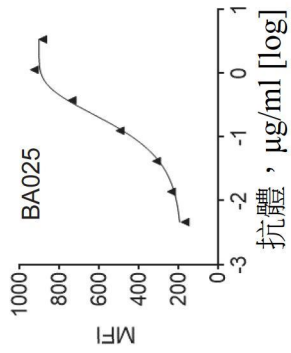
【圖4H】



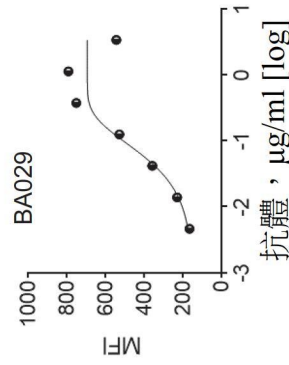
【圖4L】



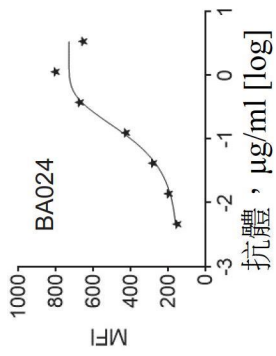
【圖4P】



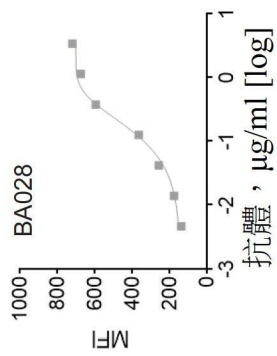
【圖4K】



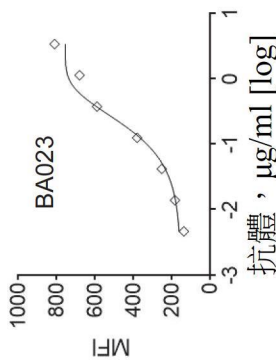
【圖4O】



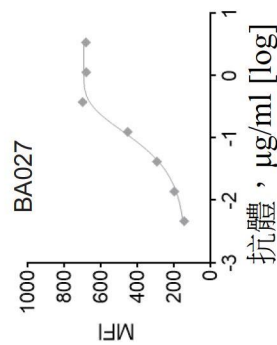
【圖4J】



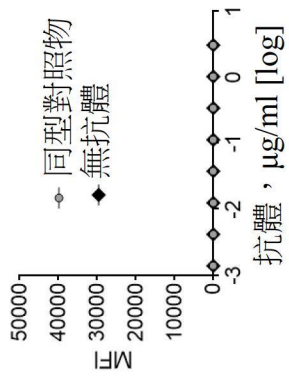
【圖4N】



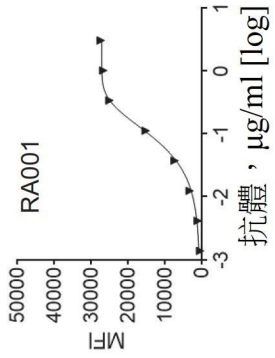
【圖4I】



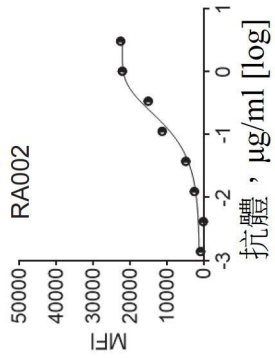
【圖4M】



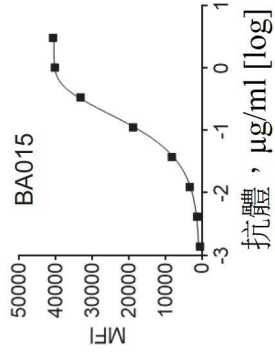
【圖5A】



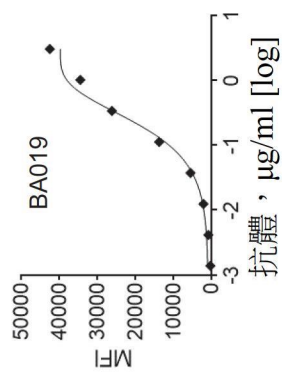
【圖5B】



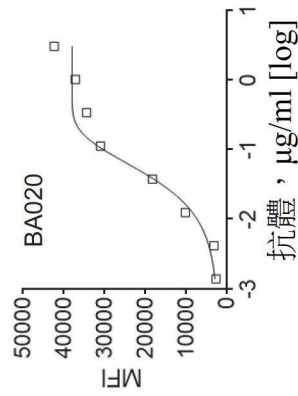
【圖5C】



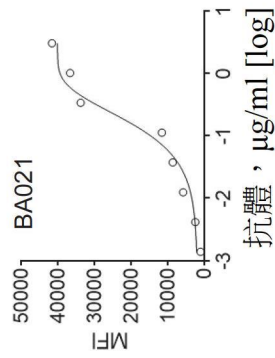
【圖5D】



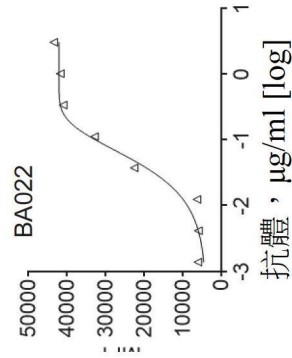
【圖5E】



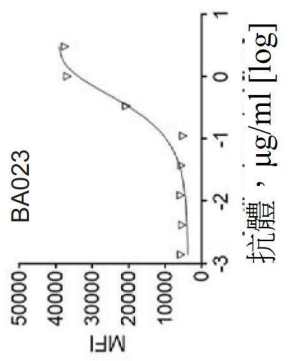
【圖5F】



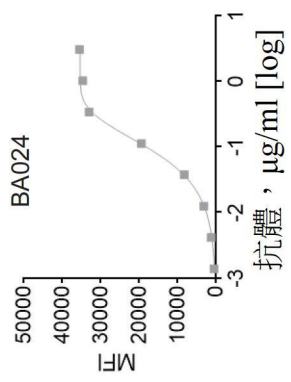
【圖5G】



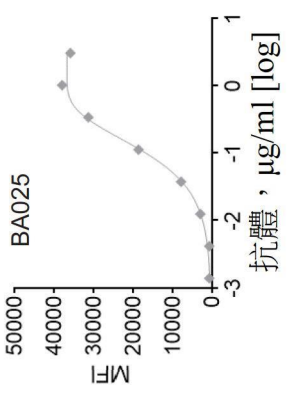
【圖5H】



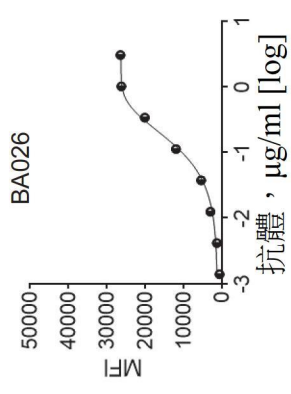
【圖5I】



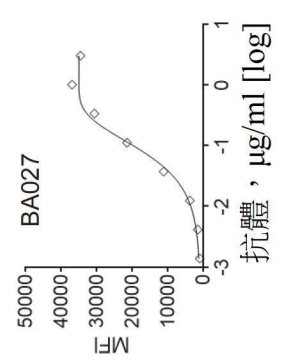
【圖5J】



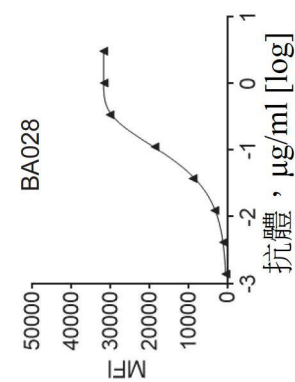
【圖5K】



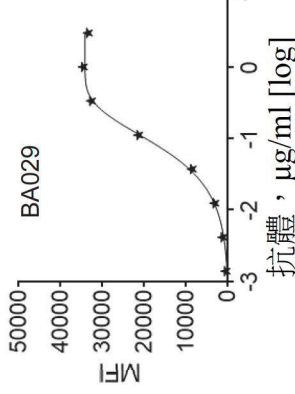
【圖5L】



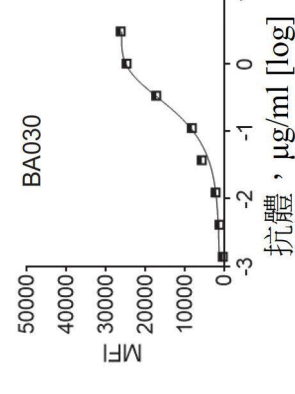
【圖5M】



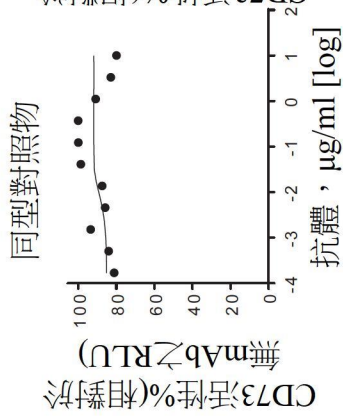
【圖5N】



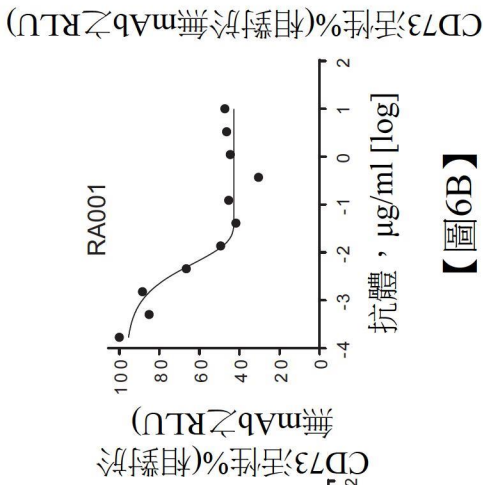
