



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106795222 A

(43)申请公布日 2017.05.31

(21)申请号 201580039067.9

(22)申请日 2015.06.18

(30)优先权数据

62/015,710 2014.06.23 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.01.17

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/036419 2015.06.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/200089 EN 2015.12.30

(71)申请人 戊瑞治疗有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 J·汉布尔顿 E·马斯特勒

J·赞吉 R·斯科尔斯基 H·向

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

*C07K 16/28*(2006.01)

*A61K 39/395*(2006.01)

*A61P 29/00*(2006.01)

*A61P 19/02*(2006.01)

权利要求书2页 说明书37页

序列表66页 附图15页

(54)发明名称

用结合集落刺激因子1受体(CSF1R)的抗体  
治疗病状的方法

(57)摘要

本发明提供用结合集落刺激因子1受体  
(CSF1R)的抗体治疗病状的方法。此类方法包括  
但不限于治疗类风湿性关节炎的方法。

1. 一种治疗类风湿性关节炎的方法,其包括向具有类风湿性关节炎的人受试者施用有效量的结合集落刺激因子1受体(CSF1R)的抗体,其中所述抗体阻断集落刺激因子1(CSF1)结合CSF1R且阻断IL-34结合CSF1R,其中所述有效量足以在两剂后将所述受试者中CD16+单核细胞的数目减少至少50%达至少4周。

2. 权利要求1的方法,其中有效剂量介于0.2mg/kg和10mg/kg之间,或介于1和10mg/kg之间,或介于1和5mg/kg之间。

3. 权利要求1或权利要求2的方法,其中以每两周或更久一次的给药频率施用所述抗体。

4. 一种治疗类风湿性关节炎的方法,其包括向具有类风湿性关节炎的人受试者施用结合集落刺激因子1受体(CSF1R)的抗体,其中所述抗体阻断集落刺激因子1(CSF1)结合CSF1R且阻断IL-34结合CSF1R,其中以介于0.2mg/kg和10mg/kg之间的剂量和每两周或更久一次的给药频率施用所述抗体。

5. 前述权利要求任一项的方法,其中所述给药频率为小于每两周一次,每两周一次,每三周一次,每四周一次,每个月一次,每五周一次,每六周一次,每七周一次,每两个月一次,每三个月一次,或每年四次。

6. 前述权利要求任一项的方法,其中所述方法包括施用一剂所述抗体。

7. 权利要求1至5任一项的方法,其中所述方法包括施用两剂所述抗体。

8. 权利要求7的方法,其中相隔至少一周施用所述剂。

9. 权利要求7的方法,其中相隔至少两周施用所述剂。

10. 前述权利要求任一项的方法,其中剂量介于1mg/kg和10mg/kg之间。

11. 前述权利要求任一项的方法,其中剂量介于3mg/kg和10mg/kg之间。

12. 前述权利要求任一项的方法,其中在施用至少一剂所述抗体之后,所述受试者中CD16+单核细胞的数目减少至少50%。

13. 前述权利要求任一项的方法,其中CD16-单核细胞的数目没有减少或减少不及20%。

14. 前述权利要求任一项的方法,其中所述受试者中CD16+单核细胞的数目减少至少75%。

15. 前述权利要求任一项的方法,其中CD16+单核细胞的数目减少至少50%达至少一周,至少两周,至少三周,至少四周,至少五周,至少六周,至少七周,或至少八周。

16. 权利要求2至15任一项的方法,其中所述CD16+单核细胞为CD16+外周血单核细胞。

17. 前述权利要求任一项的方法,其中至少一种骨再吸收标志物的水平在施用至少一剂所述抗体之后降低。

18. 权利要求17的方法,其中至少一种骨再吸收标志物的水平降低至少20%。

19. 权利要求17的方法,其中至少一种骨再吸收标志物的水平降低至少50%。

20. 权利要求17至19任一项的方法,其中所述至少一种骨再吸收标志物选自CTx和TRAP5b。

21. 权利要求20的方法,其中所述至少一种骨再吸收标志物为CTx。

22. 前述权利要求任一项的方法,其中所述抗体选自:

a) 包含包含序列SEQ ID NO:39的重链和包含序列SEQ ID NO:46的轻链的抗体;

b) 包含包含具有序列SEQ ID NO:15的重链(HC)CDR1,具有序列SEQ ID NO:16的HC CDR2,和具有序列SEQ ID NO:17的HC CDR3的重链;及包含具有序列SEQ ID NO:18的轻链(LC)CDR1,具有序列SEQ ID NO:19的LC CDR2,和具有序列SEQ ID NO:20的LC CDR3的轻链的抗体;和

c) 包含包含序列SEQ ID NO:53的重链和包含序列SEQ ID NO:60的轻链的抗体。

23. 权利要求22的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

24. 权利要求22或权利要求23的方法,其中所述抗体选自Fab,Fv,scFv,Fab' 和(Fab')<sub>2</sub>。

25. 前述权利要求任一项的方法,其中在施用一剂后至少两周,至少三周,至少四周,至少一个月,至少六周,或至少两个月在来自所述受试者的血清中能检测到所述抗体。

26. 权利要求25的方法,其中在施用一剂后至少四周,至少一个月,至少六周,或至少两个月在来自所述受试者的血清中能检测到所述抗体。

27. 权利要求26的方法,其中剂量介于3mg/kg和10mg/kg之间。

28. 前述权利要求任一项的方法,其中所述抗体在所述受试者中的半衰期大于2天。

29. 权利要求28的方法,其中所述抗体的半衰期大于4天。

30. 权利要求28的方法,其中所述抗体的半衰期大于15天。

31. 权利要求28的方法,其中所述抗体的半衰期大于28天。

32. 权利要求28的方法,其中所述抗体的半衰期大于42天。

33. 权利要求28至32任一项的方法,其中剂量介于3mg/kg和10mg/kg之间。

## 用结合集落刺激因子1受体 (CSF1R) 的抗体治疗病状的方法

[0001] 本申请要求2014年6月23日提交的美国临时申请No. 62/015,710的权益,出于任何目的以引用的方式将其整体并入本文。

### 技术领域

[0002] 本发明提供用结合集落刺激因子1受体 (CSF1R) 的抗体治疗病状的方法。所述方法包括但不限于治疗类风湿性关节炎的方法。

### [0003] 背景

[0004] 集落刺激因子1受体 (在本文中称为CSF1R;在本领域中也称为FMS, FIM2, C-FMS, M-CSF受体和CD115) 是一种具有酪氨酸激酶活性的具有N末端细胞外结构域 (ECD) 和C末端细胞内结构域的单跨膜受体。CSF1或白介素34配体 (在本文中称为IL-34; Lin等, *Science* 320:807-11 (2008)) 配体结合于CSF1R会导致受体二聚化,上调CSF1R蛋白质酪氨酸激酶活性,CSF1R酪氨酸残基磷酸化和下游信号传导事件。CSF1与IL-34两者均刺激单核细胞存活,增殖和分化成巨噬细胞以及其它单核细胞性细胞谱系,如破骨细胞,树突细胞和小神经胶质细胞。

[0005] 已发现许多肿瘤细胞分泌CSF1,其通过CSF1R活化单核细胞/巨噬细胞。已示出肿瘤中的CSF1水平与肿瘤中的肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 水平相关。已发现较高水平的TAM与不良患者预后相关。此外,已发现在例如小鼠中的人乳癌异种移植物中,CSF1会促进肿瘤生长和进展成转移态。参见例如Paulus等, *Cancer Res.* 66:4349-56 (2006)。此外,CSF1R在骨转移中的溶骨性骨破坏中起作用。参见例如Ohno等, *Mol. Cancer Ther.* 5:2634-43 (2006)。

[0006] 也已发现CSF1和它的受体涉及于各种炎症性和自体免疫性疾病中。参见例如Hamilton, *Nat. Rev.* 8:533-44 (2008)。举例来说,已发现来自受类风湿性关节炎折磨的关节的滑液内皮细胞会产生CSF1,从而表明CSF1和它的受体在所述疾病中具有作用。在关节炎小鼠模型中,用抗体阻断CSF1R活性会产生正性临床效应,包括骨和软骨的破坏降低以及巨噬细胞数目减少。参见例如Kitaura等, *J. Clin. Invest.* 115:3418-3427 (2005)。

[0007] 如巨噬细胞,小神经胶质细胞和破骨细胞的成熟分化骨髓谱系促成如类风湿性关节炎,多发性硬化症和骨丧失疾病的各种疾病的病理。分化骨髓谱系细胞源于周边血液单核细胞中间体。CSF1R刺激促进单核细胞自骨髓前体发育,单核细胞增殖和存活,以及周边血液单核细胞分化成分化骨髓谱系细胞,如巨噬细胞,小神经胶质细胞和破骨细胞。因此,CSF1R刺激促进分化骨髓谱系细胞的增殖,存活,活化和成熟,并且在病理环境中,CSF1R刺激促进分化骨髓谱系细胞能够介导疾病病理。

### [0008] 概述

[0009] 在一些实施方案中,提供治疗类风湿性关节炎的方法,其包括向具有类风湿性关节炎的人受试者施用有效量的结合集落刺激因子1受体 (CSF1R) 的抗体,其中所述抗体阻断集落刺激因子1 (CSF1) 结合CSF1R且阻断IL-34结合CSF1R,其中所述有效量足以在两剂后将所述受试者中CD16+单核细胞的数目减少至少50%达至少4周。在一些实施方案中,有效剂量介于0.2mg/kg和10mg/kg之间,或介于1和10mg/kg之间,或介于1和5mg/kg之间。在一些实

施方案中,以每两周或更久一次的给药频率施用所述抗体。

[0010] 在一些实施方案中,提供治疗类风湿性关节炎的方法。在一些实施方案中,所述方法包括向具有类风湿性关节炎的受试者施用结合集落刺激因子1受体(CSF1R)的抗体,其中所述抗体阻断集落刺激因子1(CSF1)结合CSF1R且阻断IL-34结合CSF1R,其中以介于0.2mg/kg和10mg/kg之间的剂量和每两周或更久一次的给药频率施用所述抗体。在一些实施方案中,所述给药频率为小于每两周一次,每两周一次,每三周一次,每四周一次,每个月一次,每五周一次,每六周一次,每七周一次,每两个月一次,每三个月一次,或每年四次。在一些实施方案中,剂量介于1mg/kg和10mg/kg之间。在一些实施方案中,剂量介于3mg/kg和10mg/kg之间。在一些实施方案中,所述方法包括施用一剂所述抗体。在一些实施方案中,所述方法包括施用两剂所述抗体。在一些实施方案中,相隔至少一周,或相隔至少两周施用所述剂。

[0011] 在一些实施方案中,在施用至少一剂所述抗体之后,所述受试者中CD16+单核细胞的数目减少至少50%。在一些实施方案中,CD16-单核细胞的数目没有减少或减少不及20%。在一些实施方案中,所述受试者中CD16+单核细胞的数目减少至少75%。在一些实施方案中,CD16+单核细胞的数目减少至少50%达至少一周,至少两周,至少三周,至少四周,至少五周,至少六周,至少七周,或至少八周。在一些实施方案中,所述CD16+单核细胞为CD16+外周血单核细胞。

[0012] 在一些实施方案中,至少一种骨再吸收标志物的水平在施用至少一剂所述抗体之后降低。在一些实施方案中,至少一种骨再吸收标志物的水平降低至少20%。在一些实施方案中,至少一种骨再吸收标志物的水平降低至少50%。在一些实施方案中,所述至少一种骨再吸收标志物选自CTx和TRAP5b。在一些实施方案中,所述至少一种骨再吸收标志物为CTx。

[0013] 在一些实施方案中,在施用一剂后至少两周,至少三周,至少四周,至少一个月,至少六周,或至少两个月在来自所述受试者的血清中能检测到所述抗体。在一些实施方案中,在施用一剂后至少四周,至少一个月,至少六周,或至少两个月在来自所述受试者的血清中能检测到所述抗体。在一些实施方案中,剂量介于3mg/kg和10mg/kg之间。在一些实施方案中,所述抗体在所述受试者中的半衰期大于2天。在一些实施方案中,所述抗体的半衰期大于4天。在一些实施方案中,所述抗体的半衰期大于15天。在一些此类实施方案中,剂量介于3mg/kg和10mg/kg之间。

[0014] 在本文所述方法的任何实施方案中,抗体重链和/或抗体轻链可具有下面的结构。

[0015] 在一些实施方案中,重链包含与选自SEQ ID NO:9,11,13,和39至45的序列至少90%,至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列。在一些实施方案中,轻链包含与选自SEQ ID NO:10,12,14,和46至52的序列至少90%,至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列。在一些实施方案中,重链包含与选自SEQ ID NO:9,11,13,和39至45的序列至少90%,至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列,并且轻链包含与选自SEQ ID NO:10,12,14,和46至52的序列至少90%,至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列。

[0016] 在一些实施方案中,HC CDR1,HC CDR2和HC CDR3包含一组选自以下的序列:(a) SEQ ID NO:15,16和17;(b) SEQ ID NO:21,22和23;以及(c) SEQ ID NO:27,28和29。在一些实施方案中,LC CDR1,LC CDR2和LC CDR3包含一组选自以下的序列:(a) SEQ ID NO:18,19

和20; (b) SEQ ID NO:24,25和26;以及(c) SEQ ID NO:30,31和32。

[0017] 在一些实施方案中,重链包含HC CDR1,HC CDR2和HC CDR3,其中所述HC CDR1,HC CDR2和HC CDR3包含一组选自以下的序列:(a) SEQ ID NO:15,16和17;(b) SEQ ID NO:21,22和23;以及(c) SEQ ID NO:27,28和29;并且轻链包含LC CDR1,LC CDR2和LC CDR3,其中所述LC CDR1,LC CDR2和LC CDR3包含一组选自以下的序列:(a) SEQ ID NO:18,19和20;(b) SEQ ID NO:24,25和26;以及(c) SEQ ID NO:30,31和32。

[0018] 在一些实施方案中,抗体包含重链和轻链,其中所述抗体包含:(a) 包含与SEQ ID NO:9至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:10至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;(b) 包含与SEQ ID NO:11至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:12至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;(c) 包含与SEQ ID NO:13至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:14至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;(d) 包含与SEQ ID NO:39至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:46至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;(e) 包含与SEQ ID NO:40至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:46至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;(f) 包含与SEQ ID NO:41至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:46至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;(g) 包含与SEQ ID NO:39至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:47至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;(h) 包含与SEQ ID NO:40至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:47至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;(i) 包含与SEQ ID NO:41至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:47至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;以及(j) 包含与SEQ ID NO:42至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:48至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;(k) 包含与SEQ ID NO:42至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:49至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;(l) 包含与SEQ ID NO:42至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:50至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;(m) 包含与SEQ ID NO:43至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:48至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;(n) 包含与SEQ ID NO:43至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:49至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;(o) 包含与SEQ ID NO:43至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:50至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;(p) 包含与SEQ ID NO:44至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:51至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;(q) 包含与SEQ ID NO:44至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:52至少95%,至少97%,至少99%或100%相同的序列的轻链;(r) 包含与SEQ ID NO:45至少95%,至少97%,至少99%或

100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:51至少95%，至少97%，至少99%或100%相同的序列的轻链；或(s)包含与SEQ ID NO:45至少95%，至少97%，至少99%或100%相同的序列的重链和包含与SEQ ID NO:52至少95%，至少97%，至少99%或100%相同的序列的轻链。

[0019] 在一些实施方案中，抗体包含重链和轻链，其中所述抗体包含：(a)包含具有序列SEQ ID NO:15的重链(HC)CDR1，具有序列SEQ ID NO:16的HC CDR2，和具有序列SEQ ID NO:17的HC CDR3的重链；和包含具有序列SEQ ID NO:18的轻链(LC)CDR1，具有序列SEQ ID NO:19的LC CDR2，和具有序列SEQ ID NO:20的LC CDR3的轻链；(b)包含具有序列SEQ ID NO:21的重链(HC)CDR1，具有序列SEQ ID NO:22的HC CDR2，和具有序列SEQ ID NO:23的HC CDR3的重链；和包含具有序列SEQ ID NO:24的轻链(LC)CDR1，具有序列SEQ ID NO:25的LC CDR2，和具有序列SEQ ID NO:26的LC CDR3的轻链；或(c)包含具有序列SEQ ID NO:27的重链(HC)CDR1，具有序列SEQ ID NO:28的HC CDR2，和具有序列SEQ ID NO:29的HC CDR3的重链；和包含具有序列SEQ ID NO:30的轻链(LC)CDR1，具有序列SEQ ID NO:31的LC CDR2，和具有序列SEQ ID NO:32的LC CDR3的轻链。

[0020] 在一些实施方案中，抗体包含重链和轻链，其中所述抗体包含：(a)包含序列SEQ ID NO:53的重链和包含序列SEQ ID NO:60的轻链；(b)包含序列SEQ ID NO:53的重链和包含序列SEQ ID NO:61的轻链；或(c)包含序列SEQ ID NO:58的重链和包含序列SEQ ID NO:65的轻链。在一些实施方案中，抗体包含重链和轻链，其中所述抗体包含：(a)由序列SEQ ID NO:53组成的重链和由序列SEQ ID NO:60组成的轻链；(b)由序列SEQ ID NO:53组成的重链和由序列SEQ ID NO:61组成的轻链；或(c)由序列SEQ ID NO:58组成的重链和由序列SEQ ID NO:65组成的轻链。

[0021] 在一些实施方案中，抗体为人源化抗体。在一些实施方案中，抗体选自Fab, Fv, scFv, Fab' 和 (Fab')<sub>2</sub>。在一些实施方案中，抗体为嵌合抗体。在一些实施方案中，抗体选自IgA, IgG和IgD。在一些实施方案中，抗体为IgG。在一些实施方案中，抗体为IgG4。在一些实施方案中，抗体为在至少一个IgG4重链恒定区中包含S241P突变的IgG4。

[0022] 在一些实施方案中，抗体结合人CSF1R和/或结合食蟹猕猴(cynomolgus)CSF1R。在一些实施方案中，抗体阻断配体结合CSF1R。在一些实施方案中，抗体可阻断CSF1和/或IL-34结合CSF1R。在一些实施方案中，抗体阻断CSF1与IL-34两者结合CSF1R。在一些实施方案中，抗体抑制配体诱导的CSF1R磷酸化。在一些实施方案中，抗体抑制CSF1和/或IL-34诱导的CSF1R磷酸化。在一些实施方案中，抗体结合人CSF1R的亲和力(K<sub>d</sub>)小于1nM。在一些实施方案中，抗体在CSF1或IL-34存在下抑制单核细胞增殖和/或存活反应。