【圖5O】



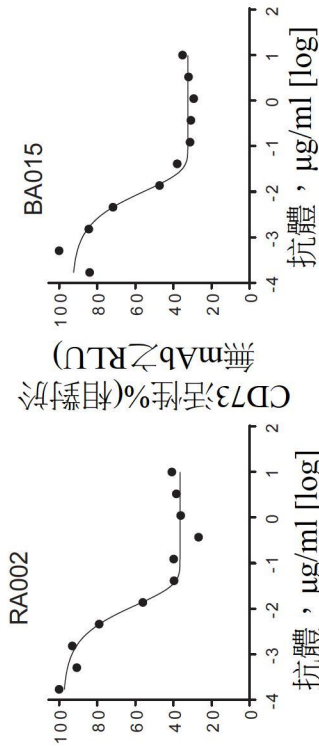
【圖5P】



【圖6A】

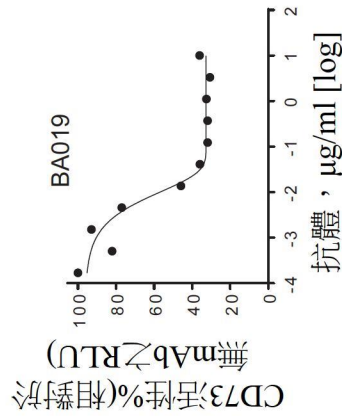


【圖6B】

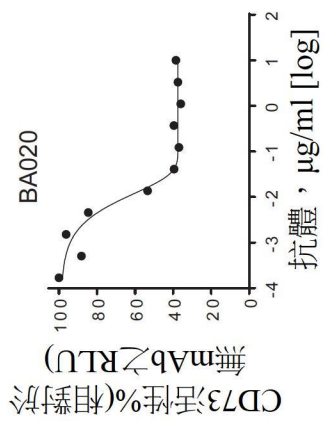


【圖6C】

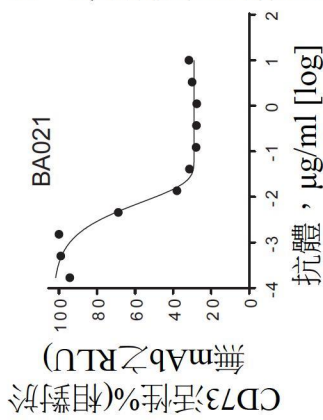
【圖6D】



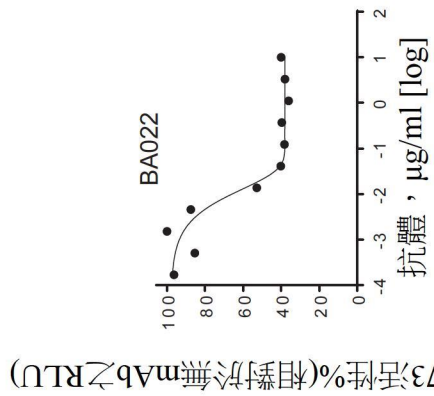
【圖6E】



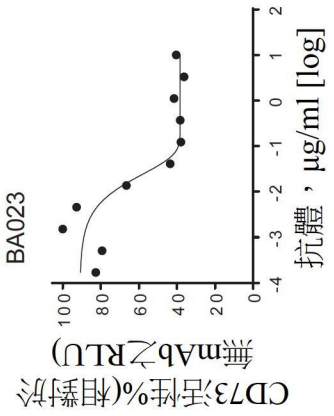
【圖6F】



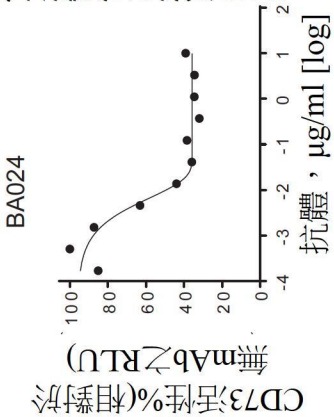
【圖6G】



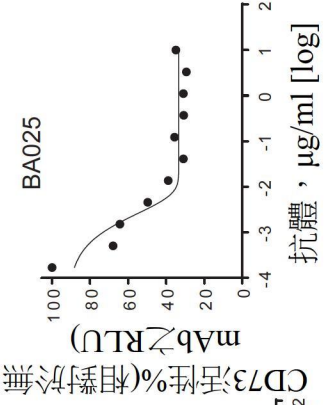
【圖6H】



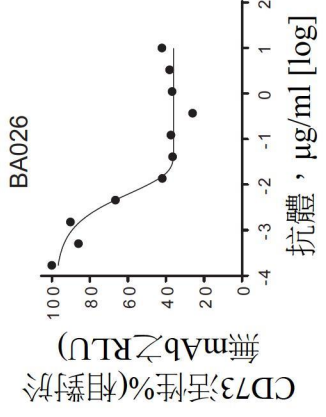
【圖6I】



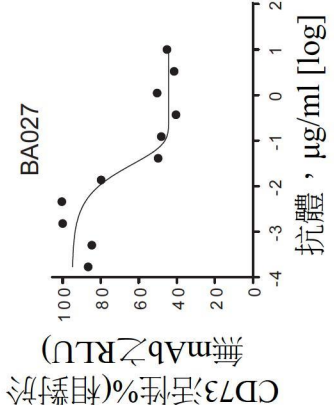
【圖6J】



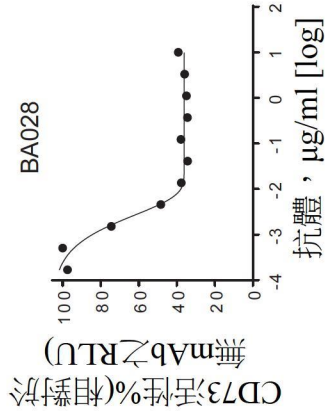
【圖6K】



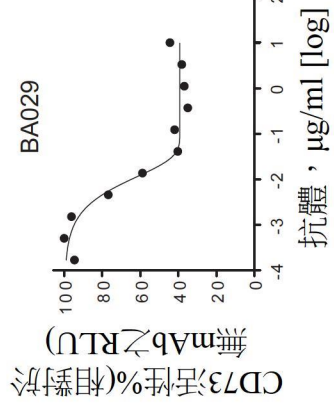
【圖6L】



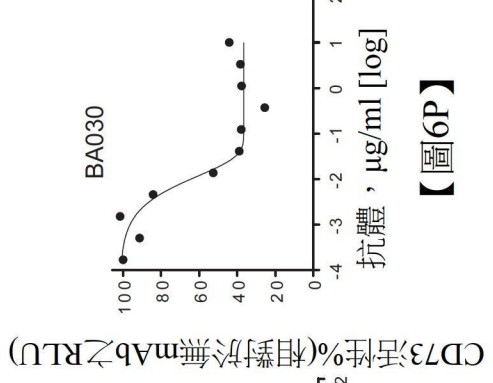
【圖6M】



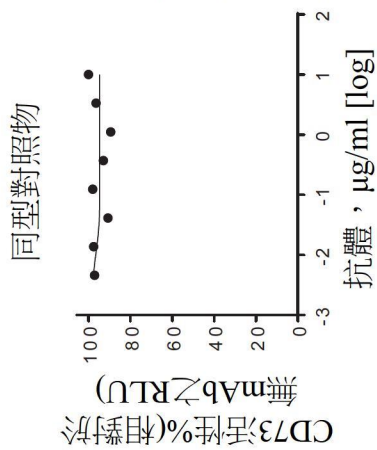
【圖6N】



【圖6O】

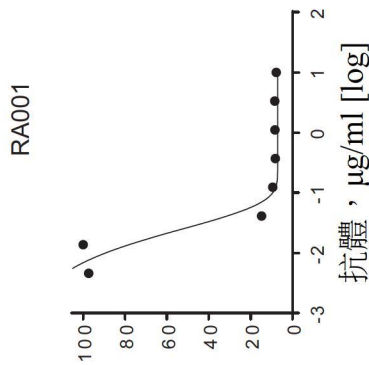


【圖6P】

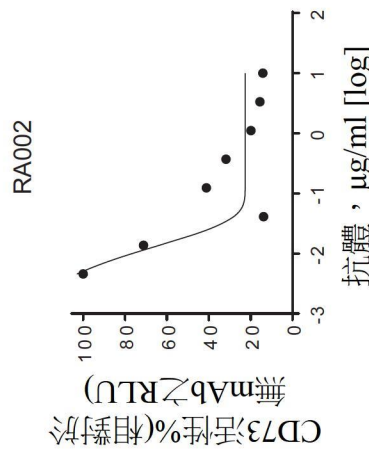


【圖7A】

CD73活性%(相對於無mAb之RLU)

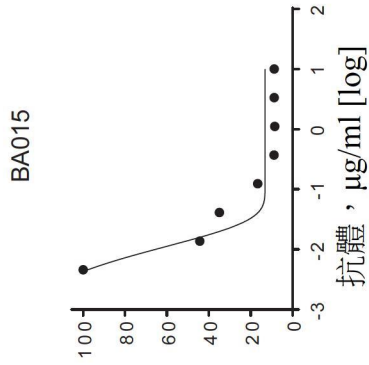


【圖7B】

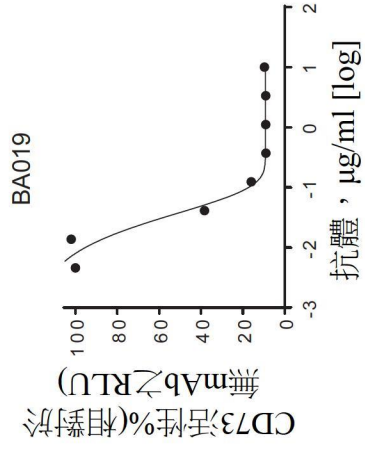


【圖7C】

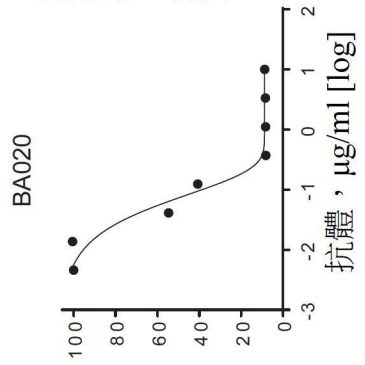
CD73活性%(相對於無mAb之RLU)



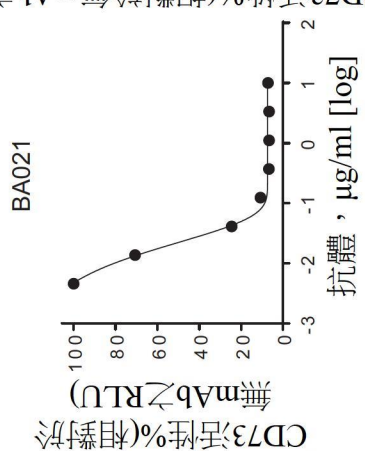
【圖7D】



【圖7E】

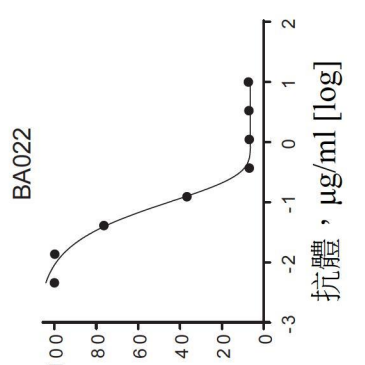


【圖7F】



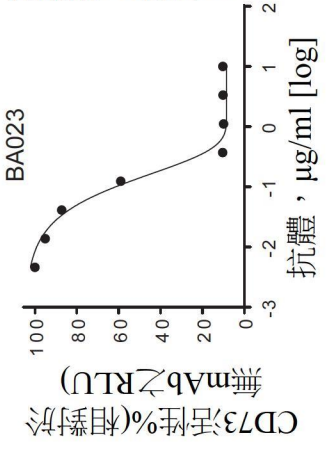
【圖7G】

CD73活性%(相對於無mAb之RLU)