[0023] 在一些实施方案中，提供一种包含结合CSF1R的抗体的药物组合物。

[0024] 在一些实施方案中，提供包含结合CSF1R的抗体的组合物，其用于治疗人或动物的方法。在一些实施方案中，提供结合CSF1R的抗体和包含结合CSF1R的抗体的组合物，其用于治疗人或动物中的类风湿性关节炎的方法。

[0025] 附图简述

[0026] 图1A-C显示如实施例1中讨论的人源化抗体huAb1至huAb16各自的人源化重链可变区的比对。加框残基是人受体序列中的变回相应小鼠残基的氨基酸。

[0027] 图2A-C显示如实施例1中讨论的人源化抗体huAb1至huAb16各自的人源化轻链可

变区的比对。加框氨基酸是人接受体序列中的变回相应小鼠残基的残基。

[0028] 图3A-B显示如实施例2中所述,以标示的剂量单次施用之后人中血清huAb1 (“FPA008”)的清除。

[0029] 图4显示如实施例2中所述,以标示的剂量单次施用之后食蟹猴和人中血清huAb1 (“FPA008”)的清除。

[0030] 图5A-B显示如实施例3中所述,以标示的剂量单次施用之后(A)很可能接受安慰剂的CSF1低受试者和(b)很可能接受huAb1的CSF1高受试者中的血清CTx水平。

[0031] 图6A-B显示如实施例3中所述,以标示的剂量单次施用之后(A)很可能接受安慰剂的CSF1低受试者和(b)很可能接受huAb1的CSF1高受试者中的血清TRAP5b水平。

[0032] 图7显示如实施例4中所述,以标示的剂量单次施用之后每个剂量给药分组(包括安慰剂和huAb1二者)中的受试者中对非经典CD16+单核细胞的阻抑。

[0033] 图8显示如实施例4中所述,以标示的剂量单次施用之后每个剂量给药分组(包括安慰剂和huAb1二者)中的受试者中的经典CD16-单核细胞。

[0034] 图9A-B显示很可能接受huAb1的受试者中的(A)血清CSF1水平和(B)血清IL34水平。

[0035] 图10显示相隔两周施用两剂之后健康志愿者(三角形)和RA患者(空心圆圈)中huAb1随时间的血清浓度。

[0036] 图11显示两剂huAb1 (“FPA008”)之后健康志愿者中非经典CD16+单核细胞的减少。

[0037] 图12显示两剂huAb1之后RA患者中非经典CD16+单核细胞的减少。

[0038] 详述

[0039] 提供治疗病状的方法,其包括施用结合CSF1R,并且阻断CSF1和IL-34配体结合的抗体。如本文所讨论,结合CSF1R,并且阻断CSF1和IL-34配体结合的抗体有效治疗类风湿性关节炎。本发明者发现向人施用此类抗体减少食蟹猴中CD16+外周血单核细胞的数目,但是不影响CD16-外周血单核细胞数目。CD16+外周血单核细胞是高度炎症性的单核细胞。参见例如Ziegler-Heitbrock, J. *Leukocyte Biol.*, 2007, 81:584-592。虽然先前发现向食蟹猴施用此类抗体减少CD16+单核细胞的数目,但是在人中观察到的效果与在食蟹猴中的效果相比实质性且出乎意料地延长。确实,以单剂仅1mg/kg, CD16+单核细胞数目受到实质性阻抑达至少一周。以3mg/kg的剂量, CD16+单核细胞数目受到实质性阻抑达至少四周,而单剂10mg/kg阻抑CD16+单核细胞数目达至少八周。而且,向人施用此类抗体还降低血清CTx水平且显示朝向血清TRAP5b水平降低的趋势,二者均为骨再吸收标志物。总而言之,这些结果提示结合CSF1R并阻断CSF1和IL-34配体结合的抗体会是以不太频繁的剂量给药对类风湿性关节炎的有效治疗。

[0040] 本文所用的章节标题仅出于组织目的,并且不应解释为限制所述主题。本文引用的所有参考文献(包括专利申请和公布)都以引用的方式整体并入。

[0041] 定义

[0042] 除非另外定义,否则与本发明关联使用的科学和技术术语将具有由本领域普通技术人员通常所理解的含义。此外,除非另外为上下文所需,否则单数术语将包括复数,并且复数术语将包括单数。

[0043] 与重组DNA,寡核苷酸合成,组织培养和转化(例如电穿孔,脂质体转染),酶促反应



以及纯化技术关联使用的示例性技术在本领域中是已知的。许多所述技术和程序尤其例如描述于 Sambrook 等 Molecular Cloning: A Laboratory Manual (第2版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)) 中。此外, 用于化学合成, 化学分析, 药物制备, 配制和递送以及患者治疗的示例性技术在本领域中也是已知的。

[0044] 在本申请中, 除非另外陈述, 否则使用“或”是指“和/或”。在多重附属性权利要求的情形下, 使用“或”仅交替回指一个以上先前独立性或附属性权利要求。此外, 除非另外明确陈述, 否则如“要素”或“组分”的术语涵盖包含一个单元的要素和组分与包含一个以上亚单元的要素和组分两者。

[0045] 如根据本公开所用, 除非另外指示, 否则以下术语应理解成具有以下含义:

[0046] 术语“核酸分子”与“多核苷酸”可互换使用, 并且是指核苷酸聚合物。所述核苷酸聚合物可含有天然和/或非天然核苷酸, 并且包括但不限于DNA, RNA和PNA。“核酸序列”是指构成核酸分子或多核苷酸的线性核苷酸序列。

[0047] 术语“多肽”与“蛋白质”可互换用于指代氨基酸残基聚合物, 并且不限于最小长度。所述氨基酸残基聚合物可含有天然或非天然氨基酸残基, 并且包括但不限于由氨基酸残基组成的肽, 寡肽, 二聚体, 三聚体和多聚体。全长蛋白质与其片段两者均由所述定义涵盖。术语也包括多肽的表达后修饰, 例如糖基化, 唾液酸化, 乙酰化, 磷酸化等。此外, 出于本发明的目的, “多肽”是指包括对天然序列的修饰, 如缺失, 添加和取代(在自然界中通常是保守性的)的蛋白质, 只要所述蛋白质保持所需活性即可。这些修饰可为故意的, 如通过定点突变诱发, 或可为偶然的, 如通过产生蛋白质的宿主的突变或归因于PCR扩增的错误。

[0048] 术语“CSF1R”在本文中是指全长CSF1R, 其包括N末端ECD, 跨膜结构域和细胞内酪氨酸激酶结构域, 有或无N末端前导序列。在一些实施方案中, CSF1R是具有氨基酸序列SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的人CSF1R。

[0049] 如本文所用的术语“CSF1R细胞外结构域”(“CSF1R ECD”)是指缺乏细胞内和跨膜结构域的CSF1R多肽。CSF1R ECD包括能够结合CSF1R和/或IL-34的全长CSF1R ECD和CSF1R ECD片段。人全长CSF1R ECD在本文中定义为包含SEQ ID NO:2的氨基酸1至512(即包括前导序列)或氨基酸20至512(即缺乏前导序列)。在一些实施方案中, 人CSF1R ECD片段包含SEQ ID NO:2的氨基酸20至506(参见SEQ ID NO:5)。在一些实施方案中, 人CSF1R片段在氨基酸507, 508, 509, 510或511处结束。在一些实施方案中, 食蟹猕猴CSF1R ECD包含序列SEQ ID NO:7(具有前导序列)或SEQ ID NO:7的氨基酸20至506(无前导序列)。

[0050] 关于抗CSF1R抗体, 术语“有活性的”或“活性”或“功能”及其语法变化形式用于指代抑制(阻断性或拮抗性抗体)或模拟(激动性抗体)至少一种上述活性的能力。称为“具有功能性”的抗体和抗体片的特征在于具有所述性质。

[0051] “免疫”活性仅是指能够诱导产生针对由天然或天然存在的CSF1R多肽所具有的抗原表位的抗体。

[0052] 如本文所用的术语“抗体”是指包含重链的至少互补决定区(CDR)1, CDR2和CDR3以及轻链的至少CDR1, CDR2和CDR3的分子, 其中所述分子能够结合抗原。术语抗体包括但不限于能够结合抗原的片段, 如Fv, 单链Fv(scFv), Fab, Fab' 和(Fab')<sub>2</sub>。术语抗体也包括但不限于嵌合抗体, 人源化抗体和如小鼠, 人, 食蟹猕猴等的各种物种的抗体。

[0053] 在一些实施方案中, 抗体包含重链可变区和轻链可变区。在一些实施方案中, 抗体

包含至少一个包含重链可变区和至少一部分重链恒定区的重链,以及至少一个包含轻链可变区和至少一部分轻链恒定区的轻链。在一些实施方案中,抗体包含两个重链,其中各重链包含重链可变区和至少一部分重链恒定区;以及两个轻链,其中各轻链包含轻链可变区和至少一部分轻链恒定区。如本文所用,单链Fv(scFv)或包含例如含有全部六个CDR(三个重链CDR和三个轻链CDR)的单一多肽链的任何其它抗体被视为具有重链和轻链。在一些所述实施方案中,重链是抗体的包含三个重链CDR的区域,而轻链在抗体的包含三个轻链CDR的区域中。

[0054] 如本文所用的术语“重链可变区”是指包含重链CDR1,框架(FR)2,CDR2,FR3和CDR3的区域。在一些实施方案中,重链可变区也包含至少一部分FR1和/或至少一部分FR4。在一些实施方案中,重链CDR1对应于Kabat残基26至35;重链CDR2对应于Kabat残基50至65;并且重链CDR3对应于Kabat残基95至102。参见例如Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest(1987和1991,NIH,Bethesda,Md.);以及图1。在一些实施方案中,重链CDR1对应于Kabat残基31至35;重链CDR2对应于Kabat残基50至65;并且重链CDR3对应于Kabat残基95至102。参见同上。

[0055] 如本文所用的术语“重链恒定区”是指包含至少三个重链恒定结构域 $C_{H1}$ , $C_{H2}$ 和 $C_{H3}$ 的区域。非限制性示例性重链恒定区包括 $\gamma$ , $\delta$ 和 $\alpha$ 。非限制性示例性重链恒定区也包括 $\epsilon$ 和 $\mu$ 。各重链恒定区对应于抗体同种型。举例来说,包含 $\gamma$ 恒定区的抗体是IgG抗体,包含 $\delta$ 恒定区的抗体是IgD抗体,并且包含 $\alpha$ 恒定区的抗体是IgA抗体。此外,包含 $\mu$ 恒定区的抗体是IgM抗体,并且包含 $\epsilon$ 恒定区的抗体是IgE抗体。某些同种型可进一步再分成子类。举例来说,IgG抗体包括但不限于IgG1(包含 $\gamma_1$ 恒定区),IgG2(包含 $\gamma_2$ 恒定区),IgG3(包含 $\gamma_3$ 恒定区)和IgG4(包含 $\gamma_4$ 恒定区)抗体;IgA抗体包括但不限于IgA1(包含 $\alpha_1$ 恒定区)和IgA2(包含 $\alpha_2$ 恒定区)抗体;并且IgM抗体包括但不限于IgM1和IgM2。

[0056] 在一些实施方案中,重链恒定区包含一个或多个对抗体赋予所需特征的突变(或取代),添加或缺失。一非限制性示例性突变是IgG4铰链区(在恒定结构域 $C_{H1}$ 与 $C_{H2}$ 之间)中的S241P突变,其使IgG4基序CPSCP变为类似于IgG1中的相应基序的CPPCP。在一些实施方案中,那个突变导致IgG4抗体更稳定。参见例如Angal等,Mol.Immunol.30:105-108(1993);Bloom等,Prot.Sci.6:407-415(1997);Schuurman等,Mol.Immunol.38:1-8(2001)。

[0057] 如本文所用的术语“重链”是指包含至少重链可变区的有或无前导序列的多肽。在一些实施方案中,重链包含至少一部分重链恒定区。如本文所用的术语“全长重链”是指包含重链可变区和重链恒定区的有或无前导序列的多肽。

[0058] 如本文所用的术语“轻链可变区”是指包含轻链CDR1,框架(FR)2,CDR2,FR3和CDR3的区域。在一些实施方案中,轻链可变区也包含FR1和/或FR4。在一些实施方案中,轻链CDR1对应于Kabat残基24至34;轻链CDR2对应于Kabat残基50至56;并且轻链CDR3对应于Kabat残基89至97。参见例如Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest(1987和1991,NIH,Bethesda,Md.);以及图1。

[0059] 如本文所用的术语“轻链恒定区”是指包含轻链恒定结构域 $C_L$ 的区域。非限制性示例性轻链恒定区包括 $\lambda$ 和 $\kappa$ 。

[0060] 如本文所用的术语“轻链”是指包含至少轻链可变区的有或无前导序列的多肽。在一些实施方案中,轻链包含至少一部分轻链恒定区。如本文所用的术语“全长轻链”是指包

含轻链可变区和轻链恒定区的有或无前导序列的多肽。

[0061] 如本文所用的“嵌合抗体”是指包含至少一个来自第一物种(如小鼠,大鼠,食蟹猕猴等)的可变区和至少一个来自第二物种(如人,食蟹猕猴等)的恒定区的抗体。在一些实施方案中,嵌合抗体包含至少一个小鼠可变区和至少一个人恒定区。在一些实施方案中,嵌合抗体包含至少一个食蟹猕猴可变区和至少一个人恒定区。在一些实施方案中,嵌合抗体包含至少一个大鼠可变区和至少一个小鼠恒定区。在一些实施方案中,嵌合抗体的全部可变区都来自第一物种,并且嵌合抗体的全部恒定区都来自第二物种。

[0062] 如本文所用的“人源化抗体”是指非人可变区的框架区中的至少一个氨基酸已被来自人可变区的相应氨基酸置换的抗体。在一些实施方案中,人源化抗体包含至少一个人恒定区或其片段。在一些实施方案中,人源化抗体是Fab, scFv, (Fab')<sub>2</sub>等。

[0063] 如本文所用的“CDR移植抗体”是指第一(非人)物种的互补决定区(CDR)已接枝于第二(人)物种的框架区(FR)上的人源化抗体。

[0064] 如本文所用的“人抗体”是指在人中产生的抗体,在包含人免疫球蛋白基因的非人动物(如XenoMouse®)中产生的抗体以及使用体外方法(如噬菌体展示)选择的抗体,其中抗体谱系是基于人免疫球蛋白序列。

[0065] 术语“前导序列”是指位于多肽的N末端的有助于多肽自哺乳动物细胞分泌的氨基酸残基序列。前导序列可在多肽自哺乳动物细胞排出后裂解,从而形成成熟蛋白质。前导序列可为天然或合成的,并且它们可与它们所连接的蛋白质异源或同源。示例性前导序列包括但不限于抗体前导序列,例如像分别对应于人轻链和重链前导序列的氨基酸序列SEQ ID NO:3和4。非限制性示例性前导序列也包括异源蛋白质的前导序列。在一些实施方案中,抗体缺乏前导序列。在一些实施方案中,抗体包含至少一种可选自天然抗体前导序列和异源前导序列的前导序列。

[0066] 术语“载体”用于描述可被工程化来含有一种或多种可在宿主细胞中增殖的克隆的多核苷酸的多核苷酸。载体可包括以下元件中的一个或多个:复制起点,一种或多种调控目标多肽表达的调控序列(例如像启动子和/或增强子),和/或一种或多种可选择标记基因(例如像抗生素抗性基因和可用于比色测定中的基因,例如β-半乳糖苷酶)。术语“表达载体”是指用于在宿主细胞中表达目标多肽的载体。

[0067] “宿主细胞”是指可为或已为载体或分离的多核苷酸的接受者的细胞。宿主细胞可为原核细胞或真核细胞。示例性真核细胞包括哺乳动物细胞,如灵长类动物或非灵长类动物细胞;真菌细胞,如酵母;植物细胞;以及昆虫细胞。非限制性示例性哺乳动物细胞包括但不限于NS0细胞, PER.C6®细胞(Crucell),以及293和CHO细胞和它们的衍生物,分别如293-6E和DG44细胞。

[0068] 如本文所用的术语“分离的”是指分子已与至少一些它通常在自然界中与之一起发现的组分分离。举例来说,当多肽与它被产生所处的细胞的至少一些组分分离时,它称为“分离的”。当在表达之后多肽由细胞分泌时,使含有所述多肽的上清液与产生它的细胞物理分离被视为“分离”所述多肽。类似地,多核苷酸在它不是它通常在自然界中被发现所处的较大多核苷酸(在DNA多核苷酸的情况下,例如像基因组DNA或线粒体DNA)的一部分,或例如在RNA多核苷酸的情况下,与它被产生所处的细胞的至少一些组分分离时称为“分离的”。因此,在宿主细胞内部的载体中含有的DNA多核苷酸可称为“分离的”,只要那个多核苷酸在

自然界中不见于那个载体中即可。

[0069] 术语“受试者”与“患者”在本文中可互换用于指代人。在一些实施方案中,也提供治疗其它哺乳动物的方法,所述哺乳动物包括但不限于啮齿动物,猿,猫科动物,犬科动物,马科动物,牛科动物,猪科动物,羊科动物,山羊科动物,哺乳动物实验室动物,哺乳动物家畜,哺乳动物体育动物和哺乳动物宠物。

[0070] 如本文所用,“类风湿性关节炎”或“RA”是指一种可根据2000年修订的美国风湿病联合会(American Rheumatism Association) RA分类准则或任何类似准则诊断的认定疾病病况。在一些实施方案中,术语“类风湿性关节炎”是指一种特征主要在于关节的衬里(滑膜)炎症的慢性自体免疫性疾病,其可导致关节损伤,从而导致慢性疼痛,功能丧失和失能。因为RA可影响身体的多个器官,包括皮肤,肺和眼,所以它称为全身性疾病。

[0071] 术语“类风湿性关节炎”不仅包括活动性和早期RA,而且也包括初期RA,如下所定义。RA的生理指示包括尽管在RA中并非不变但为特征的对称性关节肿胀。通常倾向于手近端指节间(PIP)关节以及掌指(MCP),腕,肘,膝,踝和跖趾(MTP)关节的纺锤形肿胀且易于检测到肿胀。关于被动性运动的疼痛是关节炎的最灵敏测试,并且炎症和结构变形常限制受影响关节的运动范围。典型可见变化包括手指在MCP关节处的尺骨偏斜,过度伸展,或MCP和PIP关节过度弯曲,肘弯曲挛缩,和腕骨和趾半脱位。患有RA的受试者可对疾病改善性抗风湿药物(DMARD)和/或非类固醇消炎药物(NSAID)具有抗性。非限制性示例性“DMARD”包括羟氯奎(hydroxychloroquine),硫氮磺胺吡啶(sulfasalazine),甲氨蝶呤(MTX),来氟米特,依那西普(etanercept),英夫利昔单抗(infliximab)(加经口和皮下MTX),咪唑硫嘌呤,D-青霉胺(D-penicillamine),金盐(经口),金盐(肌肉内),米诺环素(minocycline),环孢灵(包括环孢灵A和表面环孢灵),葡萄球菌蛋白A(staphylococcal protein A)(Goodyear和Silverman, J. Exp. Med., 197(9):1125-1139(2003)),包括其盐和衍生物等。根据本发明的其它疗法候选者包括已由于毒性或功效不足而对先前或当前用如依那西普,英夫利昔单抗,和/或阿达木单抗(adalimumab)的TNF抑制剂的治疗经受不充分反应者。

[0072] 患有“活动性类风湿性关节炎”的患者是指具有活动性而非潜伏性RA症状的患者。患有“早期活动性类风湿性关节炎”的受试者是根据1987年修订的ACR RA分类准则诊断患有活动性RA至少8周但不长于4年的那些受试者。

[0073] 患有“早期类风湿性关节炎”的受试者是根据1987修订的ACR RA分类准则诊断患有RA至少8周但不长于4年的那些受试者。RA包括例如青少年发作RA,青少年特发性关节炎(JIA)或青少年RA(JRA)。

[0074] 患有“初期类风湿性关节炎”的患者患有不完全满足ACR RA诊断准则的伴有RA特异性预后生物标记(如抗CCP和共有表位)存在的早期多发性关节炎。他们包括呈现有多发性关节炎,但尚未诊断有RA,并且处于接近显现真正ACR准则RA的高风险下(95%可能性)的具有阳性抗CCP抗体的患者。

[0075] “关节损伤”是以最广泛意义使用,并且是指一个或多个关节的任何部分(包括结缔组织和软骨)的损伤或部分或完全破坏,其中损伤包括任何病因的结构和/或功能损伤,并且可或不导致关节疼痛/关节痛。它不加限制地包括与炎症性关节疾病以及非炎症性关节疾病相关或由炎症性关节疾病以及非炎症性关节疾病所致的关节损伤。这个损伤可由任何病状,如自体免疫性疾病,尤其关节炎,并且最尤其RA引起。示例性此类病状包括急性

和慢性关节炎,类风湿性关节炎(包括青少年发作RA,青少年特发性关节炎(JIA),和青少年类风湿性关节炎(JRA)),及各阶段,如类风湿性滑膜炎,痛风或痛风性关节炎,急性免疫性关节炎,慢性炎症性关节炎,退化性关节炎,II型胶原蛋白诱发的关节炎,传染性关节炎,脓毒性关节炎,莱姆关节炎(Lyme arthritis),增生性关节炎,牛皮癣性关节炎,斯蒂尔氏病(Still's disease),脊椎关节炎,骨关节炎,慢性进行性关节炎,变形性关节炎,慢性原发性多发性关节炎,反应性关节炎,绝经期关节炎,雌激素缺失关节炎,和强直性脊柱炎/类风湿性脊柱炎),除RA以外的风湿性自体免疫性疾病,和RA继发的显著全省性累及(包括但不限于血管炎,肺纤维化或费尔提氏综合征(Felty's syndrome))。出于本文目的,关节是(如动物的脊椎动物的)骨骼的元件与围绕并支撑骨骼的部分的接触点,并且包括但不限于例如髋,脊柱的脊椎之间的关节,脊柱与骨盆之间的关节(骶髂关节),肌腱和韧带附着于骨的关节,肋骨与脊柱之间的关节,肩,膝,足,肘,手,手指,踝和趾,但尤其手和足中的关节。

[0076] 术语“CD16+病症”是指哺乳动物的CD16+单核细胞导致,介导或另外促成哺乳动物罹病的疾病。也包括减少CD16+单核细胞对疾病进展具有改善作用的疾病。这个术语内包括CD16+炎症性疾病,传染性疾病,免疫缺乏疾病,赘瘤形成等。在某些实施方案中,CD16+炎症性疾病包括不响应甲氨蝶呤疗法的炎症性疾病。在某些实施方案中,CD16+炎症性疾病包括甲氨蝶呤抗性类风湿性关节炎,甲氨蝶呤抗性多发性硬化症,甲氨蝶呤抗性狼疮,甲氨蝶呤抗性炎症性肠病,甲氨蝶呤抗性克隆氏病,甲氨蝶呤抗性哮喘和甲氨蝶呤抗性牛皮癣。在某些实施方案中,患有如甲氨蝶呤抗性类风湿性关节炎的甲氨蝶呤抗性疾病的患者称为甲氨蝶呤不完全反应者或甲氨蝶呤不充分反应者。

[0077] 可根据本发明治疗的CD16+病症的实例包括但不限于全身性红斑狼疮,类风湿性关节炎,青少年慢性关节炎,脊椎关节病变,全身性硬化症(硬皮病),特发性炎症性肌病变(皮肤肌炎,多发性肌炎),休格连氏综合征(Sjogren's syndrome),全身性血管炎,类肉瘤病,自体免疫性溶血性贫血(免疫全部血球减少症,阵发性夜间血红蛋白尿),自体免疫性血小板减少症(特发性血小板减少性紫癜,免疫介导的血小板减少症),甲状腺炎(葛瑞夫氏病(Grave's disease),桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis),青少年淋巴细胞性甲状腺炎,萎缩性甲状腺炎),糖尿病,免疫介导的肾病(肾丝球肾炎,小管间质性肾炎),中枢和周边神经系统脱髓鞘疾病(如多发性硬化症,特发性脱髓鞘多发性神经病变或格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)以及慢性炎症性脱髓鞘多发性神经病变),肝胆疾病(如传染性肝炎(A,B,C,D,E型肝炎和其它非亲肝性病毒性肝炎),自体免疫性慢性活动性肝炎,原发性胆汁性硬化,肉芽肿性肝炎和硬化性胆管炎),炎症性肠病(IBD)(包括溃疡性结肠炎,克隆氏病,麸质敏感性肠病和惠普尔氏病(Whipple's disease)),自体免疫性或免疫介导的皮肤疾病(包括大疱性皮肤病,多形性红斑和接触性皮炎),牛皮癣,过敏性疾病(如哮喘,过敏性鼻炎,异位性皮炎,食物过敏和荨麻疹),肺免疫疾病(如嗜酸性球性肺炎,特发性肺纤维化和过敏性肺炎),移植相关疾病(包括移植排斥和移植物抗宿主疾病),纤维化(包括肾纤维化和肝纤维化),心血管疾病(包括动脉粥样硬化和冠状动脉疾病),与慢性肾病,心肌梗塞,和充血性心脏衰竭相关的心血管事件,糖尿病(包括II型糖尿病),伴有机化性肺炎的闭塞性细支气管炎(BOOP),噬血细胞性综合征,巨噬细胞活化综合征,类肉瘤病和牙周炎。传染性疾病包括病毒性疾病(如AIDS(HIV感染),A,B,C,D和E型肝炎,疱疹等),细菌感染,真菌感染,原虫感染和寄生虫感染。

[0078] 如本文所用的“治疗”是指治疗性治疗与目标在于预防或减缓(减轻)靶向的病理病状或病症的防治性或预防性措施两者。在某些实施方案中,术语“治疗”涵盖任何施用或施用针对包括人的哺乳动物的疾病的治疗剂,并且包括抑制或减缓疾病或疾病进展;部分或完全减轻疾病,例如通过导致消退或恢复或修复丧失,失去或缺损功能;刺激低效过程;或导致疾病平台期的严重性降低。术语“治疗”也包括减轻任何表型特征的严重性和/或降低那个特征的发生,程度或可能性。需要治疗者包括已患有病症者以及倾向于患有病症者或待预防病症者。

[0079] “长期”施药是指与急性模式相反,以连续模式施用药剂以便持续延长时期维持初始治疗作用(活性)。“间歇”施药是并非不中断连续进行,而是在本质上是循环的治疗。

[0080] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指有效治疗受试者的疾病或病症的药物量。在某些实施方案中,有效量是指在各种剂量下且持续必要时期,有效达成所需治疗或防治结果的量。本发明的抗CSF1R抗体的治疗有效量可根据如个体的疾病病况,年龄,性别和重量以及抗CSF1R抗体在个体中引发所需反应的能力的因素而变化。治疗有效量涵盖治疗有益作用胜过抗CSF1R抗体的任何毒性或不利作用的量。

[0081] “防治有效量”是指在各种剂量下且持续必要时期,有效达成所需防治结果的量。通常但非必定,因为防治剂量是在疾病之前或早期用于受试者中,所以防治有效量将小于治疗有效量。

[0082] “与一种或多种其它治疗剂组合”施药包括同时(并行)施药和以任何顺序连续施药。

[0083] “药学上可接受的载体”是指供与治疗剂一起使用,共同构成用于向受试者施用的“药物组合物”的本领域中常规的无毒固体,半固体或液体填充剂,稀释剂,囊封物质,配制助剂或载体。药学上可接受的载体应在所用剂量和浓度下对接受者无毒,并且可与制剂的其它成分相容。药学上可接受的载体应适于所用制剂。举例来说,如果治疗剂待经口施用,那么载体可为凝胶胶囊。如果治疗剂待皮下施用,那么载体理想地应对皮肤无刺激,并且不导致注射部位反应。

[0084] 抗CSF1R抗体

[0085] 抗CSF1R抗体包括但不限于人源化抗体,嵌合抗体,小鼠抗体,人抗体和包含本文讨论的重链和/或轻链CDR的抗体。

[0086] 示例性人源化抗体

[0087] 在一些实施方案中,提供结合CSF1R的人源化抗体。人源化抗体适用作治疗分子,因为人源化抗体降低或消除对非人抗体的人免疫应答(如人抗小鼠抗体(HAMA)应答),所述免疫应答可导致对抗体治疗剂的免疫应答和治疗剂有效性降低。

[0088] 非限制性示例性人源化抗体包括本文所述的huAb1至huAb16。非限制性示例性人源化抗体也包括包含选自huAb1至huAb16的抗体的重链可变区和/或选自huAb1至huAb16的抗体的轻链可变区的抗体。非限制性示例性人源化抗体包括包含选自SEQ ID NO:39至45的重链可变区和/或选自SEQ ID NO:46至52的轻链可变区的抗体。示例性人源化抗体也包括但不限于包含选自0301,0302和0311的抗体的重链CDR1,CDR2和CDR3,和/或轻链CDR1,CDR2和CDR3的人源化抗体。

[0089] 在一些实施方案中,人源化抗CSF1R抗体包含选自0301,0302和0311的抗体的重链

CDR1, CDR2和CDR3和/或轻链CDR1, CDR2和CDR3。非限制性示例性人源化抗CSF1R抗体包括包含选自:SEQ ID NO:15,16和17;SEQ ID NO:21,22和23;以及SEQ ID NO:27,28和29的重链CDR1, CDR2和CDR3集合的抗体。非限制性示例性人源化抗CSF1R抗体也包括包含选自:SEQ ID NO:18,19和20;SEQ ID NO:24,25和26;以及SEQ ID NO:30,31和32的轻链CDR1, CDR2和CDR3集合的抗体。

[0090] 非限制性示例性人源化抗CSF1R抗体包括包含表1中的重链CDR1, CDR2和CDR3, 以及轻链CDR1, CDR2和CDR3集合(以SEQ ID NO示出;对于序列,参见表8)的抗体。表1的各行示出一示例性抗体的重链CDR1, CDR2和CDR3, 以及轻链CDR1, CDR2和CDR3。

[0091] 表1:重链和轻链CDR

[0092]

Ab	重链			轻链		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID
0301	15	16	17	18	19	20
0302	21	22	23	24	25	26
0311	27	28	29	30	31	32

[0093] 其它示例性人源化抗体

[0094] 在一些实施方案中,人源化抗CSF1R抗体包含含有与选自SEQ ID NO:9,11,13,和39至45的序列至少90%,至少91%,至少92%,至少93%,至少94%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%相同的可变区序列的重链,并且其中所述抗体结合CSF1R。在一些实施方案中,人源化抗CSF1R抗体包含含有与选自SEQ ID NO:10,12,14,和46至52的序列至少90%,至少91%,至少92%,至少93%,至少94%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%相同的可变区序列的轻链,其中所述抗体结合CSF1R。在一些实施方案中,人源化抗CSF1R抗体包含含有与选自SEQ ID NO:9,11,13,和39至45的序列至少90%,至少91%,至少92%,至少93%,至少94%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%相同的可变区序列的重链;和含有与选自SEQ ID NO:10,12,14,和46至52的序列至少90%,至少91%,至少92%,至少93%,至少94%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%相同的可变区序列的轻链;其中所述抗体结合CSF1R。

[0095] 如本文所用,可使用例如计算机程序确定特定多肽是否与某一氨基酸序列例如至少95%相同。当确定特定序列是否与参照序列例如95%相同时,同一性百分比是历经参照氨基酸序列的全长加以计算。

[0096] 在一些实施方案中,人源化抗CSF1R抗体包含至少一个本文讨论的CDR。也就是说,在一些实施方案中,人源化抗CSF1R抗体包含至少一个选自本文讨论的重链CDR1,本文讨论的重链CDR2,本文讨论的重链CDR3,本文讨论的轻链CDR1,本文讨论的轻链CDR2和本文讨论的轻链CDR3的CDR。此外,在一些实施方案中,人源化抗CSF1R抗体包含至少一个基于本文讨论的CDR的突变CDR,其中所述突变CDR相对于本文讨论的CDR包含1,2,3或4个氨基酸取代。在一些实施方案中,一个或多个氨基酸取代是保守性氨基酸取代。本领域技术人员可为特

定CDR序列选择一个或多个适合保守性氨基酸取代,其中预测所述适合保守性氨基酸取代不显著改变包含突变CDR的抗体的结合性质。

[0097] 示例性人源化抗CSF1R抗体也包括与本文所述的抗体竞争结合CSF1R的抗体。因此,在一些实施方案中,提供与选自Fab 0301,0302和0311;和那些Fab的二价(即具有两个重链和两个轻链)抗体形式的抗体竞争结合CSF1R的人源化抗CSF1R抗体。

[0098] 示例性人源化抗体恒定区

[0099] 在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含一个或多个个人恒定区。在一些实施方案中,人重链恒定区具有选自IgA,IgG和IgD的同种型。在一些实施方案中,人轻链恒定区具有选自 $\kappa$ 和 $\lambda$ 的同种型。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG恒定区。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG4重链恒定区。在一些所述实施方案中,本文所述的人源化抗体在人IgG4恒定区中包含S241P突变。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG4恒定区和人 $\kappa$ 轻链。

[0100] 对重链恒定区的选择可决定抗体在体内是否将具有效应物功能。在一些实施方案中,所述效应物功能包括抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和/或补体依赖性细胞毒性(CDC),并且可导致抗体所结合的细胞被杀死。在包括治疗一些癌症的方法的一些治疗方法中,细胞杀死可为合乎需要的,例如当抗体结合支持肿瘤的维持或生长的细胞时。可支持肿瘤的维持或生长的示例性细胞包括但不限于肿瘤细胞自身,有助于血管结构向肿瘤募集的细胞,以及提供支持或促进肿瘤生长或肿瘤存活的配体,生长因子或反受体的细胞。在一些实施方案中,当效应物功能合乎需要时,选择包含人IgG1重链或人IgG3重链的抗CSF1R抗体。

[0101] 在一些治疗方法中,效应物功能可不合乎需要。举例来说,在一些实施方案中,可合乎需要的是用于治疗RA的抗体不具有效应物功能。因此,在一些实施方案中,被开发用于治疗癌症的抗CSF1R抗体可不适用于治疗RA。因此,在一些实施方案中,缺乏显著效应物功能的抗CSF1R抗体用于治疗RA。在一些实施方案中,用于治疗RA的抗CSF1R抗体包含人IgG4或IgG2重链恒定区。在一些实施方案中,IgG4恒定区包含S241P突变。

[0102] 可通过任何方法使抗体人源化。非限制性示例性人源化方法包括例如美国专利号5,530,101;5,585,089;5,693,761;5,693,762;6,180,370;Jones等,Nature 321:522-525(1986);Riechmann等,Nature 332:323-27(1988);Verhoeyen等,Science 239:1534-36(1988);以及美国公布号US 2009/0136500中所述的方法。

[0103] 如上所指示,人源化抗体是非人可变区的框架区中的至少一个氨基酸已被来自人框架区中的相应位置的氨基酸置换的抗体。在一些实施方案中,非人可变区的框架区中的至少2个,至少3个,至少4个,至少5个,至少6个,至少7个,至少8个,至少9个,至少10个,至少11个,至少12个,至少15个或至少20个氨基酸被来自一个或多个人框架区中的一个或多个相应位置的氨基酸置换。

[0104] 在一些实施方案中,用于取代的一些相应人氨基酸来自不同人免疫球蛋白基因的框架区。也就是说,在一些所述实施方案中,一个或多个非人氨基酸可被来自第一人抗体的人框架区的相应氨基酸置换或由第一人免疫球蛋白基因编码,一个或多个非人氨基酸可被来自第二人抗体的人框架区的相应氨基酸置换或由第二人免疫球蛋白基因编码,一个或多个非人氨基酸可被来自第三人抗体的人框架区的相应氨基酸置换或由第三人免疫球蛋白



基因编码等。此外,在一些实施方案中,用于在例如FR2的单一框架区中进行取代的全部相应人氨基酸无需来自同一人框架。然而,在一些实施方案中,用于取代的全部相应人氨基酸都来自同一人抗体或由同一人免疫球蛋白基因编码。

[0105] 在一些实施方案中,通过用相应人框架区置换一个或多个整个框架区来使抗体人源化。在一些实施方案中,选择与所置换的非人框架区具有最高同源性程度的人框架区。在一些实施方案中,所述人源化抗体是CDR移植抗体。