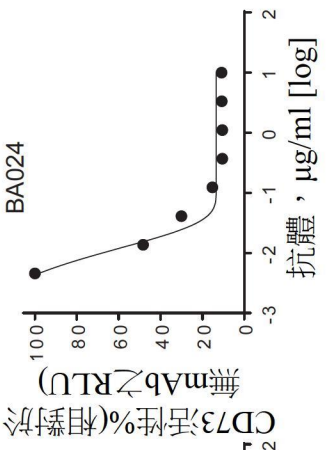


【圖7H】

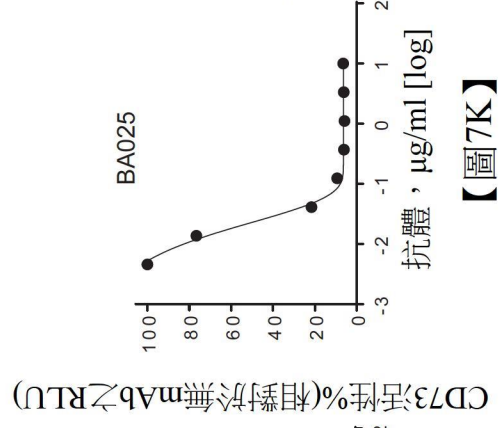




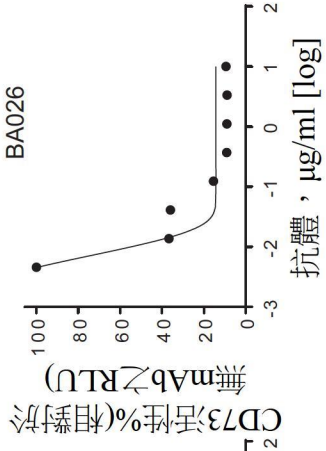
【圖7I】



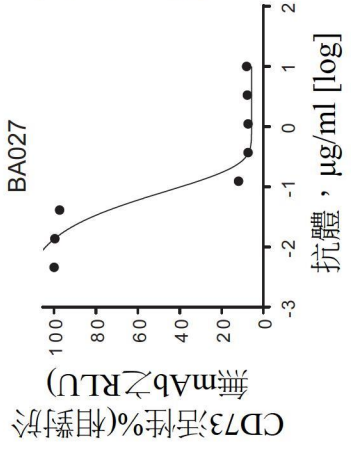
【圖7J】



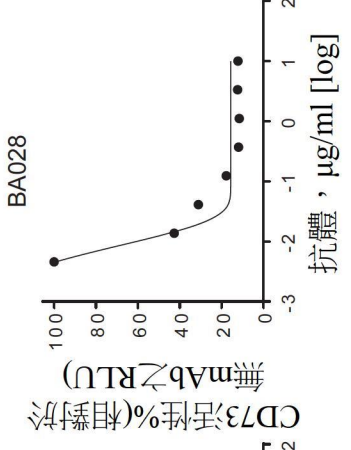
【圖7K】



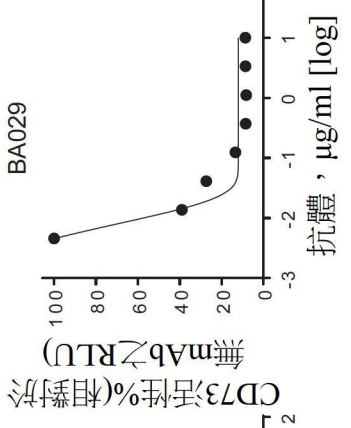
【圖7L】



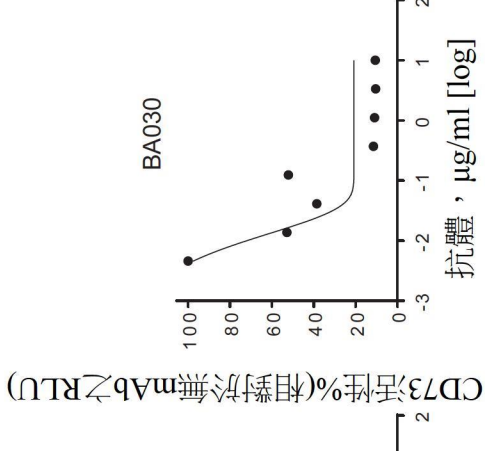
【圖7M】



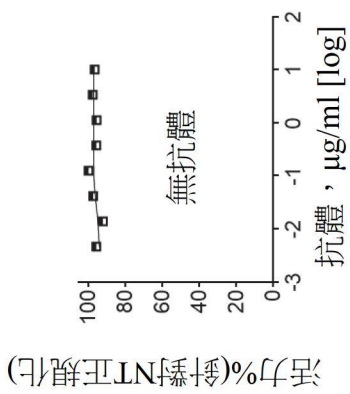
【圖7N】



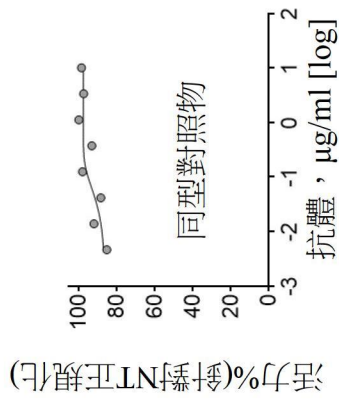
【圖7O】



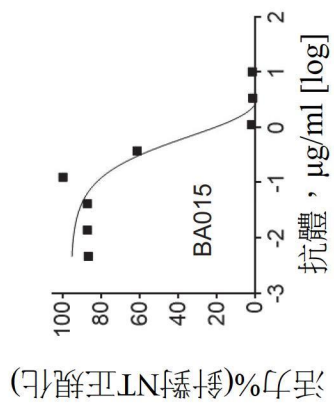
【圖7P】



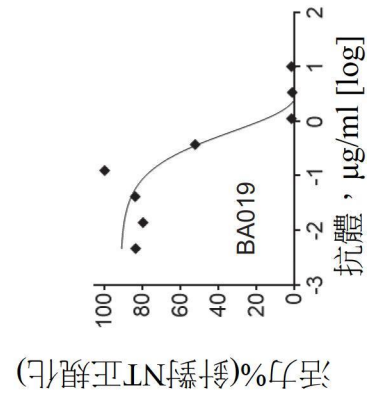
【圖8A】



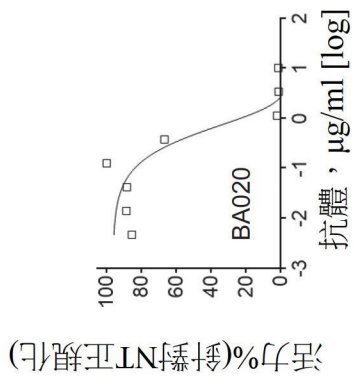
【圖8B】



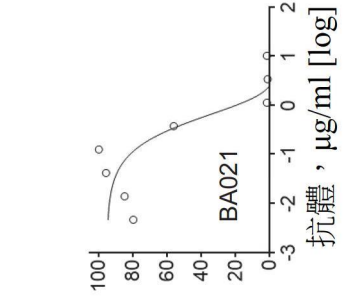
【圖8C】



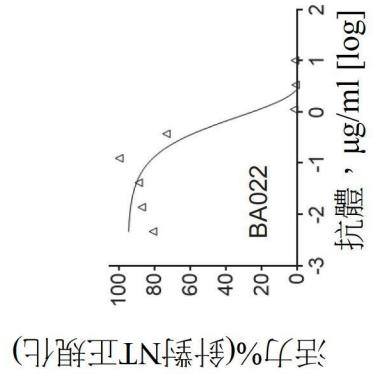
【圖8D】



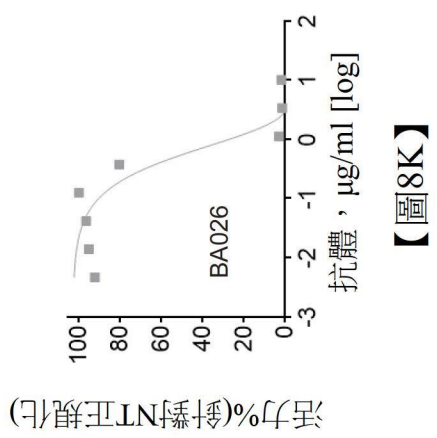
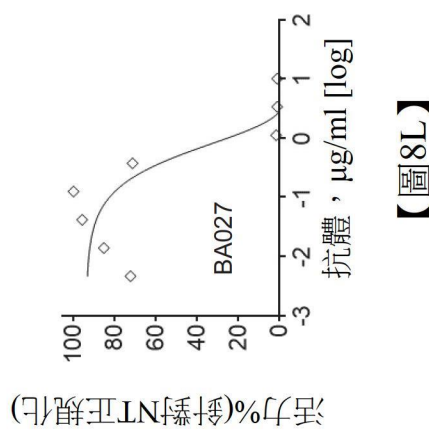
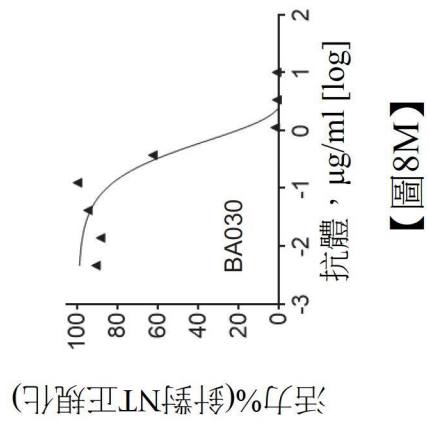
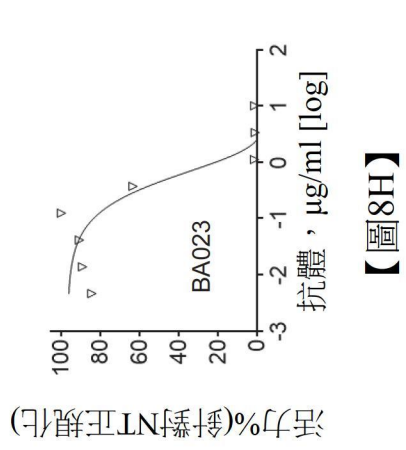
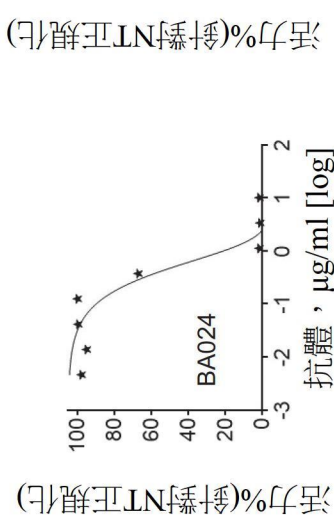
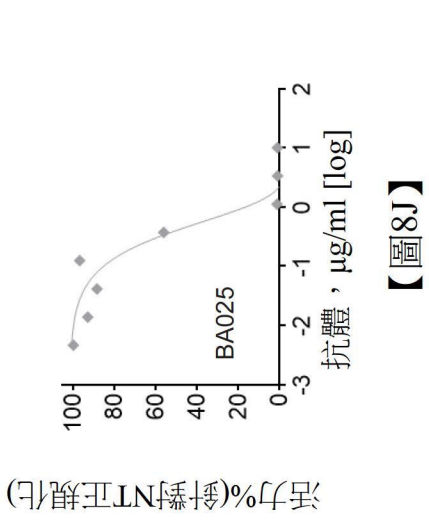
【圖8E】



【圖8F】

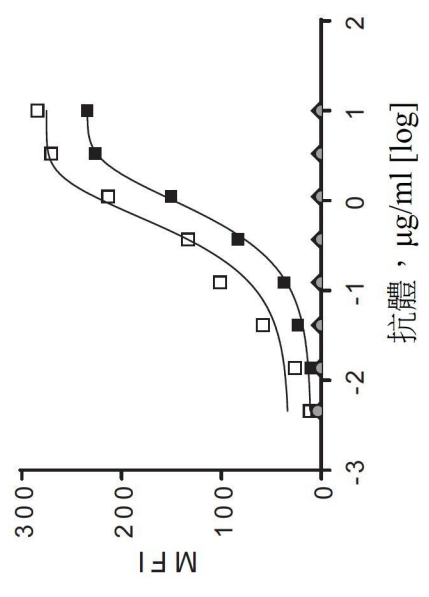


【圖8G】

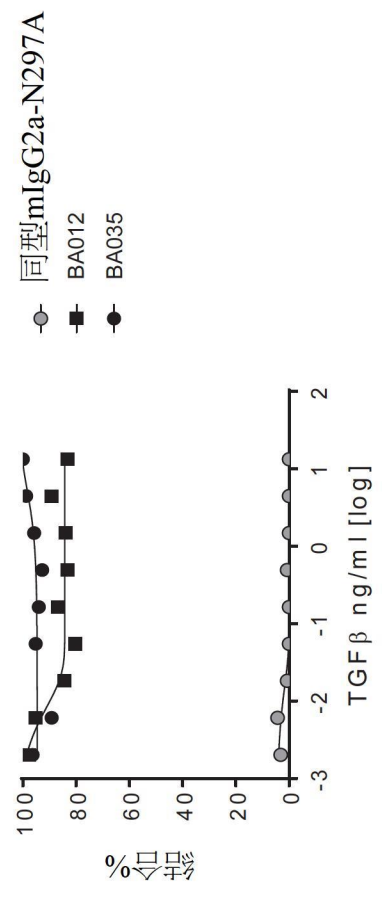


CHO-muCD73

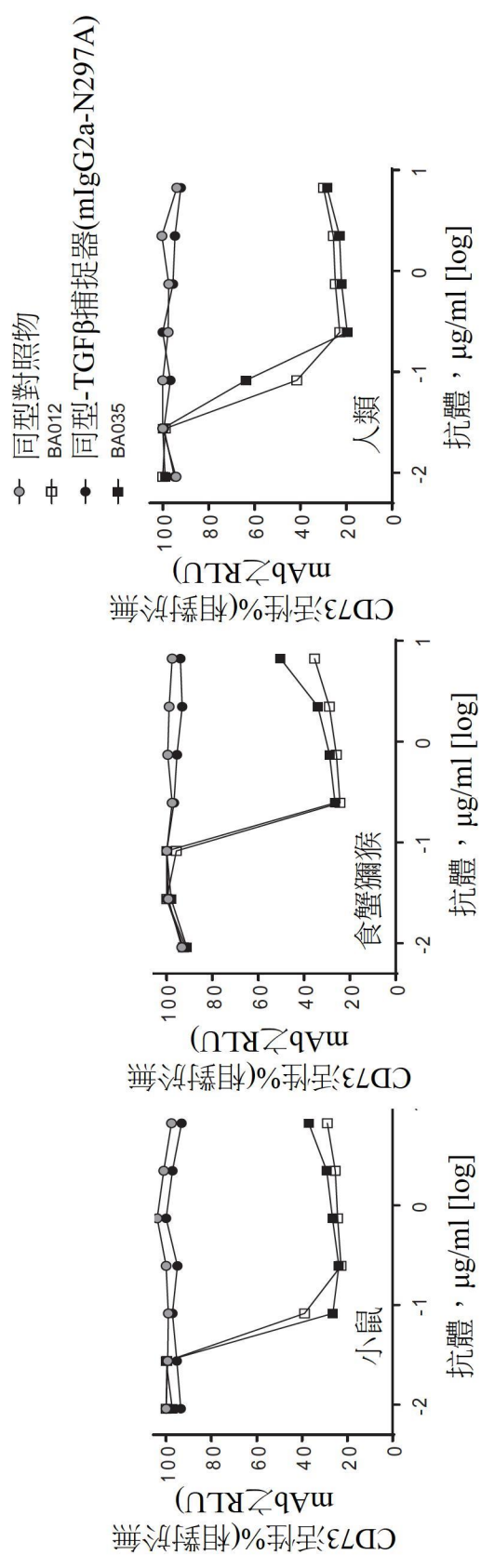
- 同型對照物
- BA012
- ◆ 同型-TGFβ-捕捉器(mIgG2a-N297A)
- BA035