[0106] 在一些实施方案中,在CDR移植之后,一个或多个框架氨基酸变回小鼠框架区中的相应氨基酸。在一些实施方案中,进行所述“回复突变”以保留一个或多个似乎促成一个或多个CDR的结构和/或可涉及于抗原接触中和/或似乎涉及于抗体的总体结构完整性中的小鼠框架氨基酸。在一些实施方案中,在CDR移植之后,对抗体的框架区进行10个或10个以下,9个或9个以下,8个或8个以下,7个或7个以下,6个或6个以下,5个或5个以下,4个或4个以下,3个或3个以下,2个或2个以下,1个或0个回复突变。

[0107] 在一些实施方案中,人源化抗体也包含人重链恒定区和/或人轻链恒定区。

#### [0108] 示例性嵌合抗体

[0109] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含至少一个非人可变区和至少一个人恒定区。在一些所述实施方案中,抗CSF1R抗体的全部可变区都为非人可变区,并且抗CSF1R抗体的全部恒定区都为人恒定区。在一些实施方案中,嵌合抗体的一个或多个可变区是小鼠可变区。嵌合抗体的人恒定区无需与非人恒定区具有相同同种型,如果存在非人恒定区,那么应置换。嵌合抗体例如讨论于美国专利号4,816,567;以及Morrison等Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-55 (1984)中。

[0110] 非限制性示例性嵌合抗体包括包含选自0301,0302和0311的抗体的重链和/或轻链可变区的嵌合抗体。其它非限制性示例性嵌合抗体包括包含选自0301,0302和0311的抗体的重链CDR1,CDR2和CDR3,和/或轻链CDR1,CDR2和CDR3的嵌合抗体。

[0111] 非限制性示例性嵌合抗CSF1R抗体包括包含以下各对重链和轻链可变区的抗体:SEQ ID NO:9和10;SEQ ID NO:11和12;以及SEQ ID NO:13和14。

[0112] 非限制性示例性抗CSF1R抗体包括包含以上在表1中示出的一组重链CDR1,CDR2和CDR3,以及轻链CDR1,CDR2和CDR3的抗体。

#### [0113] 其它示例性嵌合抗体

[0114] 在一些实施方案中,嵌合抗CSF1R抗体包含含有与选自SEQ ID NO:9,11,13,和39至45的序列至少90%,至少91%,至少92%,至少93%,至少94%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%相同的可变区序列的重链,其中所述抗体结合CSF1R。在一些实施方案中,嵌合抗CSF1R抗体包含含有与选自SEQ ID NO:10,12,14,和46至52的序列至少90%,至少91%,至少92%,至少93%,至少94%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%相同的可变区序列的轻链,其中所述抗体结合CSF1R。在一些实施方案中,嵌合抗CSF1R抗体包含含有与选自SEQ ID NO:9,11,13,和39至45的序列至少90%,至少91%,至少92%,至少93%,至少94%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%相同的可变区序列的重链;以及含有与选自SEQ ID NO:10,12,14,和46至52的序列至少90%,至少91%,至少92%,至少93%,至少94%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%相同的可变区序列的轻链;其中所述抗体结合CSF1R。

[0115] 在一些实施方案中,嵌合抗CSF1R抗体包含至少一个本文讨论的CDR。也就是说,在一些实施方案中,嵌合抗CSF1R抗体包含至少一个选自本文讨论的重链CDR1,本文讨论的重链CDR2,本文讨论的重链CDR3,本文讨论的轻链CDR1,本文讨论的轻链CDR2和本文讨论的轻链CDR3的CDR。此外,在一些实施方案中,嵌合抗CSF1R抗体包含至少一个基于本文讨论的CDR的突变CDR,其中所述突变CDR相对于本文讨论的CDR包含1,2,3或4个氨基酸取代。在一些实施方案中,一个或多个氨基酸取代是保守性氨基酸取代。本领域技术人员可为特定CDR序列选择一个或多个适合保守性氨基酸取代,其中预测所述适合保守性氨基酸取代不显著改变包含突变CDR的抗体的结合性质。

[0116] 示例性嵌合抗CSF1R抗体也包括与本文所述的抗体竞争结合CSF1R的嵌合抗体。因此,在一些实施方案中,提供与选自Fab 0301,0302和0311;和那些Fab的二价(即具有两个重链和两个轻链)抗体形式的抗体竞争结合CSF1R的嵌合抗CSF1R抗体。

[0117] 示例性嵌合抗体恒定区

[0118] 在一些实施方案中,本文所述的嵌合抗体包含一个或多个人恒定区。在一些实施方案中,人重链恒定区具有选自IgA,IgG和IgD的同种型。在一些实施方案中,人轻链恒定区具有选自 $\kappa$ 和 $\lambda$ 的同种型。在一些实施方案中,本文所述的嵌合抗体包含人IgG恒定区。在一些实施方案中,本文所述的嵌合抗体包含人IgG4重链恒定区。在一些所述实施方案中,本文所述的嵌合抗体在人IgG4恒定区中包含S241P突变。在一些实施方案中,本文所述的嵌合抗体包含人IgG4恒定区和人 $\kappa$ 轻链。

[0119] 如上所指示,效应物功能是否合乎需要可取决于抗体所意图的特定治疗方法。因此,在一些实施方案中,当效应物功能合乎需要时,选择包含人IgG1重链恒定区或人IgG3重链恒定区的嵌合抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,当效应物功能不合乎需要时,选择包含人IgG4或IgG2重链恒定区的嵌合抗CSF1R抗体。

[0120] 示例性人抗体

[0121] 可通过任何适合方法制备人抗体。非限制性示例性方法包括在包含人免疫球蛋白基因座的转基因小鼠中制备人抗体。参见例如Jakobovits等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:2551-55(1993);Jakobovits等,Nature 362:255-8(1993);Lonberg等,Nature 368:856-9(1994);以及美国专利号5,545,807;6,713,610;6,673,986;6,162,963;5,545,807;6,300,129;6,255,458;5,877,397;5,874,299;和5,545,806。

[0122] 非限制性示例性方法也包括使用噬菌体展示文库制备人抗体。参见例如Hoogenboom等,J.Mol.Biol.227:381-8(1992);Marks等,J.Mol.Biol.222:581-97(1991);以及PCT公布号W0 99/10494。

[0123] 在一些实施方案中,人抗CSF1R抗体结合具有序列SEQ ID NO:1的多肽。示例性人抗CSF1R抗体也包括与本文所述的抗体竞争结合CSF1R的抗体。因此,在一些实施方案中,提供与选自Fab 0301,0302和0311和那些Fab的二价(即具有两个重链和两个轻链)抗体形式的抗体竞争结合CSF1R的人抗CSF1R抗体。

[0124] 在一些实施方案中,人抗CSF1R抗体包含一个或多个人恒定区。在一些实施方案中,人重链恒定区具有选自IgA,IgG和IgD的同种型。在一些实施方案中,人轻链恒定区具有选自 $\kappa$ 和 $\lambda$ 的同种型。在一些实施方案中,本文所述的人抗体包含人IgG恒定区。在一些实施方案中,本文所述的人抗体包含人IgG4重链恒定区。在一些所述实施方案中,本文所述的人

抗体在人IgG4恒定区中包含S241P突变。在一些实施方案中,本文所述的人抗体包含人IgG4恒定区和人κ轻链。

[0125] 在一些实施方案中,当效应物功能合乎需要时,选择包含人IgG1重链恒定区或人IgG3重链恒定区的人抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,当效应物功能不合乎需要时,选择包含人IgG4或IgG2重链恒定区的人抗CSF1R抗体。

#### [0126] 其它示例性抗CSF1R抗体

[0127] 示例性抗CSF1R抗体也包括但不限于包含例如一个或多个本文所述的CDR序列的小鼠,人源化,人,嵌合和工程化抗体。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含本文所述的重链可变区。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含本文所述的轻链可变区。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含本文所述的重链可变区和本文所述的轻链可变区。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含本文所述的重链CDR1,CDR2和CDR3。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含本文所述的轻链CDR1,CDR2和CDR3。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含本文所述的重链CDR1,CDR2和CDR3以及本文所述的轻链CDR1,CDR2和CDR3。

[0128] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含选自Fab 0301,0302和0311的抗体的重链可变区。非限制性示例性抗CSF1R抗体也包括包含选自人源化抗体huAb1至huAb16的抗体的重链可变区的抗体。非限制性示例性抗CSF1R抗体包括包含含有选自SEQ ID NO:9,11,13,和39至45的序列的重链可变区的抗体。

[0129] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含选自Fab 0301,0302和0311的抗体的轻链可变区。非限制性示例性抗CSF1R抗体也包括包含选自人源化抗体huAb1至huAb16的抗体的轻链可变区的抗体。非限制性示例性抗CSF1R抗体包括包含含有选自SEQ ID NO:10,12,14,和46至52的序列的轻链可变区的抗体。

[0130] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含选自Fab 0301,0302和0311的抗体的重链可变区和轻链可变区。非限制性示例性抗CSF1R抗体也包括包含选自人源化抗体huAb1至huAb16的抗体的重链可变区和轻链可变区的抗体。非限制性示例性抗CSF1R抗体包括包含以下各对重链和轻链可变区的抗体:SEQ ID NO:9和10;SEQ ID NO:11和12;和SEQ ID NO:13和14;SEQ ID NO:39和40;SEQ ID NO:41和42;SEQ ID NO:43和44;SEQ ID NO:45和46;SEQ ID NO:47和48;SEQ ID NO:49和50;以及SEQ ID NO:51和52。非限制性示例性抗CSF1R抗体也包括包含以下各对重链和轻链的抗体:SEQ ID NO:33和34;SEQ ID NO:35和36;以及SEQ ID NO:37和38。

[0131] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含选自Fab 0301,0302和0311的抗体的重链CDR1,CDR2和CDR3。非限制性示例性抗CSF1R抗体包括包含选自:SEQ ID NO:15,16和17;SEQ ID NO:21,22和23;以及SEQ ID NO:27,28和29的重链CDR1,CDR2和CDR3集合的抗体。

[0132] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含选自Fab 0301,0302和0311的抗体的轻链CDR1,CDR2和CDR3。非限制性示例性抗CSF1R抗体包括包含选自:SEQ ID NO:18,19和20;SEQ ID NO:24,25和26;以及SEQ ID NO:30,31和32的轻链CDR1,CDR2和CDR3集合的抗体。

[0133] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含选自Fab 0301,0302和0311的抗体的重链CDR1,CDR2和CDR3,以及轻链CDR1,CDR2和CDR3。

[0134] 非限制性示例性抗CSF1R抗体包括包含以上在表1中示出的重链CDR1,CDR2和CDR3,以及轻链CDR1,CDR2和CDR3集合的抗体。

[0135] 其它示例性抗体

[0136] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含含有与选自SEQ ID NO:9,11,13,和39至45的序列至少90%,至少91%,至少92%,至少93%,至少94%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%相同的可变区序列的重链,其中所述抗体结合CSF1R。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含含有与选自SEQ ID NO:10,12,14,和46至52的序列至少90%,至少91%,至少92%,至少93%,至少94%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%相同的可变区序列的轻链,其中所述抗体结合CSF1R。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含含有与选自SEQ ID NO:9,11,13,和39至45的序列至少90%,至少91%,至少92%,至少93%,至少94%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%相同的可变区序列的重链;以及含有与选自SEQ ID NO:10,12,14,和46至52的序列至少90%,至少91%,至少92%,至少93%,至少94%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%相同的可变区序列的轻链;其中所述抗体结合CSF1R。

[0137] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含至少一个本文讨论的CDR。也就是说,在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含至少一个选自本文讨论的重链CDR1,本文讨论的重链CDR2,本文讨论的重链CDR3,本文讨论的轻链CDR1,本文讨论的轻链CDR2和本文讨论的轻链CDR3的CDR。此外,在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含至少一个基于本文讨论的CDR的突变CDR,其中所述突变CDR相对于本文讨论的CDR包含1,2,3或4个氨基酸取代。在一些实施方案中,一个或多个氨基酸取代是保守性氨基酸取代。本领域技术人员可为特定CDR序列选择一个或多个适合保守性氨基酸取代,其中预测所述适合保守性氨基酸取代不显著改变包含突变CDR的抗体的结合性质。

[0138] 示例性抗CSF1R抗体也包括与本文所述的抗体竞争结合CSF1R的抗体。因此,在一些实施方案中,提供与选自Fab 0301,0302和0311和那些Fab的二价(即具有两个重链和两个轻链)抗体形式的抗体竞争结合CSF1R的抗CSF1R抗体。

[0139] 示例性抗体恒定区

[0140] 在一些实施方案中,本文所述的抗体包含一个或多个恒定区。在一些实施方案中,人重链恒定区具有选自IgA,IgG和IgD的同种型。在一些实施方案中,人轻链恒定区具有选自 $\kappa$ 和 $\lambda$ 的同种型。在一些实施方案中,本文所述的抗体包含人IgG恒定区。在一些实施方案中,本文所述的抗体包含人IgG4重链恒定区。在一些所述实施方案中,本文所述的抗体在人IgG4恒定区中包含S241P突变。在一些实施方案中,本文所述的抗体包含人IgG4恒定区和人 $\kappa$ 轻链。

[0141] 如上所指示,效应物功能是否合乎需要可取决于抗体所意图的特定治疗方法。因此,在一些实施方案中,当效应物功能合乎需要时,选择包含人IgG1重链恒定区或人IgG3重链恒定区的抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,当效应物功能不合乎需要时,选择包含人IgG4或IgG2重链恒定区的抗CSF1R抗体。

[0142] 示例性抗CSF1R重链可变区

[0143] 在一些实施方案中,提供抗CSF1R抗体重链可变区。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链可变区是小鼠可变区,人可变区或人源化可变区。

[0144] 抗CSF1R抗体重链可变区包含重链CDR1,FR2,CDR2,FR3和CDR3。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链可变区还包含重链FR1和/或FR4。非限制性示例性重链可变区包括但

不限于具有选自SEQ ID NO:9,11,13,和39至45的氨基酸序列的重链可变区。

[0145] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链可变区包含含有选自SEQ ID NO:15,21和27的序列的CDR1。

[0146] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链可变区包含含有选自SEQ ID NO:16,22和28的序列的CDR2。

[0147] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链可变区包含含有选自SEQ ID NO:17,23和29的序列的CDR3。

[0148] 非限制性示例性重链可变区包括但不限于包含选自:SEQ ID NO:15,16和17;SEQ ID NO:21,22和23;以及SEQ ID NO:27,28和29的CDR1,CDR2和CDR3集合的重链可变区。

[0149] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链包含与选自SEQ ID NO:9,11,13,和39至45的序列至少90%,至少91%,至少92%,至少93%,至少94%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%相同的可变区序列,其中所述重链连同轻链一起能够形成结合CSF1R的抗体。

[0150] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链包含至少一个本文讨论的CDR。也就是说,在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链包含至少一个选自本文讨论的重链CDR1,本文讨论的重链CDR2和本文讨论的重链CDR3的CDR。此外,在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链包含至少一个基于本文讨论的CDR的突变CDR,其中所述突变CDR相对于本文讨论的CDR包含1,2,3或4个氨基酸取代。在一些实施方案中,一个或多个氨基酸取代是保守性氨基酸取代。本领域技术人员可为特定CDR序列选择一个或多个适合保守性氨基酸取代,其中预测所述适合保守性氨基酸取代不显著改变包含突变CDR的重链的结合性质。

[0151] 在一些实施方案中,重链包含重链恒定区。在一些实施方案中,重链包含人重链恒定区。在一些实施方案中,人重链恒定区具有选自IgA,IgG和IgD的同种型。在一些实施方案中,人重链恒定区是IgG恒定区。在一些实施方案中,重链包含人IgG4重链恒定区。在一些所述实施方案中,人IgG4重链恒定区包含S241P突变。

[0152] 在一些实施方案中,当效应物功能合乎需要时,重链包含人IgG1或IgG3重链恒定区。在一些实施方案中,当效应物功能较不合乎需要时,重链包含人IgG4或IgG2重链恒定区。

[0153] 示例性抗CSF1R轻链可变区

[0154] 在一些实施方案中,提供抗CSF1R抗体轻链可变区。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链可变区是小鼠可变区,人可变区或人源化可变区。

[0155] 抗CSF1R抗体轻链可变区包含轻链CDR1,FR2,CDR2,FR3和CDR3。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链可变区还包含轻链FR1和/或FR4。非限制性示例性轻链可变区包括具有选自SEQ ID NO:10,12,14,和46至52的氨基酸序列的轻链可变区。

[0156] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链可变区包含含有选自SEQ ID NO:18,24和30的序列的CDR1。

[0157] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链可变区包含含有选自SEQ ID NO:19,25和31的序列的CDR2。

[0158] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链可变区包含含有选自SEQ ID NO:20,26和32的序列的CDR3。

[0159] 非限制性示例性轻链可变区包括但不限于包含选自:SEQ ID NO:18,19和20;SEQ ID NO:24,25和26;以及SEQ ID NO:30,31和32的CDR1,CDR2和CDR3集合的轻链可变区。

[0160] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链包含与选自SEQ ID NO:10,12,14,和46至52的序列至少90%,至少91%,至少92%,至少93%,至少94%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%相同的可变区序列,其中所述轻链连同重链一起能够形成结合CSF1R的抗体。

[0161] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链包含至少一个本文讨论的CDR。也就是说,在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链包含至少一个选自本文讨论的轻链CDR1,本文讨论的轻链CDR2和本文讨论的轻链CDR3的CDR。此外,在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链包含至少一个基于本文讨论的CDR的突变CDR,其中所述突变CDR相对于本文讨论的CDR包含1,2,3或4个氨基酸取代。在一些实施方案中,一个或多个氨基酸取代是保守性氨基酸取代。本领域技术人员可为特定CDR序列选择一个或多个适合保守性氨基酸取代,其中预测所述适合保守性氨基酸取代不显著改变包含突变CDR的轻链的结合性质。

[0162] 在一些实施方案中,轻链包含人轻链恒定区。在一些实施方案中,人轻链恒定区选自人 $\kappa$ 和人 $\lambda$ 轻链恒定区。

#### [0163] 示例性其它CSF1R结合分子

[0164] 在一些实施方案中,提供结合CSF1R的其它分子。所述分子包括但不限于非典型骨架,如抗运载蛋白(anti-calnexin),纤维连接蛋白(adnectin),锚蛋白重复序列(ankyrin repeat)等。参见例如Hosse等,Prot.Sci.15:14(2006);Fiedler,M.和Skerra,A.,“Non-Antibody Scaffolds,”第467-499页,Handbook of Therapeutic Antibodies,Dubel,S.编,Wiley-VCH,Weinheim,Germany,2007。

#### [0165] 抗CSF1R抗体的示例性性质

[0166] 在一些实施方案中,具有上述结构的抗体以小于1nM的结合亲和力( $K_D$ )结合CSF1R,阻断CSF1和/或IL-34结合CSF1R,并且抑制由CSF1和/或IL-34诱导的CSF1R磷酸化。

[0167] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体结合CSF1R的细胞外结构域(CSF1R-ECD)。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体对CSF1R的结合亲和力( $K_D$ )小于1nM,小于0.5nM,小于0.1nM或小于0.05nM。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体的 $K_D$ 在0.01与1nM之间,在0.01与0.5nM之间,在0.01与0.1nM之间,在0.01与0.05nM之间,或在0.02与0.05nM之间。

[0168] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体阻断配体结合CSF1R。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体阻断CSF1结合CSF1R。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体阻断IL-34结合CSF1R。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体阻断CSF1与IL-34两者结合CSF1R。在一些实施方案中,阻断配体结合的抗体结合CSF1R的细胞外结构域。使用实施例7中所述的测定,当抗体使配体对CSF1R的可检测结合的量降低至少50%时,它被视为“阻断配体结合CSF1R”。在一些实施方案中,使用实施例7中所述的测定,抗体使配体对CSF1R的可检测结合的量降低至少60%,至少70%,至少80%或至少90%。在一些所述实施方案中,据称抗体阻断配体结合至少50%,至少60%,至少70%等。

[0169] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体抑制配体诱导的CSF1R磷酸化。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体抑制CSF1诱导的CSF1R磷酸化。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体抑制IL-34诱导的CSF1R磷酸化。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体抑制CSF1诱导的CSF1R磷酸化与IL-

34诱导的CSF1R磷酸化两者。使用实施例6中所述的测定,当抗体使可检测配体诱导的CSF1R磷酸化的量降低至少50%时,它被视为“抑制配体诱导的CSF1R磷酸化”。在一些实施方案中,使用实施例6中所述的测定,抗体使可检测配体诱导的CSF1R磷酸化的量降低至少60%,至少70%,至少80%或至少90%。在一些所述实施方案中,据称抗体抑制配体诱导的CSF1R磷酸化至少50%,至少60%,至少70%等。

[0170] 在一些实施方案中,抗体在CSF1和/或IL-34存在下抑制单核细胞增殖和/或存活反应。使用实施例10中所述的测定,当抗体在CSF1和/或IL-34存在下使单核细胞增殖和/或存活反应的量降低至少50%时,它被视为“抑制单核细胞增殖和/或存活反应”。在一些实施方案中,使用实施例10中所述的测定,抗体在CSF1和/或IL-34存在下使单核细胞增殖和/或存活反应的量降低至少60%,至少70%,至少80%或至少90%。在一些所述实施方案中,据称抗体抑制单核细胞增殖和/或存活反应至少50%,至少60%,至少70%等。

#### [0171] 示例性抗体缀合物

[0172] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体缀合于标记物和/或细胞毒性剂。如本文所用,标记物是有助于检测抗体和/或有助于检测抗体所结合的分子的部分。非限制性示例性标记物包括但不限于放射性同位素,荧光基团,酶促基团,化学发光基团,生物素(biotin),表位标签,金属结合标签等。本领域技术人员可根据预定应用选择适合标记。

[0173] 如本文所用,细胞毒性剂是降低一种或多种细胞的增殖能力的部分。当细胞例如因为经受细胞凋亡或另外死亡,不能通过细胞周期继续前进和/或不能分裂,细胞分化等而致使细胞增殖能力变得较小时,所述细胞的增殖能力降低。非限制性示例性细胞毒性剂包括但不限于放射性同位素,毒素和化学治疗剂。本领域技术人员可根据预定应用选择适合细胞毒性剂。

[0174] 在一些实施方案中,使用体外化学方法使标记和/或细胞毒性剂缀合于抗体。非限制性示例性化学缀合方法在本领域中是已知的,并且包括可自例如Thermo Scientific Life Science Research Produces(先前是Pierce;Rockford,IL),Prozyme(Hayward,CA),SACRI Antibody Services(Calgary,Canada),AbD Serotec(Raleigh,NC)等商购获得的服务,方法和/或试剂。在一些实施方案中,当标记和/或细胞毒性剂是多肽时,所述标记和/或细胞毒性剂可与至少一个抗体链一起自同一表达载体表达以产生包含融合于抗体链的所述标记和/或细胞毒性剂的多肽。本领域技术人员可根据预定应用选择适用于使标记和/或细胞毒性剂缀合于抗体的方法。

#### [0175] 示例性前导序列

[0176] 为使一些分泌蛋白质大量表达并分泌,来自异源蛋白质的前导序列可为合乎需要的。在一些实施方案中,前导序列选自分别是轻链和重链前导序列的SEQ ID NO:3和4。在一些实施方案中,采用异源前导序列可为有利的,因为当前导序列在分泌过程期间于ER中移除时,所得成熟多肽可保持不变。添加异源前导序列可为表达并分泌一些蛋白质所需。

[0177] 某些示例性前导序列例如描述于由新加坡国立大学生物化学系(Department of Biochemistry,National University of Singapore)维护的在线前导序列数据库(Leader sequence Database)中。参见Choo等,BMC Bioinformatics,6:249(2005);以及PCT公布号WO 2006/081430。

#### [0178] 编码抗CSF1R抗体的核酸分子

[0179] 提供包含编码抗CSF1R抗体的一个或多个链的多核苷酸的核酸分子。在一些实施方案中,核酸分子包含编码抗CSF1R抗体的重链或轻链的多核苷酸。在一些实施方案中,核酸分子包含编码抗CSF1R抗体的重链的多核苷酸与编码抗CSF1R抗体的轻链的多核苷酸两者。在一些实施方案中,第一核酸分子包含编码重链的第一多核苷酸,并且第二核酸分子包含编码轻链的第二多核苷酸。

[0180] 在一些所述实施方案中,重链和轻链是自一个核酸分子表达,或自两个单独核酸分子表达为两个单独多肽。在一些实施方案中,如当抗体是scFv时,单一多核苷酸编码包含连接在一起的重链与轻链两者的单一多肽。

[0181] 在一些实施方案中,编码抗CSF1R抗体的重链或轻链的多核苷酸包含编码在翻译时位于重链或轻链的N末端的前导序列的核苷酸序列。如上所讨论,前导序列可为天然重链或轻链前导序列,或可为另一异源前导序列。

[0182] 可使用本领域中常规的重组DNA技术构建核酸分子。在一些实施方案中,核酸分子是适于在所选宿主细胞中表达的表达载体。

[0183] 抗CSF1R抗体表达和产生

[0184] 载体

[0185] 提供包含编码抗CSF1R重链和/或抗CSF1R轻链的多核苷酸的载体。也提供包含编码抗CSF1R重链和/或抗CSF1R轻链的多核苷酸的载体。所述载体包括但不限于DNA载体,噬菌体载体,病毒载体,反转录病毒载体等。在一些实施方案中,载体包含编码重链的第一多核苷酸序列和编码轻链的第二多核苷酸序列。在一些实施方案中,重链和轻链自载体表达为两个单独多肽。在一些实施方案中,重链和轻链表达为单一多肽的一部分,例如像当抗体是scFv时。

[0186] 在一些实施方案中,第一载体包含编码重链的多核苷酸,并且第二载体包含编码轻链的多核苷酸。在一些实施方案中,第一载体和第二载体以类似量(如类似摩尔量或类似质量)转染入宿主细胞中。在一些实施方案中,摩尔比或质量比介于5:1与1:5之间的第一载体和第二载体转染入宿主细胞中。在一些实施方案中,使用编码重链的载体与编码轻链的载体的介于1:1与1:5之间的质量比。在一些实施方案中,使用编码重链的载体与编码轻链的载体的1:2的质量比。

[0187] 在一些实施方案中,选择针对多肽在CHO或CHO源性细胞中或在NS0细胞中的表达加以优化的载体。示例性所述载体例如描述于Running Deer等,Biotechnol.Prog. 20:880-889 (2004) 中。

[0188] 在一些实施方案中,选择用于在包括人的动物中体内表达抗CSF1R重链和/或抗CSF1R轻链的载体。在一些所述实施方案中,多肽的表达受控于以组织特异性方式起作用的启动子。举例来说,肝特异性启动子例如描述于PCT公布号WO 2006/076288中。

[0189] 宿主细胞

[0190] 在各种实施方案中,抗CSF1R重链和/或抗CSF1R轻链可在如细菌细胞的原核细胞中;或在如真菌细胞(如酵母),植物细胞,昆虫细胞和哺乳动物细胞的真核细胞中表达。所述表达可例如根据本领域中已知的程序来进行。可用于表达多肽的示例性真核细胞包括但不限于COS细胞,包括COS 7细胞;293细胞,包括293-6E细胞;CHO细胞,包括CHO-S和DG44细胞;PER.C6®细胞(Crucell);以及NS0细胞。在一些实施方案中,抗CSF1R重链和/或抗



CSF1R轻链可在酵母中表达。参见例如美国公布号US 2006/0270045A1。在一些实施方案中，基于特定真核宿主细胞能够对抗CSF1R重链和/或抗CSF1R轻链进行所需翻译后修饰来对它进行选择。举例来说，在一些实施方案中，CHO细胞产生唾液酸化程度高于293细胞中产生的相同多肽的多肽。

[0191] 将一个或多个核酸引入所需宿主细胞中可通过任何方法来达成，所述方法包括但不限于磷酸钙转染，DEAE-葡聚糖介导的转染，阳离子脂质介导的转染，电穿孔，转导，感染等。非限制性示例性方法例如描述于Sambrook等，*Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 第3版Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001) 中。可根据任何适合方法使核酸短暂或稳定转染于所需宿主细胞中。

[0192] 在一些实施方案中，可根据任何适合方法在已用一种或多种编码多肽的核酸分子工程化或转染的动物中体内产生一种或多种多肽。

[0193] 纯化抗CSF1R抗体

[0194] 可通过任何适合方法纯化抗CSF1R抗体。所述方法包括但不限于使用亲和力基质或疏水性相互作用色谱。适合亲和配体包括CSF1R ECD和结合抗体恒定区的配体。举例来说，蛋白质A，蛋白质G，蛋白质A/G或抗体亲和柱可用于结合恒定区，并且纯化抗CSF1R抗体。疏水性相互作用色谱（例如丁基或苯基柱）也可适于纯化一些多肽。许多纯化多肽的方法在本领域中是已知的。

[0195] 无细胞产生抗CSF1R抗体

[0196] 在一些实施方案中，在无细胞系统中产生抗CSF1R抗体。非限制性示例性无细胞系统例如描述于Sitaraman等，*Methods Mol. Biol.* 498:229-44 (2009)；Spirin，*Trends Biotechnol.* 22:538-45 (2004)；Endo等，*Biotechnol. Adv.* 21:695-713 (2003) 中。

[0197] 治疗组合物和方法

[0198] 使用抗CSF1R抗体治疗疾病的方法

[0199] 本文提供用结合CSF1R并阻断CSF1和IL-34配体结合的抗体治疗CD16+病症的方法。本文提供用结合CSF1R和阻断CSF1和IL-34配体结合的抗体治疗类风湿性关节炎的方法。

[0200] 在一些实施方案中，提供治疗类风湿性关节炎的方法，其中所述方法包括向具有类风湿性关节炎的受试者施用结合CSF1R并阻断CSF1和IL-34配体结合的抗体，如选自huAb1至huAb16的抗体。在一些实施方案中，提供治疗类风湿性关节炎的方法，其中所述方法包括向具有类风湿性关节炎的受试者施用抗体huAb1。在一些实施方案中，所述方法包括施用至少一剂所述抗体，其中剂量介于0.2mg/kg和10mg/kg之间，如介于1mg/kg和10mg/kg或3mg/kg和10mg/kg之间。在一些实施方案中，所述抗体在单剂1mg/kg后在约2周中，在单剂3mg/kg后在约6周后，及在单剂10mg/kg后在约12周后自血清清除。施用单剂huAb1的人中自血清的清除显著且出乎意料地比接受相同剂量的食蟹猴中自血清的清除要慢。在一些实施方案中，较慢的清除速率容许抗体不太频繁的给药。在一些实施方案中，可每两周一次或以更低频率施用所述抗体。例如，在一些实施方案中，可每两周一次，每三周一次，每四周一次，每个月一次，每五周一次，每六周一次，每七周一次，每两个月一次，每三个月一次，或每年四次施用所述抗体。

[0201] 在一些实施方案中，huAb1在向人受试者施用之后的半衰期大于2天。在一些实施

方案中, huAb1在向人受试者施用之后的半衰期大于4天。在一些实施方案中, huAb1在向人受试者施用之后的半衰期大于15天。在一些实施方案中, huAb1在向人受试者施用药1.0mg/kg的一剂之后的半衰期大于2天。在一些实施方案中, huAb1在向人受试者施用药3.0mg/kg的一剂之后的半衰期大于4天。在一些实施方案中, huAb1在向人受试者施用药10mg/kg的一剂之后的半衰期大于15天。在一些实施方案中, huAb1在向人受试者施用药10mg/kg的一剂之后的半衰期大于18天。在一些实施方案中, huAb1在向人受试者施用介于1mg/kg和10mg/kg之间的一剂之后的半衰期介于2天和25天之间。在一些实施方案中, huAb1在向人受试者施用介于3mg/kg和10mg/kg之间的一剂之后的半衰期介于4天和25天之间。

[0202] 在一些实施方案中, 提供减少CD16+单核细胞的目的的方法, 其中所述方法包括向CD16+单核细胞增多的受试者施用结合CSF1R并阻断CSF1和IL-34配体结合的抗体, 如选自huAb1至huAb16的抗体。在一些实施方案中, 所述受试者具有类风湿性关节炎。在一些实施方案中, 施用结合CSF1R并阻断CSF1和IL-34配体结合的抗体不减少CD16-单核细胞的数目。在一些实施方案中, 在向受试者施用结合CSF1R并阻断CSF1和IL-34配体结合的抗体时, CD16+单核细胞的数目减少的程度比CD16-单核细胞的数目要大。在一些实施方案中, CD16+单核细胞的数目在施用至少一剂所述抗体, 如huAb1之后减少至少20%, 至少30%, 至少50%, 至少60%, 至少70%, 至少80%, 或至少90%。在一些实施方案中, CD16-单核细胞的数目减少不及30%, 不及20%, 或不及10%。在一些实施方案中, 在施用一剂所述抗体之后CD16+单核细胞数目的减少持续至少一周, 至少两周, 至少三周, 至少四周, 至少五周, 至少六周, 至少七周, 或至少八周。在一些实施方案中, 所述CD16+单核细胞为CD16+外周血单核细胞。在一些实施方案中, 所述CD16-单核细胞为CD16-外周血单核细胞。

[0203] 在一些实施方案中, 提供减轻与类风湿性关节炎有关的骨再吸收的方法, 其中所述方法包括向具有类风湿性关节炎的受试者施用结合CSF1R并阻断CSF1和IL-34配体结合的抗体, 如选自huAb1至huAb16的抗体。在一些实施方案中, 提供减轻与类风湿性关节炎有关的骨再吸收的方法, 其中所述方法包括向具有类风湿性关节炎的受试者施用抗体huAb1。在一些实施方案中, 减轻骨再吸收包括减少受到类风湿性关节炎侵袭的关节中破骨细胞的数目。

[0204] 在一些实施方案中, 骨再吸收可通过测定来自受试者的血浆中的CTx和/或TRAP5b的水平加以测量, 其中CTx和/或TRAP5b的水平升高指示受试者中的骨再吸收升高。因此, 在一些实施方案中, CTx和/或TRAP5b的水平降低指示骨再吸收降低。在某些情况下, 可在用结合CSF1R的抗体治疗之前和之后测定CTx和/或TRAP5b水平, 和/或可在整个治疗过程期间定期测定以监测治疗在降低骨丧失方面的有效性。可使用本领域中的任何方法, 包括但不限于ELISA (包括FAICEA或片段吸附免疫捕捉酶促测定; 参见例如Quidel® TRAP5b测定, TECOmedical Group, Sissach, Switzerland) 来测定CTx和/或TRAP5b水平。在一些实施方案中, 结合CSF1R并阻断CSF1和IL-34配体结合的抗体, 如huAb1的施用降低至少一种骨再吸收标志物, 如例如CTx和/或TRAP5b。在一些实施方案中, 骨再吸收标志物的血清水平降低至少20%, 至少30%, 至少40%, 至少50%, 至少60%, 至少70%, 或至少75%。在一些实施方案中, 在施用一剂所述抗体之后骨再吸收标志物的血清水平的降低持续至少一周, 至少两周, 至少三周, 至少四周, 至少五周, 至少六周, 至少七周, 或至少八周。

[0205] 施药途径和载体

[0206] 在各种实施方案中,抗CSF1R抗体可通过各种途径体内施用,所述途径包括但不限于经口,动脉内,胃肠外,鼻内,肌肉内,心内,室内,气管内,经颊,经直肠,腹膜内,皮内,表面,经皮和鞘内或另外通过植入或吸入。主题组合物可配制成固体,半固体,液体或气体形式的制剂;包括但不限于片剂,胶囊,粉末,颗粒剂,软膏剂,溶液,栓剂,灌肠剂,注射液,吸入剂和气雾剂。编码抗CSF1R抗体的核酸分子可涂布于金微粒上,并且通过如文献(参见例如Tang等,Nature 356:152-154 (1992))中所述的粒子轰击装置或“基因枪”皮内递送。可根据预定应用选择适当制剂和施药途径。

[0207] 在各种实施方案中,以具有广泛多种药学上可接受的载体的制剂形式提供包含抗CSF1R抗体的组合物(参见例如Gennaro,Remington:The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons:Drugfacts Plus,第20版(2003);Ansel等,Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第7版,Lippencott Williams and Wilkins(2004);Kibbe等,Handbook of Pharmaceutical Excipients,第3版,Pharmaceutical Press(2000))。包括媒介物,佐剂和稀释剂的各种药学上可接受的载体是可用的。此外,如pH调整剂和缓冲剂,张力调整剂,稳定剂,湿润剂等的各种药学上可接受的辅助物质也是可用的。非限制性示例性载体包括盐水,缓冲盐水,右旋糖,水,甘油,乙醇及其组合。