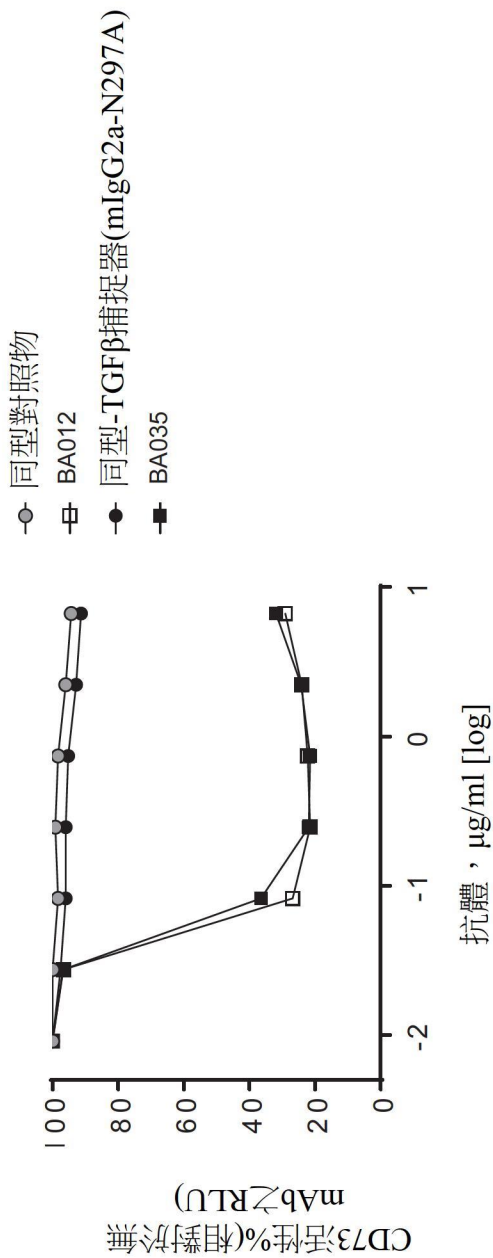
【圖9A】



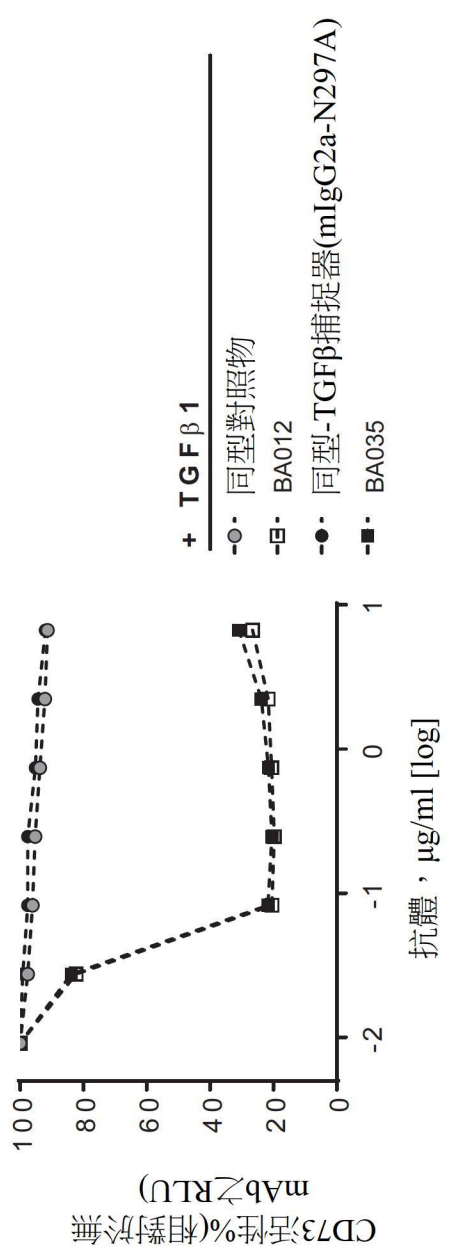
【圖9B】



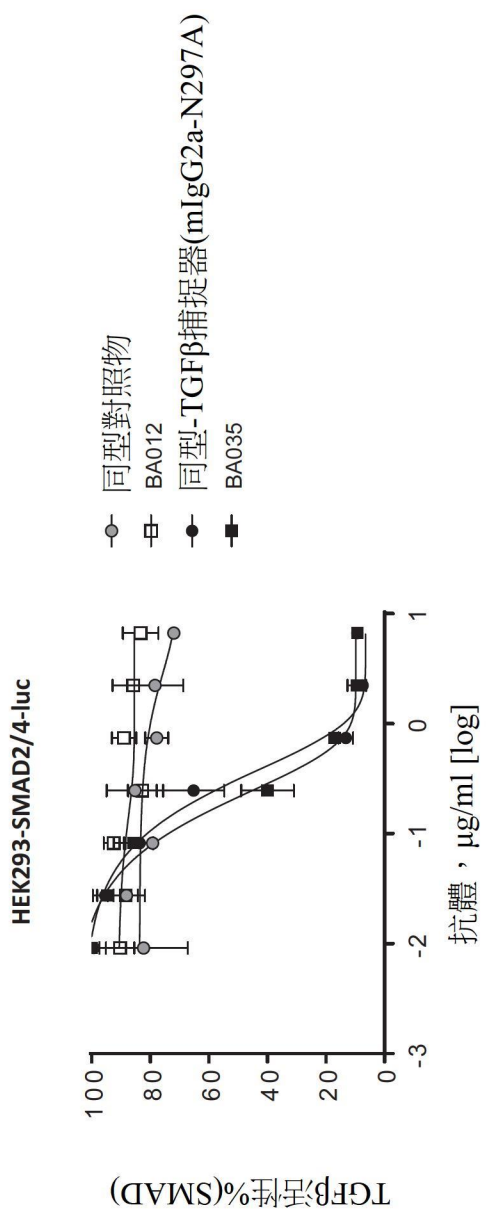
【圖9C】



【圖9D】

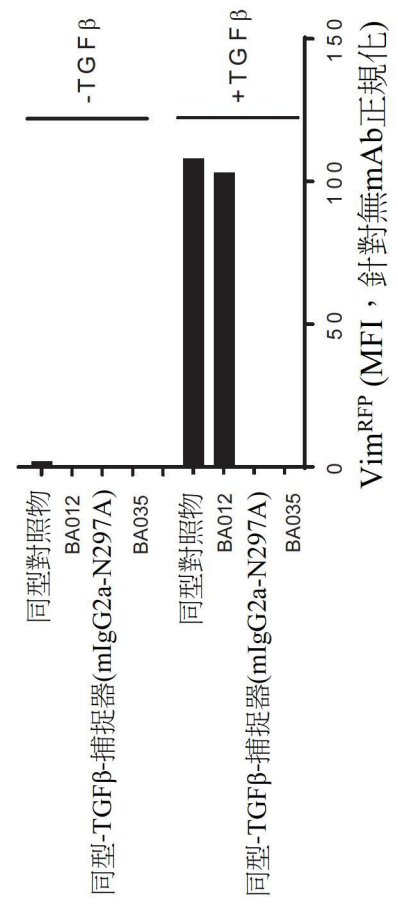


【圖9E】

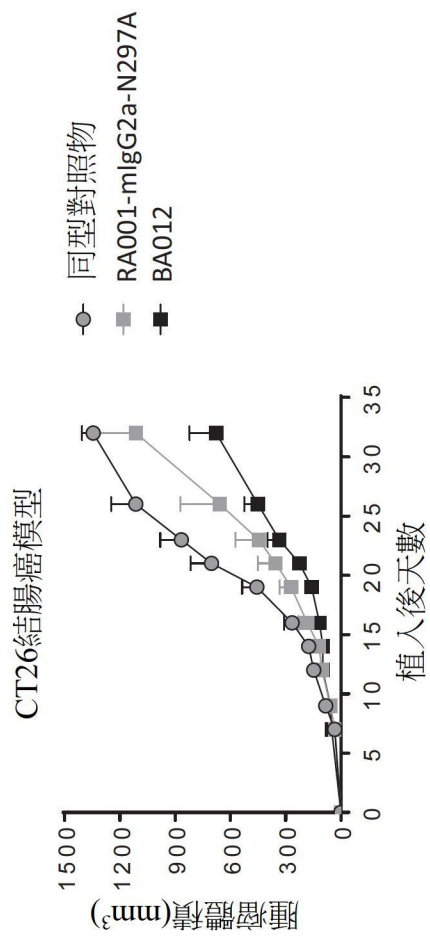


【圖10A】

A549-波形蛋白-RFP



【圖10B】

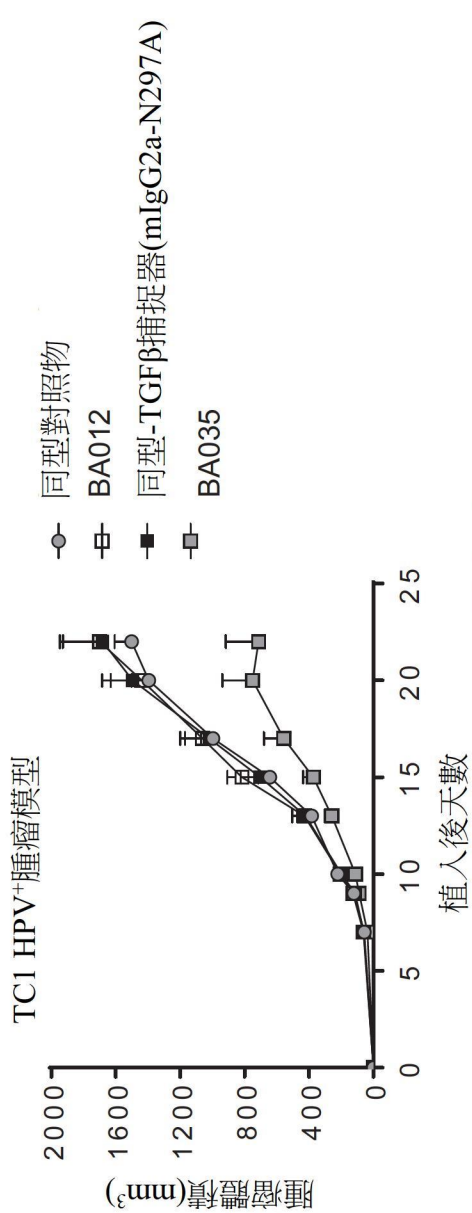


【圖11A】

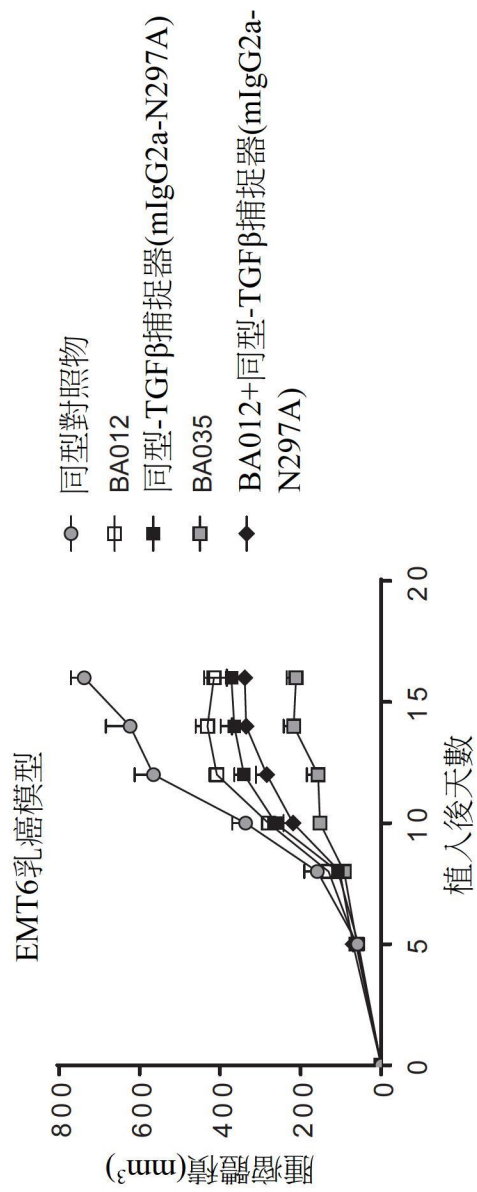


【圖11B】





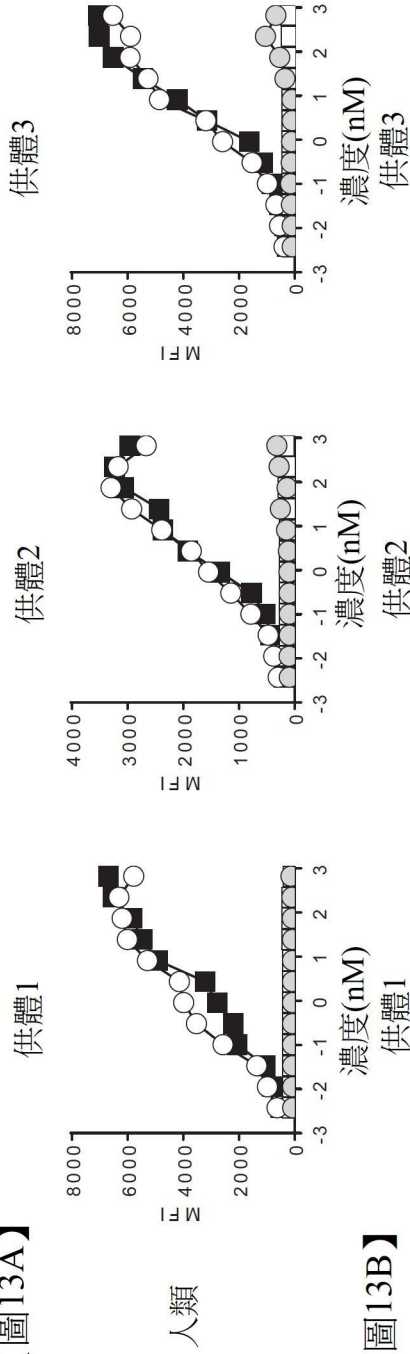
【圖12A】



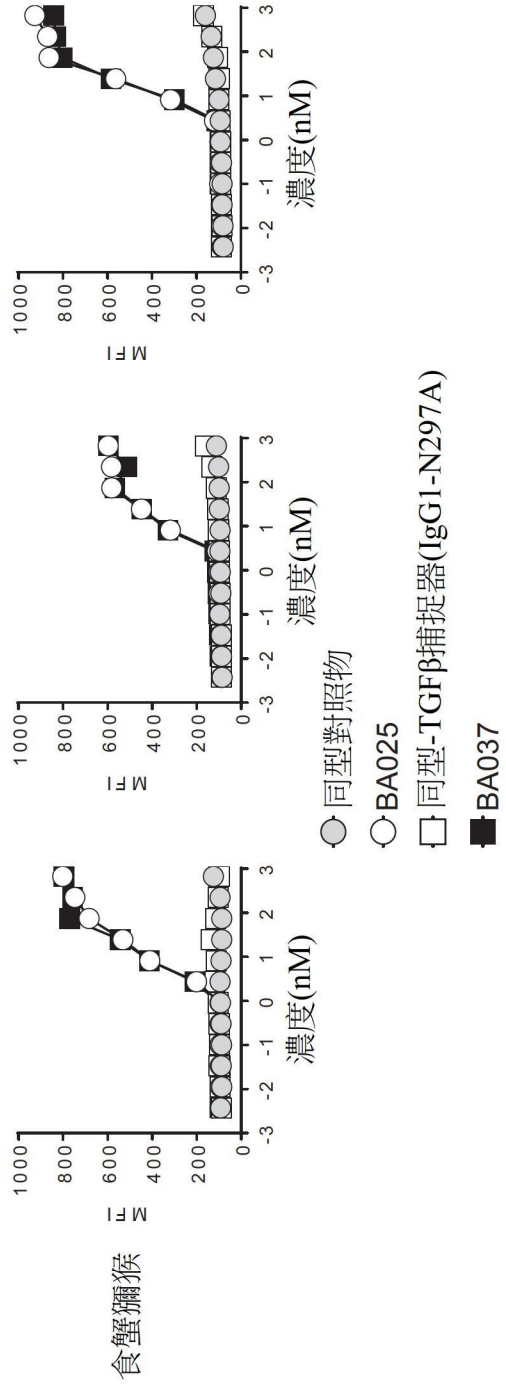
【圖12B】

PBMC衍生之CD8+ T細胞上結合於CD73之抗CD73-TGFβ捕捉器

【圖13A】

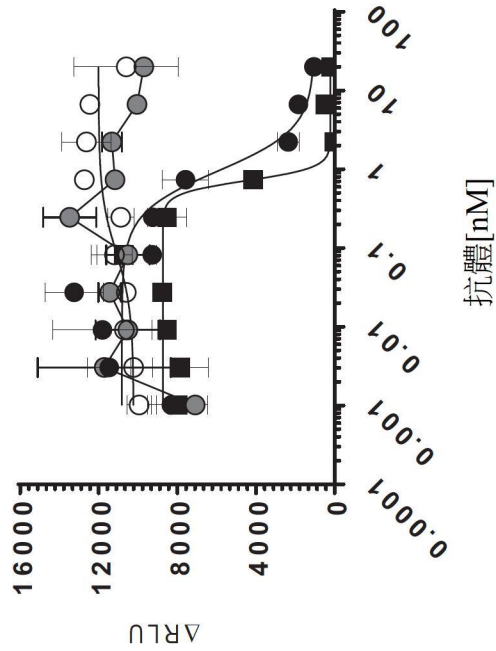