[0208] 在各种实施方案中,可通过将抗CSF1R抗体溶解,混悬或乳化于水性或非水性溶剂,如植物油或其它油,合成脂族酸甘油酯,高级脂肪酸的酯,或丙二醇中;并且必要时与常规添加剂,如增溶剂,等张剂,混悬剂,乳化剂,稳定剂和防腐剂一起来配制用于注射,包括皮下施药的包含抗CSF1R抗体的组合物。在各种实施方案中,可例如使用加压可接受的推进剂(如二氯二氟甲烷,丙烷,氮气等)配制用于吸入的组合物。在各种实施方案中,组合物也可如与生物可降解或非生物可降解聚合物一起配制成持续释放微胶囊。一非限制性示例性生物可降解制剂包括聚乳酸-乙醇酸聚合物。一非限制性示例性非生物可降解制剂包括聚甘油脂肪酸酯。制备所述制剂的某些方法例如描述于EP 1 125 584 A1中。

[0209] 也提供包含一个或多个各自含有一剂或多剂抗CSF1R抗体的容器的医药包装和试剂盒。在一些实施方案中,提供单位剂量,其中所述单位剂量含有预定量的包含抗CSF1R抗体,有或无一种或多种其它药剂的组合物。在一些实施方案中,所述单位剂量是供应于用于注射的单次使用预填充注射器中。在各种实施方案中,单位剂量中含有的组合物可包含盐水,蔗糖等;缓冲剂,如磷酸盐等;和/或在稳定且有效pH范围内配制。或者,在一些实施方案中,组合物可以在添加适当液体(例如无菌水)后复原的冻干粉形式提供。在一些实施方案中,组合物包含一种或多种抑制蛋白质聚集的物质,包括但不限于蔗糖和精氨酸。在一些实施方案中,本发明的组合物包含肝素 (heparin) 和/或蛋白多糖。

[0210] 药物组合物是以有效治疗或防治特定适应症的量施用。治疗有效量通常取决于所治疗受试者的重量,他的或她的身体或健康状况,待治疗病状的广泛性或所治疗受试者的年龄。一般来说,抗CSF1R抗体可以在每剂每千克体重约10 $\mu$ g至每千克体重约100mg的范围内的量施用。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体可以在每剂每千克体重约50 $\mu$ g至每千克体重约5mg的范围内的量施用。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体可以在每剂每千克体重约100 $\mu$ g至每千克体重约10mg的范围内的量施用。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体可以在每剂每千克体重约100 $\mu$ g至每千克体重约20mg的范围内的量施用。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体

可以在每剂每千克体重约0.5mg至每千克体重约20mg的范围内的量施用。

[0211] 抗CSF1R抗体组合物可按需要向受试者施用。可由本领域技术人员,如主治医师基于以下考虑决定施药频率:所治疗病状,所治疗受试者的年龄,所治疗病状的严重性,所治疗受试者的一般健康状况等。在一些实施方案中,向受试者施用有效剂量的抗CSF1R抗体一次或多次。在各种实施方案中,每两周一次,每三周一次,每四周一次,每个月一次,每五周一次,每六周一次,每七周一次,每两个月因此,每三个月一次,每年四次,或以更低频率向受试者施用有效剂量的抗CSF1R抗体。向受试者施用有效剂量的抗CSF1R抗体至少一次。在一些实施方案中,可多次施用有效剂量的抗CSF1R抗体,包括持续至少一个月,至少六个月或至少一年的时期。

[0212] 组合疗法

[0213] 可单独或与其它治疗模式一起施用抗CSF1R抗体。它们可在其它治疗模式之前,大致上与其它治疗模式同时或在其它治疗模式之后提供,所述治疗模式例如手术,化学疗法,放射疗法或施用生物制剂,如另一治疗抗体。对于治疗类风湿性关节炎,抗CSF1R抗体可与其它治疗剂一起施用,所述治疗剂例如甲氨蝶呤;抗TNF剂(如Remicade(英夫利昔单抗),Humira(阿达木单抗),Simponi(戈利木单抗)和Enbrel(依那西普));糖皮质激素,如泼尼松(prednisone);来氟米特;咪唑硫嘌呤;JAK抑制剂,如CP 590690;SYK抑制剂,如R788;抗IL-6抗体;抗IL-6R抗体,如托珠单抗(tocilizumab);抗CD-20抗体,如利妥昔单抗(rituximab);抗CD19抗体;抗GM-CSF抗体;抗GM-CSF-R抗体;IL-1受体拮抗剂,如阿那白滞素(anakinra);CTLA-4拮抗剂,如阿巴西普(abatacept);免疫抑制剂,如环孢灵。

## 实施例

[0214] 以下讨论的实例仅意图例示本发明,并且不应视为以任何方式限制本发明。实施例不意图表示以下实验是进行的全部或仅有实验。已努力确保关于所用数值(例如量,温度等)的准确性,但应考虑一些实验误差和偏差。除非另外指示,否则份是重量份,分子量是重量平均分子量,温度是以摄氏度计,并且压力是大气压或接近大气压。

[0215] 实施例1:人源化抗CSF1R抗体

[0216] 先前开发各种人源化抗CSF1R抗体。参见例如PCT公布号W02011/140249。

[0217] 与亲本嵌合抗体可变区的序列和人接受体可变框架区的序列比对的人源化重链可变区和人源化轻链可变区各自的序列示出于图1(重链)和图2(轻链)中。对人源化可变区序列相对于人接受体可变框架区序列的变化加框。各可变区的各CDR示出于加框区域中,并且在加框序列上方标记为“CDR”。

[0218] 下表6示出抗体huAb1至huAb16的人源化重链和人源化轻链的全序列。那些抗体各自的人源化重链和人源化轻链的名称和SEQ ID No示出于表3中。

[0219] 表3: huAb1至huAb16的人源化重链和轻链

[0220]

人源化抗体	人源化HC	SEQ ID NO	人源化LC	SEQ ID NO
huAb1	h0301-H0	53	h0301-L0	60
huAb2	h0301-H1	54	h0301-L0	60
huAb3	h0301-H2	55	h0301-L0	60
huAb4	h0301-H0	53	h0301-L1	61
huAb5	h0301-H1	54	h0301-L1	61
huAb6	h0301-H2	55	h0301-L1	61
huAb7	h0302-H1	56	h0302-L0	62
huAb8	h0302-H1	56	h0302-L1	63
huAb9	h0302-H1	56	h0302-L2	64

[0221]

huAb10	h0302-H2	57	h0302-L0	62
huAb11	h0302-H2	57	h0302-L1	63
huAb12	h0302-H2	57	h0302-L2	64
huAb13	h0311-H1	58	h0311-L0	65
huAb14	h0311-H1	58	h0311-L1	66
huAb15	h0311-H2	59	h0311-L0	65
huAb16	h0311-H2	59	h0311-L1	66

[0222] 如先前所述测试16个人源化抗体与人,食蟹猕猴和小鼠CSF1R ECD的结合。参见例如PCT公布号W0 2011/140249。发现抗体结合人CSF1R ECD与食蟹猕猴CSF1R ECD两者,但不结合小鼠CSF1R ECD。也发现人源化抗体会阻断CSF1和IL-34结合人CSF1R与小鼠CSF1R两者,并且抑制在CHO细胞中表达的人CSF1R的CSF1诱导和IL-34诱导的磷酸化。参见例如PCT公布号W0 2011/140249。

[0223] 先前测定结合人CSF1R ECD的 $k_a$ , $k_d$ 和 $K_d$ ,并且示出于表4中。参见例如PCT公布号W0 2011/140249。

[0224] 表4:人源化抗体对人CSF1R的结合亲和力

[0225]

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

[0226]

huAb 0311-L0H2	$1.34 \times 10^6$	$4.73 \times 10^{-04}$	0.35
huAb 0311-L1H2	$1.51 \times 10^6$	$6.09 \times 10^{-04}$	0.40

[0227] 实施例2:HuAb1在食蟹猴和人身中的药动学

[0228] 已经在食蟹猴中进行的3项静脉内 (IV) 研究中调查了huAb1的药动学(PK)。研究的剂量范围为单次给药后的3-150mg/kg和重复给药后的3-150mg/kg。输注的持续时间为30分钟。重复给药研究中的给药间隔为一周一次,每只动物接受总共4剂。

[0229] 食蟹猴中单次30分钟IV输注huAb1后的PK概况特征在于快速的分布,接着是更慢的终末期,以huAb1自血浆加速消减结束,与靶物介导的清除一致。

[0230] 在靶物介导的清除之外,快速的减少可能部分由于抗huAb1抗体。然而,单剂施用相似的嵌合抗CSF1R抗体在没有能力发起ADA应答的SCID小鼠中显示相似的概况。对于观察到的最大血浆浓度( $C_{max}$ ),更低剂量组在输注结束时发生,而150mg/kg剂量组在输注结束后0.5-1小时时发生。加速终末下降之前的半衰期( $t_{1/2}$ )范围为1-12天。 $C_{max}$ 和 $AUC_{\infty}$ 随剂量升高而升高,而 $C_{max}$ 在测试的所有剂量水平与剂量成比例升高。 $AUC_{\infty}$ 升高在3mg/kg至10mg/kg是大于与剂量成比例的,而在10mg/kg至150mg/kg是与剂量成比例的。

[0231] 以20mg/ml的浓度在含有20mM L-组氨酸,142mM L-精氨酸,和0.01%聚山梨酯20的pH 6.3缓冲液中配制HuAb1或安慰剂。将成年健康志愿者受试者随机化至每个剂量分组(每个分组8名受试者;6人接受药物,2人接受安慰剂)。剂量分组为单剂0.2mg/kg,1mg/kg,

3mg/kg和10mg/kg huAb1或安慰剂。在30分钟里通过IV输注施用HuAb1或安慰剂,接着是观察期。在对受试者施用研究药物后对他们约束72小时以进行评估及确保服从关于限制饮酒和剧烈运动的方案特定指引。

[0232] 输注开始视为时间零点。在下面的相对于输注开始的时间点收集血液样品用于测定huAb1的血清浓度:

[0233] t=0小时(h)(可以直至给药前60分钟收集),

[0234] t=25(输注开始后25分钟),

[0235] t=30分钟(输注结束),

[0236] t=35分钟(自输注开始起35分钟,等同于自输注结束起5分钟),

[0237] t=45(自输注开始起45分钟,等同于自输注结束起15分钟),

[0238] t=60(自输注开始起60分钟,等同于自输注结束起30分钟)。

[0239] 此后,相对于输注开始在第2,4,8,24,36,48,和72小时,然后在研究第8,15,22,29,57和85天进行收集。

[0240] 如下通过ELISA测定受试者中huAb1的均值血清浓度。在测定稀释剂(含有1%牛伽马球蛋白,0.3M NaCl,和0.05%Tween20的PBS)中最少1:30稀释样品。将人CSF1R-Fc(人CSF1受体胞外域与人IgG1Fc的融合蛋白)包被到ELISA板上。使用标准方法,将来自冷冻的血清样品的HuAb1捕捉到板上并使用辣根过氧化物酶缀合的小鼠抗人IgG4抗体检测。该分析的结果显示于图3。图3A显示血清huAb1对以周计的时间的对数图。图3B显示相同数据的线性图。这些数据提示huAb1会在13周后自10mg/kg分组中的受试者清除。非线性PK概况与靶物介导的清除一致。表5显示huAb1在每个剂量的计算清除(CL)和半衰期。数值为6名受试者中的均值±标准偏差。

[0241] 表5:huAb1在人受试者中的清除(CL)和半衰期

[0242]

剂量 (mg/kg)	CL (mL/h/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (d)
0.2	1.62 ± 0.21	12.5 ± 1.3	0.5 ± 0.1
1	0.49 ± 0.10	56.8 ± 11.4	2.4 ± 0.5
3	0.18 ± 0.01	129.8 ± 32.7	5.4 ± 1.4
10	0.11 ± 0.02	490.2 ± 59.4*	20.4 ± 2.5*

[0243] \*加速终末清除之前的一级消除半衰期

[0244] 在人中观察到的药动学实质性且出乎意料地不同于在食蟹猴中观察到的药动学。如图4中所示,huAb1在人中的清除比在食蟹猴中的清除要慢得多。

[0245] 实施例3:huAb1阻抑CTx和TRAP5b骨再吸收标志物

[0246] 已经显示施用huAb1引起CSF1R配体,CSF1和IL-34显著升高。利用该升高将盲试样品分类入很可能的(likely) huAb1分组和很可能的安慰剂分组,这使用商品化ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN) 测定来自所述受试者的血清中CSF1和/或IL-34的水平来进行。参见图9。将样品分入它们的很可能的分组后,测量血清CTx来测定huAb1是否有效阻抑这种骨再吸收标志物。还使用商品化ELISA (IDS Serum CrossLaps ELISA) 测量血清CTx。血清样品是先前冷冻的。

[0247] 该实验的结果显示于图5。在图5A (是CSF1低受试者,因而是很可能的安慰剂分组)中,血清CTx水平在标示的三个剂量实质性不变(该图中的n=2表示每个分组有2名受试者)。在图5B (是CSF1高受试者,因而是很可能的huAb1分组)中,血清CTx水平以剂量依赖性方式受到阻抑,指示huAb1可阻抑骨再吸收(该图中的n=6表示每个分组有6名受试者)。

[0248] 还测量血清TRAP5b水平以测定huAb1是否有效阻抑TRAP5b水平,它也是骨再吸收标志物。使用商品化ELISA (MicroVue Bone Health Trap5b Assay, REF 8033, Quidel) 测量血清TRAP5b。血清样品是先前冷冻的。该实验的结果显示于图6。在图6A (是CSF1低受试者,因而是很可能的安慰剂分组)中,血清TRAP5b水平在标示的三种剂量实质性不变(该图中的n=2表示每个分组有2名受试者)。在图6B (是CSF1高受试者,因而是很可能的huAb1分组)中,血清TRAP5b水平趋于更低,提示huAb1可阻抑这种骨再吸收标志物(该图中的n=6表示每个分组有6名受试者)。

[0249] 实施例4: huAb1在人中阻抑CD16+单核细胞

[0250] 先前证明HuAb1在食蟹猴中阻抑CD16+单核细胞水平,同时CD16-单核细胞水平保持实质性不变。如下通过流式细胞术测定每个剂量水平的八名受试者(6名接受huAb1的受试者和2名接受安慰剂的受试者)每人中的CD16+单核细胞水平。将全血收集入Cyto-Chex®血液收集管(Streck)并在收集48小时内分析。用抗CD45,抗CD14,抗CD16(均来自BD Biosciences)和抗HLA-DR (R&D Systems)单克隆抗体对75µL血液染色。添加AccuCheck®计数珠(Life Technologies)来测定细胞的绝对数。在FACSCanto™ II (BD Biosciences)上运行样品并使用FlowJo软件(Tree Star Inc.)分析。将作为CD45+HLA-DR+SSC<sup>int</sup>CD14+细胞鉴定的单核细胞细分成作为经典(CD14++CD16-),中间(CD14++CD16+),和非经典(CD14+CD16++)鉴定的3个单核细胞子集并对每µL血液清点。

[0251] 该实验的结果显示于图7。在每个分组中以不同量的时间观察到实质性降低的非经典CD16+单核细胞水平。在0.2mg/kg,六名很可能的huAb1受试者中非经典CD16+单核细胞水平降低不及一周。在1mg/kg,六名很可能的huAb1受试者中非经典CD16+单核细胞水平降低至少一周。在3mg/kg,六名很可能的huAb1受试者中非经典CD16+单核细胞水平降低至少四周。最后,在10mg/kg,六名很可能的huAb1受试者中非经典CD16+单核细胞水平在八周研究期中降低。这些结果提示不太频繁的huAb1剂量给药可发挥长效阻抑CD16+单核细胞。还记录到中间CD16+单核细胞的相似减少(数据未显示)。

[0252] 还测定经典CD16-单核细胞水平。如图8中所示,CD16-单核细胞水平的变化在所有剂量给药水平的六名很可能的huAb1受试者和很可能的安慰剂受试者之间没有差异。

[0253] 实施例5: HuAb1在健康志愿者和RA患者中的药动学

[0254] 以20mg/ml的浓度在含有20mM L-组氨酸,142mM L-精氨酸,和0.01%聚山梨酯20的pH 6.3缓冲液中配制HuAb1。两名成年健康志愿者和三名RA患者相隔14天接受两剂3mg/kg huAb1。在30分钟里通过静脉内输注施用HuAb1,接着是观察期。输注开始视为时间零点。

[0255] 如段落[0190]所述,通过ELISA测定健康志愿者中huAb1的血清浓度。使用不同的包被剂使用相同的测定法测量RA患者中huAb1的血清浓度。用于来自RA患者的样品的包被剂,人CSF1R-Fc蛋白质,是与小鼠IgG1Fc融合的人CSF1受体胞外域。来自健康志愿者和RA患者二者的分析结果显示于图10。空心圆圈和实心三角形分别代表来自健康志愿者和RA患者的数据。虚线和实线分别用于健康志愿者和RA患者的组均值。出于为图形展示计算组均值



的目的,量化下限 (LLOQ) 以下的的数据视为零。对于3mg/kg双剂分组中的HuAb1血清浓度,在第一剂施用之后,健康志愿者直至大约12周为可测量,而RA患者直至8周且可能比8周更久为可测量(基于至今测量的数据点)。

[0256] 实施例6:huAb1减少RA患者中的CD16+单核细胞

[0257] 测定两名相隔14天接受两剂3mg/kg huAb1的健康志愿者每人中的CD16+单核细胞水平。还测定三名相隔14天接受两剂3mg/kg huAb1的RA患者每人中的CD16+单核细胞水平。将全血收集入Cyto-Chex®血液收集管并如实施例4中所述分析。

[0258] 实验结果显示于图11和12。在健康志愿者中,直至第一剂huAb1 (“FPA008”)后6周观察到实质性降低的非经典CD16+单核细胞水平。参见图11。在RA患者中,直至第一剂huAb1后2周观察到实质性降低的非经典CD16+单核细胞水平。参见图12。

[0259] 序列表

[0260] 表6提供本文讨论的某些序列。除非另外指示,否则所有多肽和抗体序列都在无前导序列下加以示出。

[0261] 表6:序列和描述

[0262]	SEQ ID NO	描述	序列

[0263]

<p>1</p>	<p>hCSFIR (全长, 无前导序列)</p>	<p>IPVIEPSVPE LVVKGATVY LRCVGNSSVE WDGPPSPHWT LYS DGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDARPWN VLAQEVVVE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMST SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTNLNDQVD FQHAGNYSCV ASNVQGKHST SMFFRVVESA YLNLSSQNLI IQEYTVGEGE NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYPQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAHTHP PDEFLFTPVV VACMSIMALL LLLLLLLLYK YKQPKYQVR WKIIESYEGN SYTFIDPTQL PYNEKWEFPR NNLQFGKTLG AGAFGKVVEA TAFGLGKEDA VLKVAVKMLK STAHADKEA LMSLKIMSH LGQHENIVNL LGACTHGGPV LVITEYCCYG DLLNFLRRKA EAMLGPSLSP QDPEGVDY KNIHLEKKYV RRD SGFS SQVDTYVEMRPV STSSNDSFSE QDLKEDGRP LELRDLHFSS SQVAQGMFL ASKNCIHRDV AARNVLLTNG HVAKIGDFGL ARDIMNDSNY IVKGNARLPV WMAPESIFD CVYTVQSDVW SYGILLWEIF SLGLNPYPGI LVNSKFYKLV KDG YQMAQPA FAPKNIYSIM QACWALEPTH RPTFQIQCSF LQEQAQEDRR ERDYTNLPSS SRSGGSGSSS SELEEESSSE HLTCCQEQDI AQPLLQPNNY QFC</p>
<p>2</p>	<p>hCSFIR (全长, +前导序列)</p>	<p>MGPVLLLLL VATAWHGQGI PVIEPSVPEL VVKGATVTL RCVGNSSVEW DGPSPHWT YSDGSSSILS TNNATFQNTG TYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDARPWN VLAQEVVVE DQDALLPCLL DPVLEAGVSL VVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMST SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQS DPHNNRYQK VLTNLNDQVD FQHAGNYSCV ASNVQGKHST SMFFRVVESA YLNLSSQNLI QEYTVGEGE NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSHQPEP KLANATTKDTY RIHTFTLSLP RLPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYPQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAHTHP PDEFLFTPVV VACMSIMALL LLLLLLLLYK YKQPKYQVR WKIIESYEGN SYTFIDPTQL PYNEKWEFPR NNLQFGKTLG AGAFGKVVEA TAFGLGKEDA VLKVAVKMLK STAHADKEA LMSLKIMSH LGQHENIVNL LGACTHGGPV LVITEYCCYG DLLNFLRRKA EAMLGPSLSP QDPEGVDY KNIHLEKKYV RRD SGFS SQV DTYVEMRPV STSSNDSFSE QDLKEDGRP LELRDLHFSS SQVAQGMFL ASKNCIHRDV AARNVLLTNG HVAKIGDFGL ARDIMNDSNY IVKGNARLPV WMAPESIFD CVYTVQSDVW SYGILLWEIF SLGLNPYPGI LVNSKFYKLV KDG YQMAQPA FAPKNIYSIM QACWALEPTH RPTFQIQCSF LQEQAQEDRR RDYTNLPSS SRSGGSGSSS SELEEESSSE HLTCCQEQDI AQPLLQPNNY QFC</p>
<p>5</p>	<p>hCSFIR ECD.506</p>	<p>IPVIEPSVPE LVVKGATVY LRCVGNSSVE WDGPPSPHWT LYS DGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDARPWN VLAQEVVVE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMST SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTNLNDQVD FQHAGNYSCV ASNVQGKHST SMFFRVVESA YLNLSSQNLI IQEYTVGEGE NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYPQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAH</p>

[0264]

6	hCSFIR ECD.506-Fc	IPVIEPSVPE LVYKPGATVT LRCVGNCSVE WDGPPSPHWT LYS DGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGSSAAIHL YVKDARPWN VLAQEVVYFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRKAF IQSQDYQCSA LMGGKRVMSI SIRLKVQKVI PGPPALTLPV AELVRI RGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTNLNDQVD FQHAGNYSYV ASNVOGKHST SMFFRVVESA YLNLSSSEQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPESDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYQPQNV TWLQCSGHTD RCDEAQLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAHEPK SSDKTHTCP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTP ETCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
7	cynoCSFIR ECD (有前导序列)	MGPGVLLLLL VVTAWHGQGI PVIEPSGPEL VVKPGETVTL RCVGNCSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNTY TYRCTEPGDP LGGSSAAIHLV VKDARPWNV LAKEVVVFE DQDALLPCLL DPVLEAGVSL YRLRGRPLLR HTNYSFSPWH GFTIHRKAFI QGQDYQCSAL MGRKRVMSIS IRLKVQKVIP GPPALTLPVA ELVRI RGEAA QIVCSASNID VDFDVFLQHN TTKLAIPQRS DFHDNRYQKV LTLSLGQVDF QHAGNYSYVA SNVOGKHST S MFFRVVESAY LDLSSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSDHQPEPK LANATTKDTY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGW ALTFELTLRY PPEVSVIWT S INSGTLLCA ASGYQPQNV T WLQCAGHTDR CDEAQLQVW VDPHPEVLSQ EPFQKVTVQS LLTAETLEHN QTYECRAHNS VSGSWAFIP ISAGAR
8	cynoCSFIR ECD-Fc (有前导序列)	MGPGVLLLLL VVTAWHGQGI PVIEPSGPEL VVKPGETVTL RCVGNCSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNTY TYRCTEPGDP LGGSSAAIHLV VKDARPWNV LAKEVVVFE DQDALLPCLL DPVLEAGVSL YRLRGRPLLR HTNYSFSPWH GFTIHRKAFI QGQDYQCSAL MGRKRVMSIS IRLKVQKVIP GPPALTLPVA ELVRI RGEAA QIVCSASNID VDFDVFLQHN TTKLAIPQRS DFHDNRYQKV LTLSLGQVDF QHAGNYSYVA SNVOGKHST S MFFRVVESAY LDLSSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSDHQPEPK LANATTKDTY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGW ALTFELTLRY PPEVSVIWT S INSGTLLCA ASGYQPQNV T WLQCAGHTDR CDEAQLQVW VDPHPEVLSQ EPFQKVTVQS LLTAETLEHN QTYECRAHNS VSGSWAFIP ISAGARGSEP KSSDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKPK KDTLMISRTP ETCVVVDVSH HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV L DSDGSFFLY SKLTVDKSRW QGNVFCSSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
3	轻链前导序列	METDTLLWVLLLVWPGSTG
4	重链前导序列	MAVLGLLCLVTFPSCVLS
9	Fab 0301 重链可变区	EVQLQQSGPELVRPGASVKMSCKASGYTFTDNYMIWVKQSHGKSLIEWIGDINPYNGGTTFNQ KFKGKATLTVEKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARESPYFSNLYVMDYWGQGTSTVTVSS
10	Fab 0301 轻链可变区	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVYDGDNYMNWYQKPGQPPKLLIYAASNLESGI PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCHLSNEDLSTFGGGTKLEIK
11	Fab 0302 重链可变区	EIQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFSDFNIHWVKQKPGGLEWIGYINPYTDVTVYNE KFKGKATLTSRSTAYMDLSSLTSEDSAVYYCASYFDGTFDYALDYWGQGTSTVTVSS
12	Fab 0302 轻链可变区	DVVVTQTPASLAVSLGQRATISCRASESDNYGLSFMNWFQKPGQPPKLLIYTASNLESGI PARFSGGSRSTFTLTIHPVEEEDAATYYFCQQSKELPWTFGGGTRLEIK
13	Fab 0311 重链可变区	EIQLQQSGPDLKPGASVKMSCKASGYIFTDNYMHWVKQKQKSLIEWMGEINPYNGVVVYVYQ KFKGTTTTLTVDKSSSTAYMDLHSLTSEDSAVYYCTRALYHSNFGWYFDSWGKGTTLTVSS
14	Fab 0311 轻链可变区	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVYDGDSDHNMWYQKPGQPPKLLIYTASNLESGI PARFSGSGSGADFTLTIHPVEEEDAATYYCQQGNEPWTFGGGTRLEIK
15	0301重链CDR1	GYTFTDNYMI
16	0301重链CDR2	DINPYNGGTTFNQKFKG
17	0301重链CDR3	ESPYFSNLYVMDY
18	0301轻链CDR1	KASQSVYDGDNYMN

19	0301轻链CDR2	AASNLES
20	0301轻链CDR3	IILSNEDLST
21	0302重链CDR1	GYTFSDFNIH
22	0302重链CDR2	YINPYTDVTVYNEKFKG
23	0302重链CDR3	YFDGTFDYALDY
24	0302轻链CDR1	RASESVDNYGLSFMN
25	0302轻链CDR2	TASNLES
26	0302轻链CDR3	QQSKELPWT
27	0311重链CDR1	GYIFTDYNMH
28	0311重链CDR2	EINPNNGVVYVYQKFKG
29	0311重链CDR3	ALYHSNFGWYFDS
30	0311轻链CDR1	KASQSVDDYDGDSDHMN
31	0311轻链CDR2	TASNLES
32	0311轻链CDR3	QQGNEDPWT
33	cAb 0301重链	EVQLQQSGPELVRPGASVKMSCKASGYTFTDNYMIWVKQSHGKLSLEWIGDINPYNGGTTFNQ KFKGKATLTVEKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARESPYFSNLYVMYDYGQGTSTVTVSSAS TKGPSVFPPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVIHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKLSLSLGK
34	cAb 0301轻链	NIIVLTQSPASLAVSLGQRATI SCKASQSVDDYDGDNYMNYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGLI PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCHLSNEDLSTPGCGTKLEIKRTVAAPSVEIFPP SDEQLKSGTASVYVCLLNIFYPREAKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
35	cAb 0302重链	EIQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFSDFNIHWVKQKPGGLEWIGYINPYTDVTVYNE KFKGKATLTSRRSSSTAYMDLSSLTSEDSAVYYCASYFDGTFDYALDYWGQGTSTVTVSSAST KGPSVFPPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPK KDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVIHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHHTQKLSLSLGK
36	cAb 0302轻链	DVVVVTQTPASLAVSLGQRATI SCRASESVDNYGLSFMNWFQKPGQPPKLLIYTASNLESGLI PARFSGGSRDFTLTIDPVEADDAATYFCQQSKELPWTFGGGRLEIKRTVAAPSVEIFPP SDEQLKSGTASVYVCLLNIFYPREAKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
37	cAb 0311重链	EIQLQQSGPDLMPGASVKMSCKASGYIFTDYNMHWVKQKQKLSLEWMEINPNNGVVYVYVQ KFKGTTTTLVDRSSSTAYMDLHSLTSEDSAVYYCTRALYHSNFGWYFDSWGKGTTLTVSSAS TKGPSVFPPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVIHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKLSLSLGK
38	cAb 0311轻链	DIIVLTQSPASLAVSLGQRATI SCKASQSVDDYDGDSDHMNYYQQKPGQPPKLLIYTASNLESGLI PARFSGSGSGADFTLTNIHPVEEEDAATYYCQQGNEDPWTFGGGRLEIKRTVAAPSVEIFPP SDEQLKSGTASVYVCLLNIFYPREAKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	h0301-H0 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDNYMTWVRQAPGQGLEWMGDINPYNGGTTFNQ KFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARESPYFSNLYVMYDYGQGTSTVTVSS

[0265]

[0266]

40	h0301-H1 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDNYMIWVRQAPGQGLEWMGDIINPYNGGTTFNQ KFKGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARESPYFSNLYVMDYWGQGLVTVSS
41	h0301-H2 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDNYMIWVRQAPGQGLEWIGDIINPYNGGTTFNQ KFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARESPYFSNLYVMDYWGQGLVTVSS
42	H0302-H1 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDFNIHWVRQAPGQGLEWIMYINPYTDTVYNE KFKGRVTITSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYFDGTFDYALDYWGQGLVTVSS
43	H0302-H2 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDFNIHWVRQAPGQGLEWIGYINPYTDTVYNE KFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYFDGTFDYALDYWGQGLVTVSS
44	H0311-H1 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYIFTDYNMHWVRQAPGQGLEWMGEINPNNGVVVYNQ KFKGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRALYHSNFGWYFDSWGQGLVTVSS
45	H0311-H2 重链可变区	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYIFTDYNMHWVRQAPGQGLEWIMGEINPNNGVVVYNQ KFKGTTTLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRALYHSNFGWYFDSWGQGLVTVSS
46	h0301-L0 轻链可变区	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVVDYDGDNYMNWYQKPGQAPRLLIYAASNLESGI PARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCHLSNEDLSTFGGGTKVEIK
47	h0301-L1 轻链可变区	NIIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVVDYDGDNYMNWYQKPGQAPRLLIYAASNLESGI PARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCHLSNEDLSTFGGGTKVEIK
48	H0302-L0 轻链可变区	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESDNYGLSFMNWFQKPGQAPRLLIYTASNLESGI PARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQQSKELPWTFGGQTKVEIK
49	H0302-L1 轻链可变区	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESDNYGLSFMNWFQKPGQAPRLLIYTASNLESGI PARFSGSGSRTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQQSKELPWTFGGQTKVEIK
50	H0302-L2 轻链可变区	EIVVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESDNYGLSFMNWFQKPGQAPRLLIYTASNLESGI PARFSGSGSRTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQQSKELPWTFGGQTKVEIK
51	H0311-L0 轻链可变区	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVVDYDGDHNMWYQKPGQAPRLLIYTASNLESGI PARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQQGNEPWTFGGQTKVEIK
52	H0311-L1 轻链可变区	DIIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVVDYDGDHNMWYQKPGQAPRLLIYTASNLESGI PARFSGSGSGADFTLTISLSEPEDFAVYYCQQGNEPWTFGGQTKVEIK
53	h0301-H0重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDNYMIWVRQAPGQGLEWMGDIINPYNGGTTFNQ KFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARESPYFSNLYVMDYWGQGLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
54	h0301-H1重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDNYMIWVRQAPGQGLEWMGDIINPYNGGTTFNQ KFKGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARESPYFSNLYVMDYWGQGLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
55	h0301-H2重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDNYMIWVRQAPGQGLEWIGDIINPYNGGTTFNQ KFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARESPYFSNLYVMDYWGQGLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK

[0267]

56	H0302-H1重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDFNHWRQAPGGGLEWGMGINPYTDVTVYNE KFKGRVTITSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYFDGTFDYALDYWGQGTTLVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVKRVEVKYGPCCPCPAPEFLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHLEALH NHHTQKSLSLSLGK
57	H0302-H2重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDFNHWRQAPGGGLEWIGYINPYTDVTVYNE KFKGRATLTSKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYFDGTFDYALDYWGQGTTLVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVKRVEVKYGPCCPCPAPEFLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHLEALH NHHTQKSLSLSLGK
58	H0311-H1重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYIFTDYNMHWVRQAPGGGLEWGMGEINPNNGVVVYNQ KFKGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRALYHSNFGWYFDSWGQGTTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVKRVEVKYGPCCPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHLEAL HNHTQKSLSLSLGK
59	H0311-H2重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYIFTDYNMHWVRQAPGGGLEWGMGEINPNNGVVVYNQ KFKGTTTLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRALYHSNFGWYFDSWGQGTTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVKRVEVKYGPCCPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHLEAL HNHTQKSLSLSLGK
60	h0301-L0轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVVDYDGDNYMNYQQKPGQAPRLLIYAASNLESGI PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHLSNEDLSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVEIFPP SDEQLKSGTASVYVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
61	h0301-L1轻链	NIYLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVVDYDGDNYMNYQQKPGQAPRLLIYAASNLESGI PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHLSNEDLSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVEIFPP SDEQLKSGTASVYVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
62	H0302-L0轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESDNYGLSFMNWFQKPGQAPRLLIYASNLESGI PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQSKELPWTFGGQTKVEIKRTVAAPSVEIFPP SDEQLKSGTASVYVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
63	H0302-L1轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESDNYGLSFMNWFQKPGQAPRLLIYASNLESGI PARFSGSGSRTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQSKELPWTFGGQTKVEIKRTVAAPSVEIFPP SDEQLKSGTASVYVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
64	H0302-L2轻链	EIVVTQSPATLSLSPGERATLSCRASESDNYGLSFMNWFQKPGQAPRLLIYASNLESGI PARFSGSGSRTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQSKELPWTFGGQTKVEIKRTVAAPSVEIFPP SDEQLKSGTASVYVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0268]

65	H0311-L0轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVDYDGDSDHMNWWYQKPGQAPRLLIYTASNLESGI PARFSGSGSCTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQGNEDPWTEGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
66	H0311-L1轻链	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVDYDGDSDHMNWWYQKPGQAPRLLIYTASNLESGI PARFSGSGSGADFTLTISSELEPEDFAVYYCQQGNEDPWTEGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
67	人CSF1	EEVSEYCSHMIGSGHLQSLQRLIDSQMETSCQITFEFVDQEQDKDPVCYLKKAFLLVQDIME DTMRFRDNTPNAIIVQLQELSLRLKSCFTKDYEEHDKACVVRTFYETPLQLLEKVKVNFNET KNLLDRDWNIFSKNCONNSFAECSSQGHIERQSEGS
68	人IL-34	NEPLEMWPLTQNEECTVTGFLRDLQYRSRLQYMKHYFPINYKISVPYEGVFRITANVTRLQR AQVSERELRYLWVLVLSLATESVQDVLLEGHPSWKYLQEVQTLTLLNVQGLTQDVEVSPKVES VLSLLNAPGPNLKLVRPKALLDNCFRVMELLYCSCKQSSVVLNWQDCEVPSPPQSCSPEPSLQ YAATQLYPPPPWSPSPPHSTGSVVRPVAQQEGLLP
69	人受体A FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKAS
70	人受体A FR2	WVRQAPGQGLEWMG
71	人受体A FR3	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
72	人受体A FR4	WGQGTLVTVSS
73	人受体B FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKAS
74	人受体B FR2	WVRQAPGQGLEWMG
75	人受体B FR3	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
76	人受体B FR4	WGQGTLVTVSS
77	人受体C FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKAS
78	人受体C FR2	WVRQAPGQGLEWMG
79	人受体C FR3	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
80	人受体C FR4	WGQGTLVTVSS
81	人受体D FR1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
82	人受体D FR2	WYQQKPGQAPRLLIY
83	人受体D FR3	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYC
84	人受体D FR4	FGGGTKVEIK
85	人受体E FR1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
86	人受体E FR2	WYQQKPGQAPRLLIY
87	人受体E FR3	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYC
88	人受体E FR4	FGGGTKVEIK
89	人受体F FR1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
90	人受体F FR2	WYQQKPGQAPRLLIY
91	人受体F FR3	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYC
92	人受体F FR4	FGGGTKVEIK
93	mCSF1R ECD-Fc	APVIEPSGPELVVEPGETVTLRCVSNVSEWDDGPISPYWTLDPESPGSTLTTRNATEFKNTGT YRCTELEDPMAGSTTILHYVKDPAHSWNLAQEVTVVEGQEAVLPLCLITDPALKDSVSLMRE GGRQVLRKTVYFFSPWRGFIIRKAKVLDSNTYVCKTMVNGRESTSTGIWLVKYNRVHPEPPQI KLEPSKLVIRGEAAQIVCSATNAEVGFNVILKRGDTKLEIPLNSDFQDNYKVRALSLNA VDFQDAGIYSCYASNDVGRTRATMNFQVVESAYLNLTSEQSLLQEVSVGDSLILTVHADAYP SIQHYNWTYLGPFFEDQRKLEFITORAIYRYTFKLFNVRKASEAGQYFLMAQNKAGWNNLT FELTLRYPPEVSVTWMPVNGSDVLFCDVSGYPQPSVTWMECRGHTDRCDAAALQVWNDTHP EVLSQLPFDKYTIQSQLPITGLKHNMTYFCKTHNSVGNSSQYFRAVSLGQSKQEPKSSDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVYVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSPFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0269]