【圖13B】



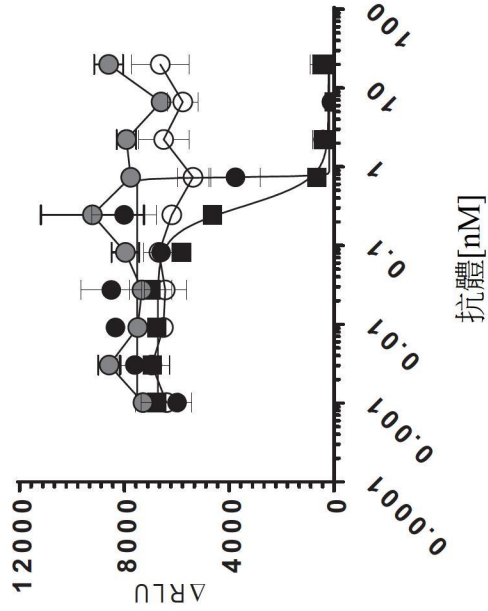
藉由抗CD73-TGFβ捕捉器進行之人類盤結合之CD73抑制

實驗1



【圖14A】

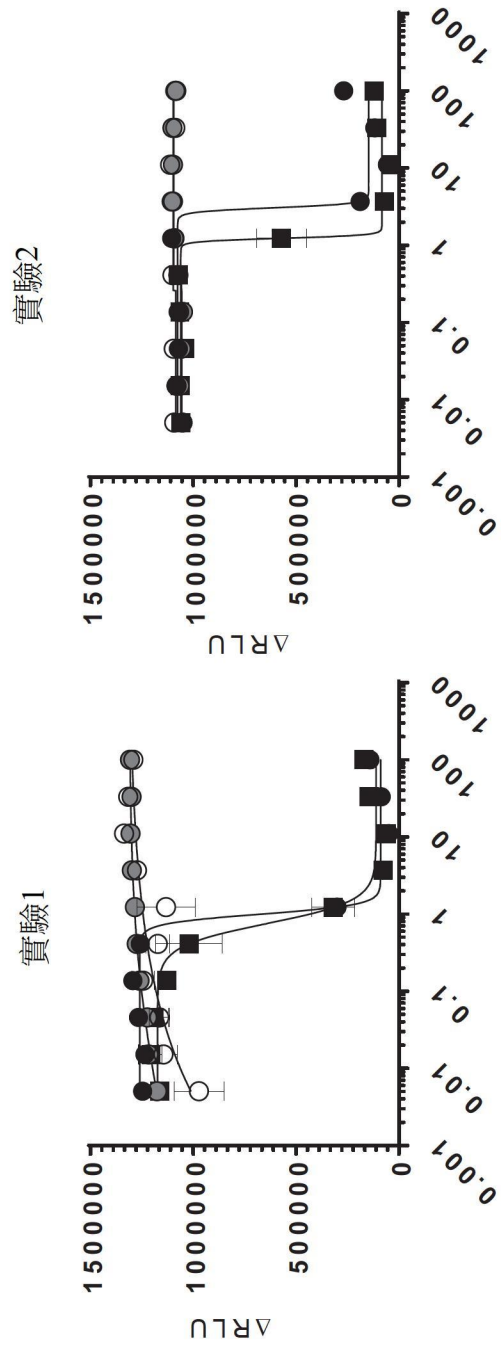
實驗2



【圖14B】

- 同型對照物
- BA025
- 同型-TGFβ捕捉器(IgG1-N297A)
- BA037

藉由抗CD73-TGFβ捕捉器進行之人類可溶性CD73抑制



【圖14C】

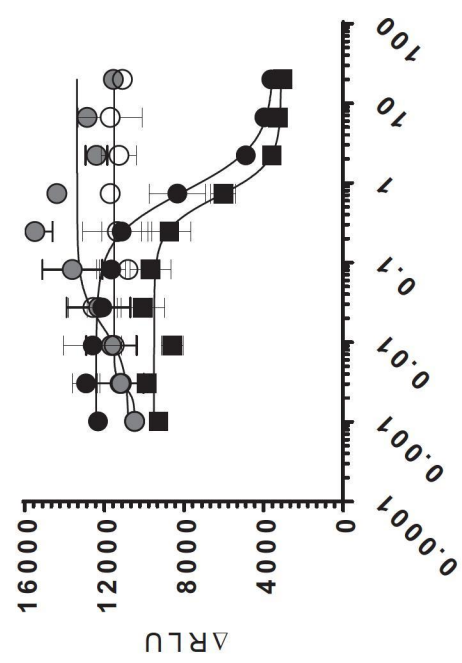
- 同型對照物
- BA025
- 同型-TGFβ捕捉器(IgG1-N297A)
- BA037

【圖14D】

【圖14C】

藉由抗CD73-TGFβ捕提器進行之食蟹獼猴盤結合之CD73抑制

實驗1

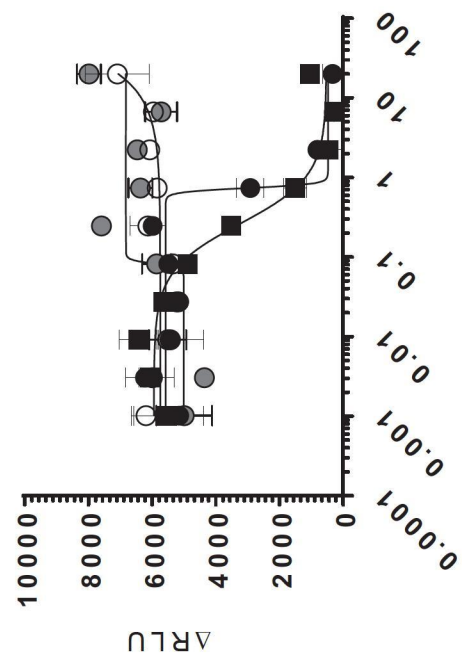


抗體 [nM]

- 同型對照物
- BA025
- 同型-TGFβ捕提器(IgG1-N297A)
- BA037

【圖15A】

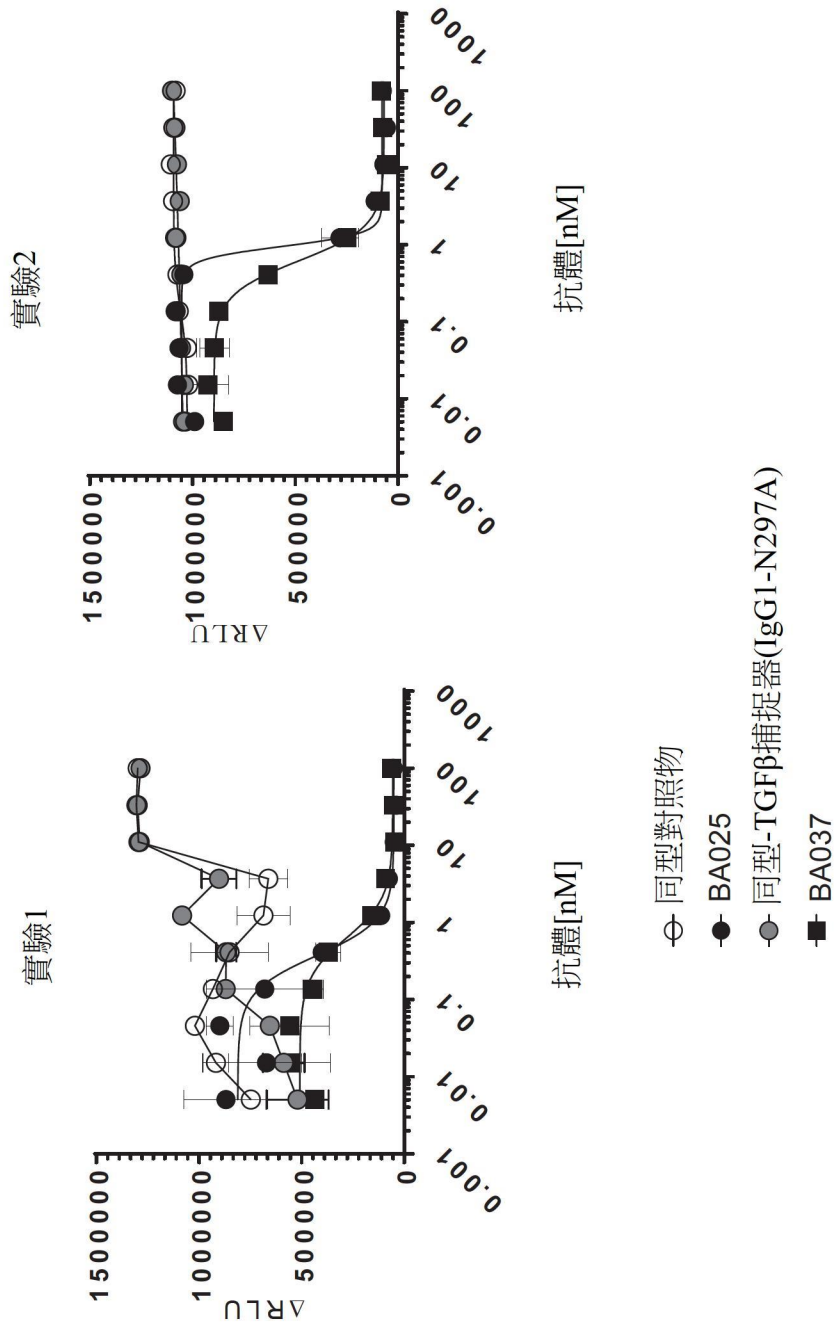
實驗2



抗體 [nM]

【圖15B】

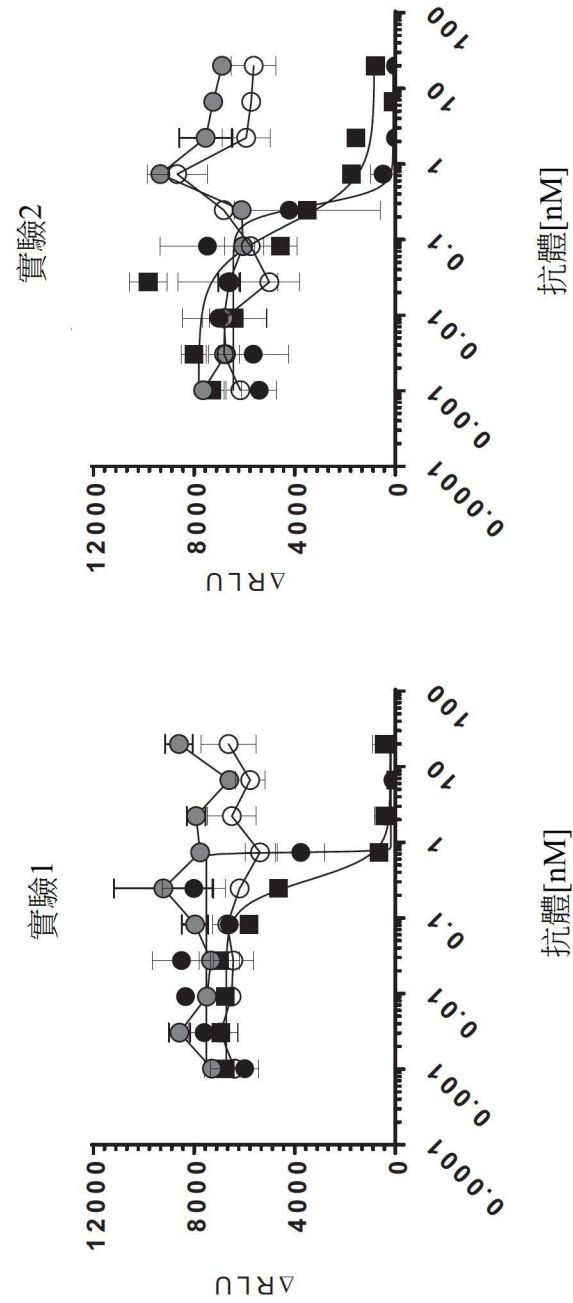
藉由抗CD73-TGFβ捕捉器進行之食蟹獼猴可溶性CD73抑制



【圖15D】

【圖15C】

藉由抗CD73-TGFβ捕捉器進行之人類細胞表現之CD73抑制

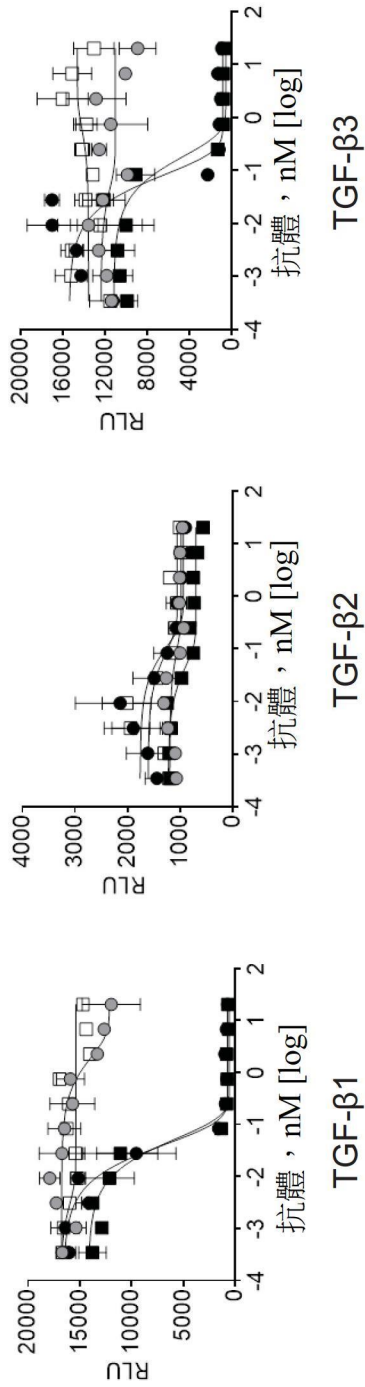


- 同型對照物
- BA025
- 同型-TGFβ捕捉器(IgG1-N297A)
- BA037

【圖16A】

【圖16B】

藉由抗CD73-TGFβ捕提器進行之TGFβ抑制



- 同型對照物
- BA025
- 同型-TGFβ捕提器(IgG1-N297A)
- BA037

【圖17C】

【圖17B】

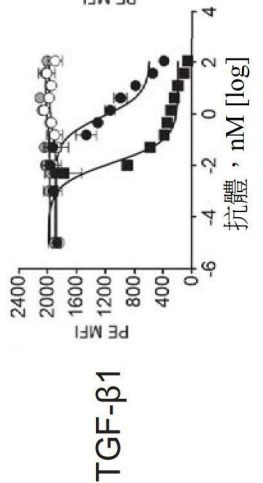
【圖17A】



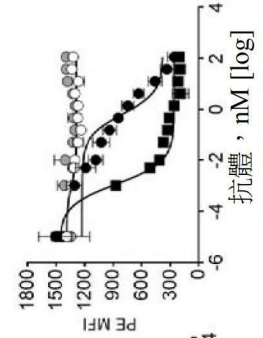
藉由抗CD73-TGFβ捕捉器進行之TGFβ抑制

實驗1-(RT)

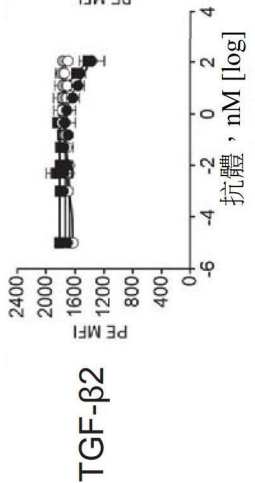
實驗2-(RT)



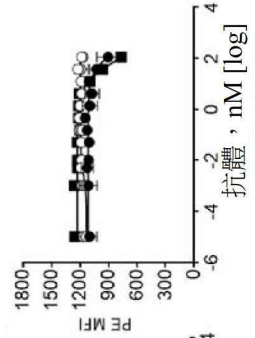
【圖18A】



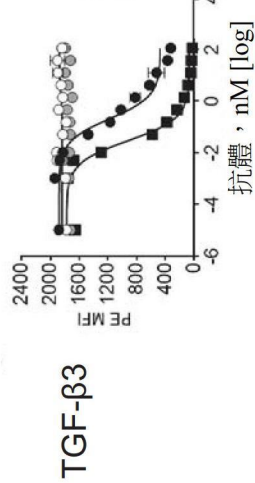
【圖18D】



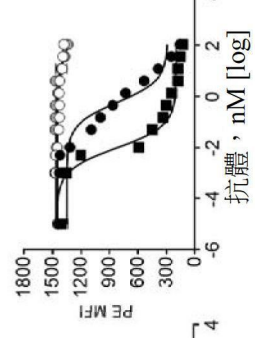
【圖18B】



【圖18E】



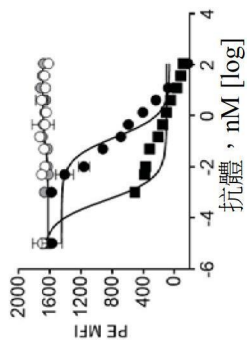
【圖18C】



【圖18F】

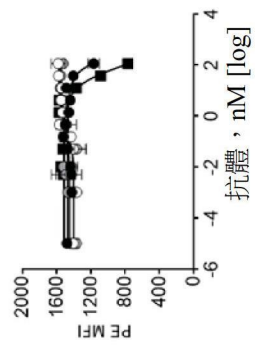
藉由抗CD73-TGFβ捕捉器進行之TGFβ抑制

實驗3-(37°C)



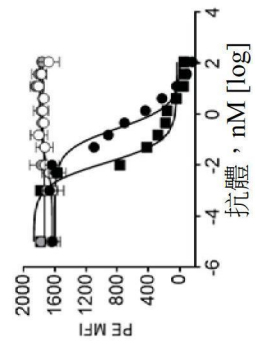
【圖18G】

TGF-β1



【圖18H】

TGF-β2



【圖18I】

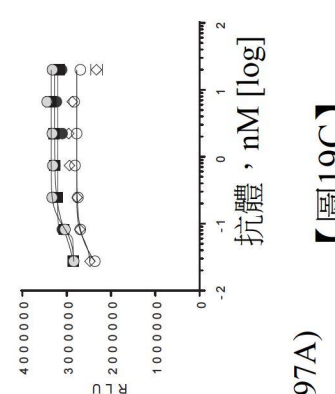
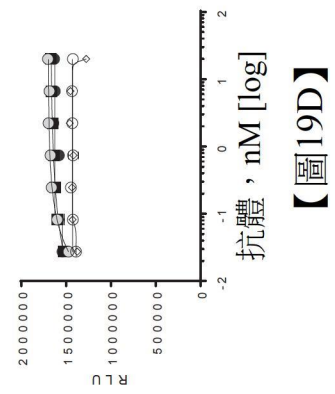
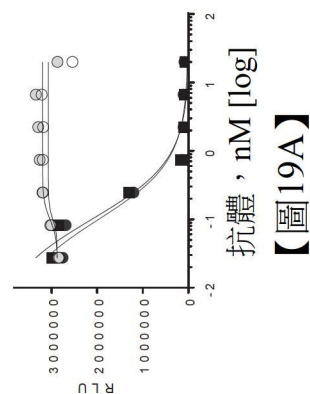
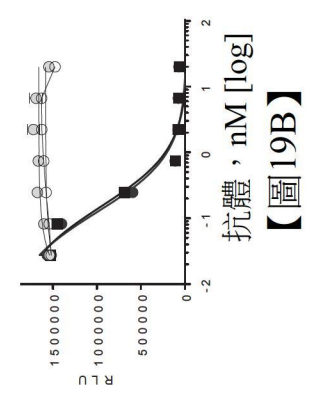
TGF-β3

- BA037
- BA025
- 同型對照物
- 同型-TGFβ捕捉器(IgG1-N297A)

抗CD73-TGFβ捕捉器之CD73內化

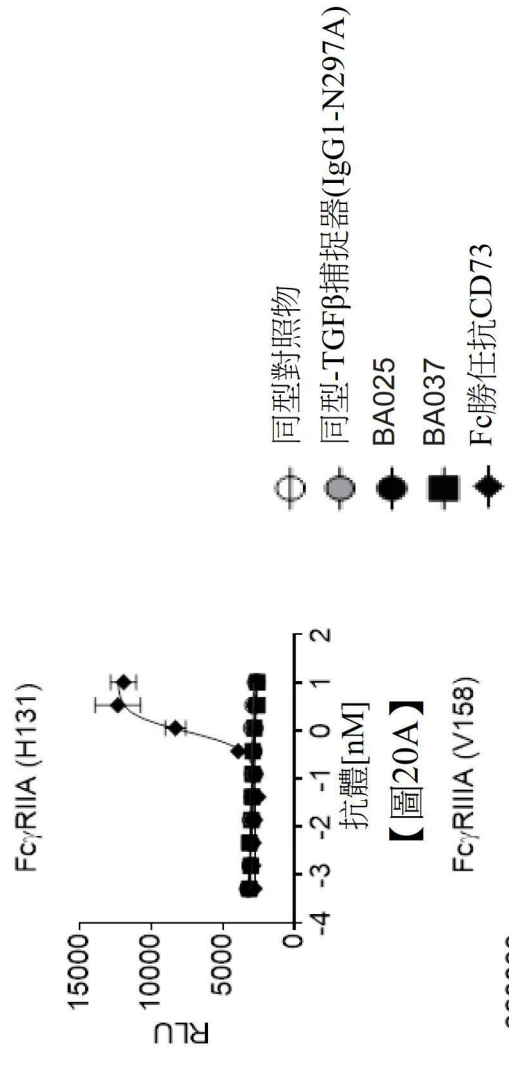
實驗2

實驗1

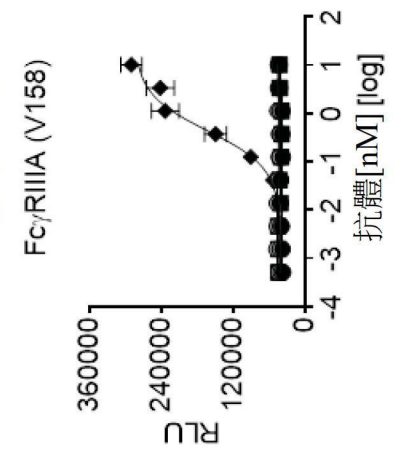


- BA037
- BA025
- 同型對照物
- 同型-TGFβ捕捉器(IgG1-N297A)
- ⊗ 單獨的DM1-ADC

藉由BA037進行之FcγR活化

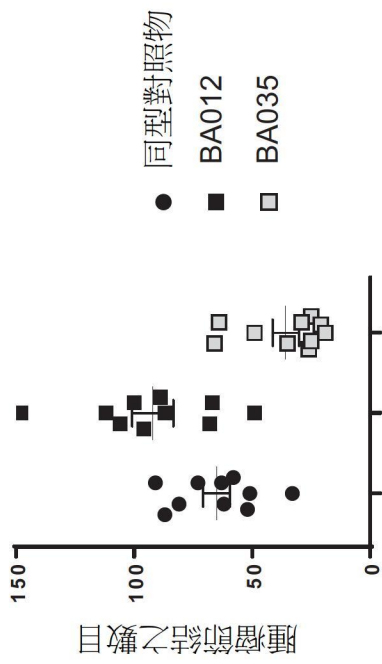


【圖20A】

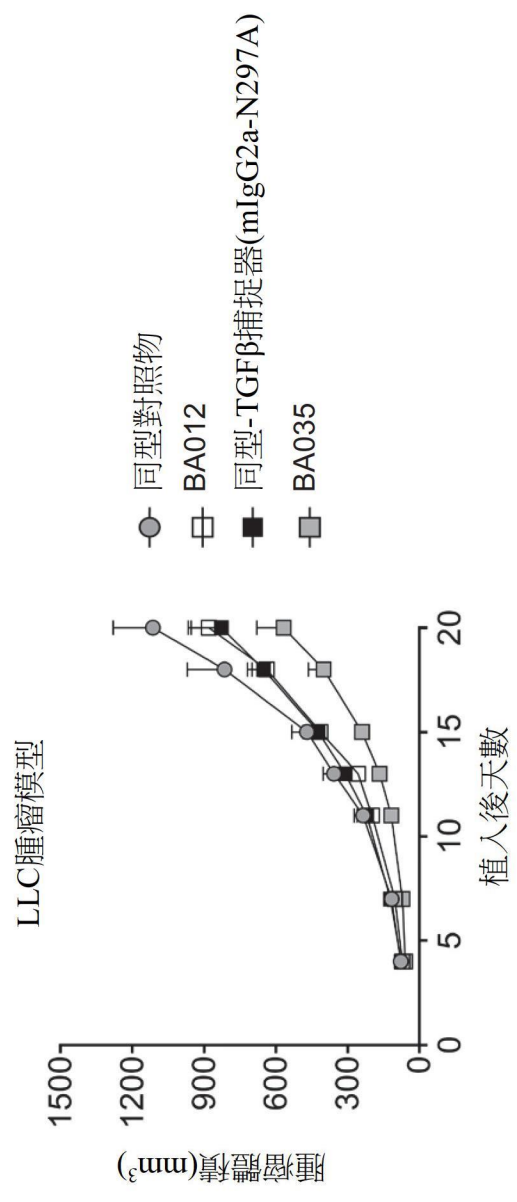


【圖20B】

EMT6乳癌模型

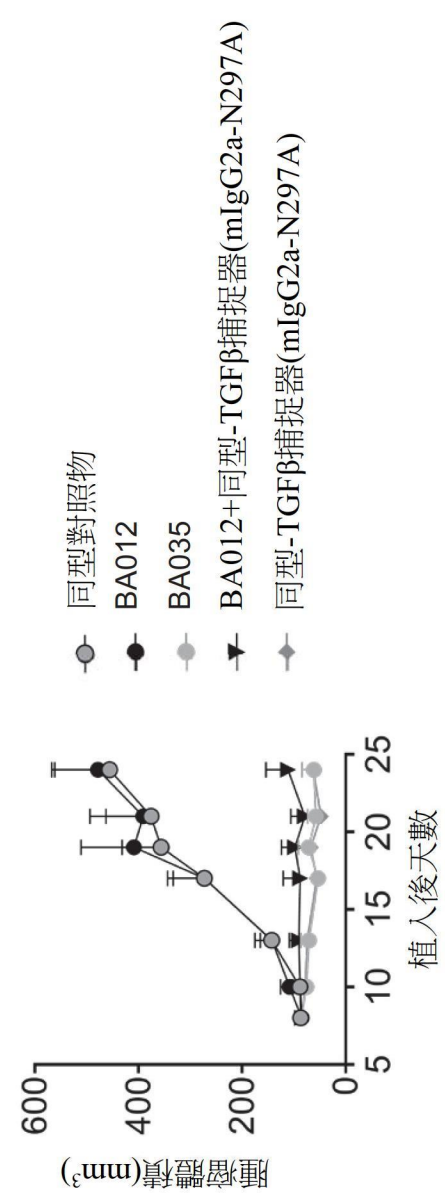


【圖21】

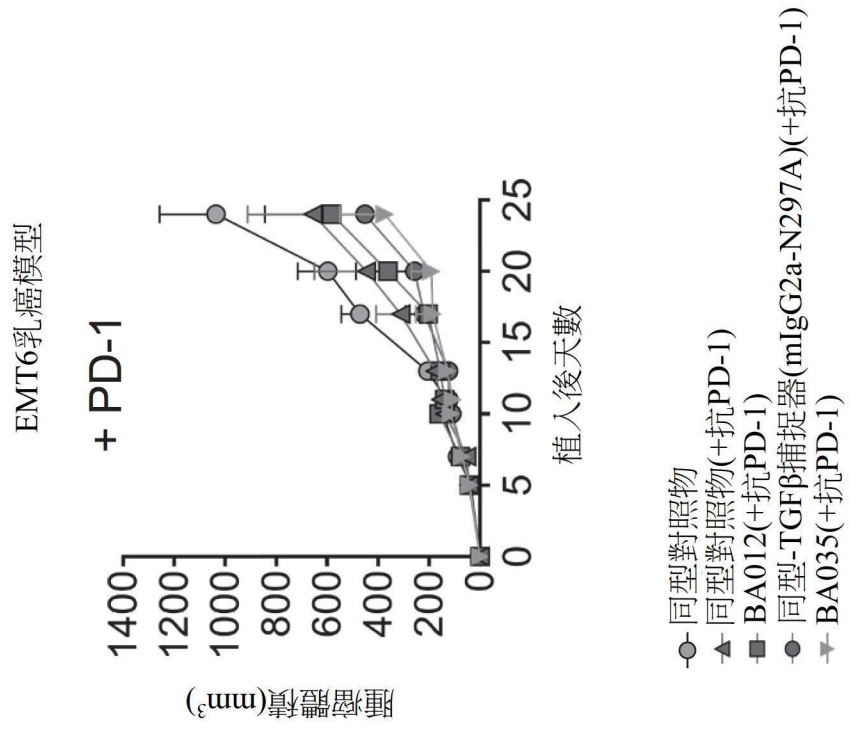


【圖22】

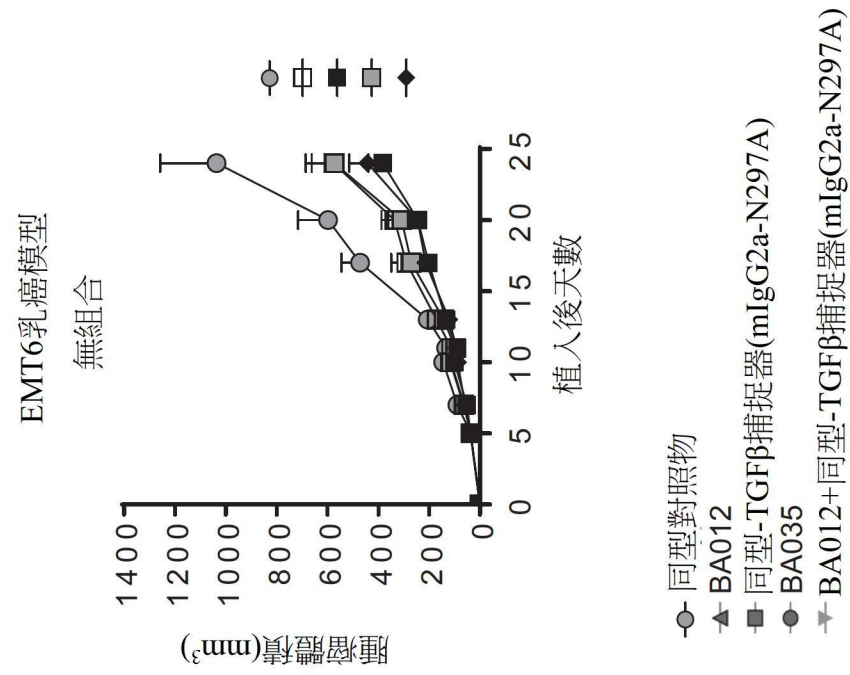
Detroit562異種移植模型



【圖23】



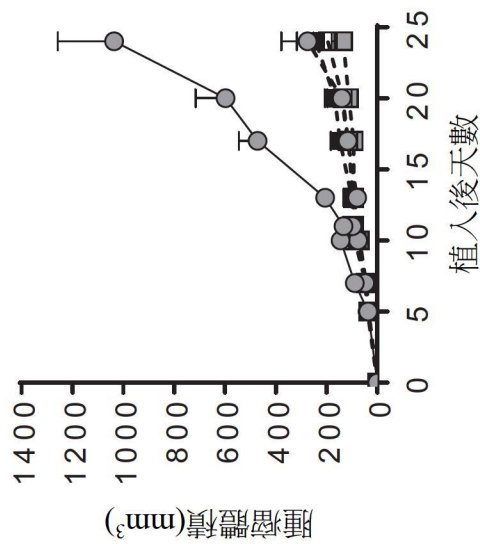
【圖24B】



【圖24A】



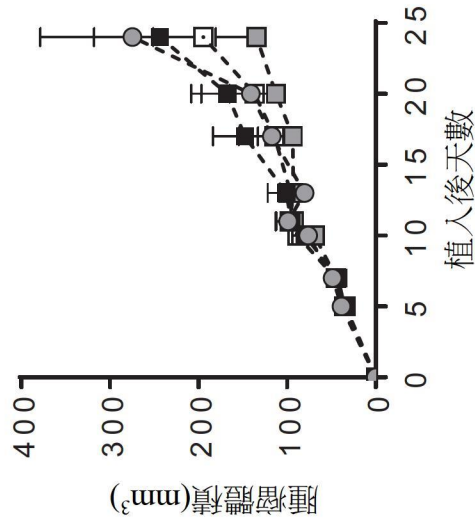
EMT6乳癌模型  
+小紅莓



- 同型對照物
- 同型對照物(+小紅莓)
- BA012(+小紅莓)
- 同型-TGFβ捕捉器(+小紅莓)
- BA035(+小紅莓)

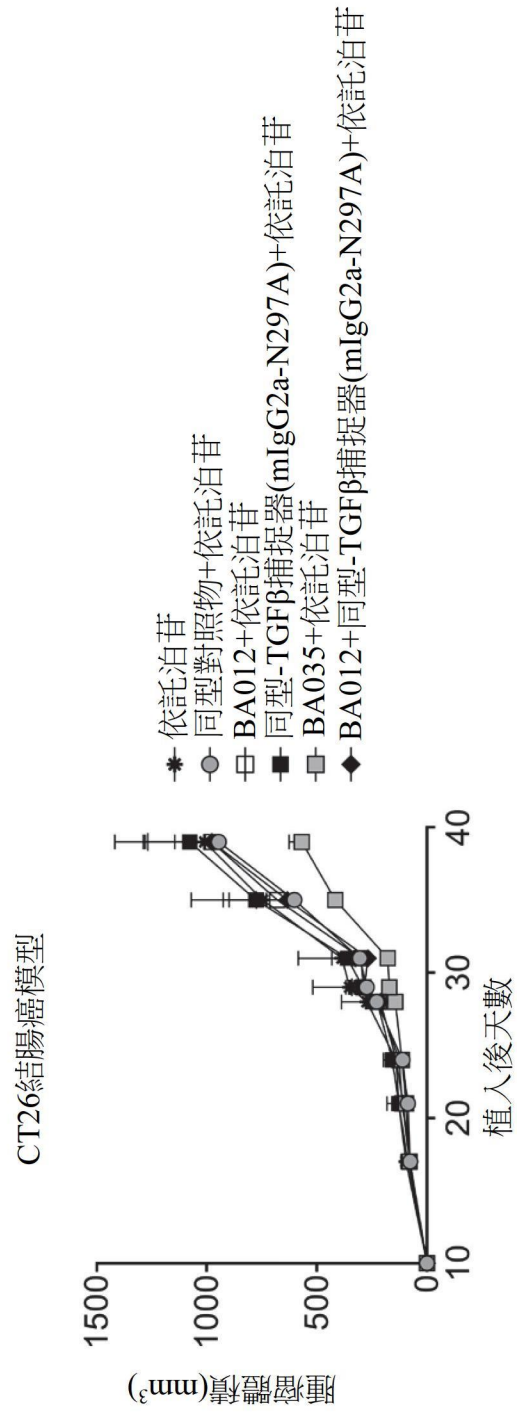
【圖24C】

EMT6乳癌模型  
+小紅莓



- 同型對照物(+小紅莓)
- BA012(+小紅莓)
- 同型-TGFβ捕捉器(mIgG2a-N297A)(+小紅莓)
- BA035(+小紅莓)

【圖24D】



【圖25】