94	人IgG4 S241P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDHKPSNTKVKRVERESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLPP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVIHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSYMHE ALHNHYTQKSLSLGLK
95	人Igκ	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC



## 序列表

- <110> 戊瑞治疗有限公司(FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC.)  
 <120> 用结合集落刺激因子1受体(CSF1R)的抗体治疗病状的方法  
 <130> 01134-0031-00PCT  
 <150> US 62/015,710  
 <151> 2014-06-23  
 <160> 95  
 <170> PatentIn version 3.5  
 <210> 1  
 <211> 953  
 <212> PRT  
 <213> 人(Homo sapiens)  
 <400> 1

```

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

195	200	205
Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys		
210	215	220
Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys		
225	230	235
Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn		
245	250	255
Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met		
260	265	270
Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln		
275	280	285
Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val		
290	295	300
Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu		
305	310	315
Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr		
325	330	335
Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu		
340	345	350
Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly		
355	360	365
Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu		
370	375	380
Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys		
385	390	395
Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser		
405	410	415
Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp		
420	425	430
Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr		
435	440	445
Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr		
450	455	460
Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile		
465	470	475
Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu Phe Leu Phe		
485	490	495
Thr Pro Val Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu Leu Leu Leu		
500	505	510

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro Lys Tyr Gln  
 515 520 525  
 Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser Tyr Thr Phe  
 530 535 540  
 Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu Phe Pro Arg  
 545 550 555 560  
 Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys  
 565 570 575  
 Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp Ala Val Leu  
 580 585 590  
 Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala Asp Glu Lys  
 595 600 605  
 Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu Gly Gln His  
 610 615 620  
 Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly Gly Pro Val  
 625 630 635 640  
 Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu  
 645 650 655  
 Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser Pro Gly Gln  
 660 665 670  
 Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu Glu Lys Lys  
 675 680 685  
 Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val Asp Thr Tyr  
 690 695 700  
 Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser Phe Ser Glu  
 705 710 715 720  
 Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu Arg Asp Leu  
 725 730 735  
 Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser  
 740 745 750  
 Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Thr  
 755 760 765  
 Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile  
 770 775 780  
 Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val  
 785 790 795 800  
 Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr Thr Val Gln  
 805 810 815  
 Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu

820	825	830
Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys Phe Tyr Lys		
835	840	845
Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe Ala Pro Lys		
850	855	860
Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu Pro Thr His		
865	870	875
Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu Gln Ala Gln		
885	890	895
Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser Ser Ser Arg		
900	905	910
Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu Glu Ser Ser		
915	920	925
Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala Gln Pro Leu		
930	935	940
Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys		
945	950	
<210> 2		
<211> 972		
<212> PRT		
<213> 人(Homo sapiens)		
<400> 2		
Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Ala Thr Ala Trp His		
1	5	10
Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val		
20	25	30
Lys Pro Gly Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val		
35	40	45
Glu Trp Asp Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly		
50	55	60
Ser Ser Ser Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly		
65	70	75
Thr Tyr Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala		
85	90	95
Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala		
100	105	110
Gln Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu		
115	120	125
Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg		

130	135	140
Gly Arg Pro Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His		
145	150	155
Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln		
	165	170
Cys Ser Ala Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg		
	180	185
Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val		
	195	200
Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys		
	210	220
Ser Ala Ser Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn		
225	230	235
Asn Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg		
	245	250
Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His		
	260	265
Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser		
	275	280
Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser		
	290	295
Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn		
305	310	315
Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp		
	325	330
Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala		
	340	345
Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu		
	355	360
Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg		
	370	375
Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr		
385	390	395
Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr		
	405	410
Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu		
	420	425
Gln Cys Ser Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln		
	435	440
		445

Val Trp Asp Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His  
 450 455 460  
 Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn  
 465 470 475 480  
 Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp  
 485 490 495  
 Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu  
 500 505 510  
 Phe Leu Phe Thr Pro Val Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu  
 515 520 525  
 Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro  
 530 535 540  
 Lys Tyr Gln Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser  
 545 550 555 560  
 Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu  
 565 570 575  
 Phe Pro Arg Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala  
 580 585 590  
 Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp  
 595 600 605  
 Ala Val Leu Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala  
 610 615 620  
 Asp Glu Lys Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu  
 625 630 635 640  
 Gly Gln His Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly  
 645 650 655  
 Gly Pro Val Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu  
 660 665 670  
 Asn Phe Leu Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser  
 675 680 685  
 Pro Gly Gln Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu  
 690 695 700  
 Glu Lys Lys Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val  
 705 710 715 720  
 Asp Thr Tyr Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser  
 725 730 735  
 Phe Ser Glu Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu  
 740 745 750  
 Arg Asp Leu Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe

755	760	765
Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val		
770	775	780
Leu Leu Thr Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala		
785	790	795
Arg Asp Ile Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg		
	805	810
Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr		
	820	825
Thr Val Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile		
	835	840
Phe Ser Leu Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys		
	850	855
Phe Tyr Lys Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe		
865	870	875
Ala Pro Lys Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu		
	885	890
Pro Thr His Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu		
	900	905
Gln Ala Gln Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser		
	915	920
Ser Ser Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu		
	930	935
Glu Ser Ser Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala		
945	950	955
Gln Pro Leu Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys		
	965	970

<210> 3

<211> 20

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 3

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

Gly Ser Thr Gly
20

<210> 4

<211> 19

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)  
 <400> 4  
 Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Leu Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys  
 1                    5                    10                    15  
 Val Leu Ser  
 <210> 5  
 <211> 487  
 <212> PRT  
 <213> 人 (Homo sapiens)  
 <400> 5  
 Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp  
                   20                    25                    30  
 Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser  
                   35                    40                    45  
 Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg  
                   50                    55                    60  
 Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu  
 65                    70                    75                    80  
 Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val  
                   85                    90                    95  
 Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp  
                   100                    105                    110  
 Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro  
                   115                    120                    125  
 Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr  
                   130                    135                    140  
 Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala  
 145                    150                    155                    160  
 Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val  
                   165                    170                    175  
 Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu  
                   180                    185                    190  
 Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser  
                   195                    200                    205  
 Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys  
                   210                    215                    220  
 Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys



225	230	235	240
Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn			
	245	250	255
Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met			
	260	265	270
Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln			
	275	280	285
Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val			
	290	295	300
Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu			
305	310	315	320
Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr			
	325	330	335
Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu			
	340	345	350
Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly			
	355	360	365
Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu			
	370	375	380
Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys			
385	390	395	400
Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser			
	405	410	415
Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp			
	420	425	430
Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr			
	435	440	445
Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr			
	450	455	460
Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile			
465	470	475	480
Pro Ile Ser Ala Gly Ala His			
	485		

<210> 6

<211> 719

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 6

Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly

1	5	10	15
Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp			
	20	25	30
Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser			
	35	40	45
Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg			
	50	55	60
Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu			
65	70	75	80
Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val			
	85	90	95
Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp			
	100	105	110
Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro			
	115	120	125
Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr			
	130	135	140
Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala			
145	150	155	160
Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val			
	165	170	175
Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu			
	180	185	190
Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser			
	195	200	205
Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys			
	210	215	220
Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys			
225	230	235	240
Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn			
	245	250	255
Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met			
	260	265	270
Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln			
	275	280	285
Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val			
	290	295	300
Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu			
305	310	315	320

Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr  
 325 330 335  
 Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu  
 340 345 350  
 Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly  
 355 360 365  
 Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu  
 370 375 380  
 Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys  
 385 390 395 400  
 Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser  
 405 410 415  
 Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp  
 420 425 430  
 Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr  
 435 440 445  
 Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr  
 450 455 460  
 Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile  
 465 470 475 480  
 Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
 485 490 495  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 500 505 510  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 515 520 525  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 530 535 540  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 545 550 555 560  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 565 570 575  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 580 585 590  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 595 600 605  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 610 615 620  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu



180	185	190
Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val		
195	200	205
Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys		
210	215	220
Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Asp Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn		
225	230	235
Thr Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Arg Ser Asp Phe His Asp Asn Arg		
245	250	255
Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Ser Leu Gly Gln Val Asp Phe Gln His		
260	265	270
Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser		
275	280	285
Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asp Leu Ser		
290	295	300
Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn		
305	310	315
Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp		
325	330	335
Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala		
340	345	350
Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu		
355	360	365
Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg		
370	375	380
Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr		
385	390	395
Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Ser Ile Asn Gly Ser Gly Thr		
405	410	415
Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu		
420	425	430
Gln Cys Ala Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln		
435	440	445
Val Trp Val Asp Pro His Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe Gln		
450	455	460
Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Ala Glu Thr Leu Glu His Asn		
465	470	475
Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp		
485	490	495

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

<210> 8  
<211> 740  
<212> PRT  
<213> 食蟹猴(Macaca cynomolgus)  
<400> 8

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Thr Ala Trp His  
1 5 10 15  
Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Gly Pro Glu Leu Val Val  
20 25 30  
Lys Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val  
35 40 45  
Glu Trp Asp Gly Pro Ile Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly  
50 55 60  
Pro Ser Ser Val Leu Thr Thr Thr Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Arg  
65 70 75 80  
Thr Tyr Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala  
85 90 95  
Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala  
100 105 110  
Lys Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu  
115 120 125  
Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Leu Arg  
130 135 140  
Gly Arg Pro Leu Leu Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His  
145 150 155 160  
Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Gly Gln Asp Tyr Gln  
165 170 175  
Cys Ser Ala Leu Met Gly Ser Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg  
180 185 190  
Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val  
195 200 205  
Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys  
210 215 220  
Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Asp Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn  
225 230 235 240  
Thr Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Arg Ser Asp Phe His Asp Asn Arg  
245 250 255

Tyr	Gln	Lys	Val	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu	Gly	Gln	Val	Asp	Phe	Gln	His	260	265	270	
Ala	Gly	Asn	Tyr	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Asn	Val	Gln	Gly	Lys	His	Ser	275	280	285	
Thr	Ser	Met	Phe	Phe	Arg	Val	Val	Glu	Ser	Ala	Tyr	Leu	Asp	Leu	Ser	290	295	300	
Ser	Glu	Gln	Asn	Leu	Ile	Gln	Glu	Val	Thr	Val	Gly	Glu	Gly	Leu	Asn	305	310	315	320
Leu	Lys	Val	Met	Val	Glu	Ala	Tyr	Pro	Gly	Leu	Gln	Gly	Phe	Asn	Trp	325	330	335	
Thr	Tyr	Leu	Gly	Pro	Phe	Ser	Asp	His	Gln	Pro	Glu	Pro	Lys	Leu	Ala	340	345	350	
Asn	Ala	Thr	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Arg	His	Thr	Phe	Thr	Leu	Ser	Leu	355	360	365	
Pro	Arg	Leu	Lys	Pro	Ser	Glu	Ala	Gly	Arg	Tyr	Ser	Phe	Leu	Ala	Arg	370	375	380	
Asn	Pro	Gly	Gly	Trp	Arg	Ala	Leu	Thr	Phe	Glu	Leu	Thr	Leu	Arg	Tyr	385	390	395	400
Pro	Pro	Glu	Val	Ser	Val	Ile	Trp	Thr	Ser	Ile	Asn	Gly	Ser	Gly	Thr	405	410	415	
Leu	Leu	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Pro	Gln	Pro	Asn	Val	Thr	Trp	Leu	420	425	430	
Gln	Cys	Ala	Gly	His	Thr	Asp	Arg	Cys	Asp	Glu	Ala	Gln	Val	Leu	Gln	435	440	445	
Val	Trp	Val	Asp	Pro	His	Pro	Glu	Val	Leu	Ser	Gln	Glu	Pro	Phe	Gln	450	455	460	
Lys	Val	Thr	Val	Gln	Ser	Leu	Leu	Thr	Ala	Glu	Thr	Leu	Glu	His	Asn	465	470	475	480
Gln	Thr	Tyr	Glu	Cys	Arg	Ala	His	Asn	Ser	Val	Gly	Ser	Gly	Ser	Trp	485	490	495	
Ala	Phe	Ile	Pro	Ile	Ser	Ala	Gly	Ala	Arg	Gly	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	500	505	510	
Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	515	520	525	
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	530	535	540	
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	545	550	555	560
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu				

	565		570		575
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr					
	580		585		590
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn					
	595		600		605
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro					
	610		615		620
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln					
625		630		635	640
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val					
	645		650		655
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val					
	660		665		670
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro					
	675		680		685
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr					
	690		695		700
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val					
705		710		715	720
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu					
	725		730		735
Ser Pro Gly Lys					
	740				
<210>	9				
<211>	122				
<212>	PRT				
<213>	小鼠 (Mus musculus)				
<400>	9				
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala					
1	5		10		15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn					
	20		25		30
Tyr Met Ile Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile					
	35		40		45
Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe					
	50		55		60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Glu Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr					
65		70		75	80
Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys					



	85	90	95
Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp			
	100	105	110
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	
<210> 10			
<211> 111			
<212> PRT			
<213> 小鼠 (Mus musculus)			
<400> 10			
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly			
1	5	10	15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp			
	20	25	30
Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro			
	35	40	45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala			
	50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His			
65	70	75	80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn			
	85	90	95
Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
	100	105	110
<210> 11			
<211> 121			
<212> PRT			
<213> 小鼠 (Mus musculus)			
<400> 11			
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala			
1	5	10	15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe			
	20	25	30
Asn Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
	35	40	45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe			
	50	55	60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80

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

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

Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 12  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 小鼠 (Mus musculus)  
<400> 12

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

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

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

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

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

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

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

<210> 13  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 小鼠 (Mus musculus)  
<400> 13

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

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

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

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

Lys Gly Thr Thr Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr



1	5	10	15
Gly			
<210>	17		
<211>	13		
<212>	PRT		
<213>	小鼠 (Mus musculus)		
<400>	17		
Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr			
1	5	10	
<210>	18		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	小鼠 (Mus musculus)		
<400>	18		
Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Asn Tyr Met Asn			
1	5	10	15
<210>	19		
<211>	7		
<212>	PRT		
<213>	小鼠 (Mus musculus)		
<400>	19		
Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser			
1	5		
<210>	20		
<211>	9		
<212>	PRT		
<213>	小鼠 (Mus musculus)		
<400>	20		
His Leu Ser Asn Glu Asp Leu Ser Thr			
1	5		
<210>	21		
<211>	10		
<212>	PRT		
<213>	小鼠 (Mus musculus)		
<400>	21		
Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe Asn Ile His			
1	5	10	
<210>	22		
<211>	17		

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 22

Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 23

Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 24

<211> 15

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 24

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Leu Ser Phe Met Asn

1                    5                    10                    15

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 25

Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1                    5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 26

Gln Gln Ser Lys Glu Leu Pro Trp Thr

1                    5

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 27





260	265	270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
435	440	445
Lys		
<210> 34		
<211> 218		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的: cAb 0301 轻链		
<400> 34		
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly		
1	5	10
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp		
20	25	30
Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro		
35	40	45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala		
50	55	60





Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly			
100	105	110	
Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser			
115	120	125	
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala			
130	135	140	
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
145	150	155	160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
165	170	175	
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
180	185	190	
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His			
195	200	205	
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly			
210	215	220	
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser			
225	230	235	240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg			
245	250	255	
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro			
260	265	270	
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
275	280	285	
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val			
290	295	300	
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
305	310	315	320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr			
325	330	335	
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
340	345	350	
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
355	360	365	
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
370	375	380	
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
385	390	395	400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser			







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

<210> 39

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: h0301-H0 重链 可变区

<400> 39

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
 20 25 30  
 Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80



	20		25		30														
	Tyr	Met	Ile	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile			
			35					40					45						
	Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Gly	Gly	Thr	Thr	Phe	Asn	Gln	Lys	Phe			
			50					55					60						
	Lys	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr			
	65						70					75				80			
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
						85				90					95				
	Ala	Arg	Glu	Ser	Pro	Tyr	Phe	Ser	Asn	Leu	Tyr	Val	Met	Asp	Tyr	Trp			
					100					105					110				
	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
			115							120									
<210>	42																		
<211>	121																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列																		
<220>																			
<223>	合成的: H0302-H1 重链 可变区																		
<400>	42																		
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser			
	1				5					10				15					
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Asp	Phe			
					20					25				30					
	Asn	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met			
					35					40				45					
	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Tyr	Thr	Asp	Val	Thr	Val	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe			
					50					55				60					
	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ser	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr			
	65						70					75				80			
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
						85				90					95				
	Ala	Ser	Tyr	Phe	Asp	Gly	Thr	Phe	Asp	Tyr	Ala	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly			
					100					105					110				
	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
					115					120									
<210>	43																		
<211>	121																		
<212>	PRT																		



<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: H0302-H2 重链 可变区

<400> 43

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

<210> 44

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: H0311-H1 重链 可变区

<400> 44

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

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

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

<210> 45

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: H0311-H2 重链 可变区

<400> 45

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 46

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: h0301-L0 轻链 可变区

<400> 46

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

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

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35	40	45	
Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala			
50	55	60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser			
65	70	75	80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn			
	85	90	95
Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105	110

&lt;210&gt; 47

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的: h0301-L1 轻链 可变区

&lt;400&gt; 47

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

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的: H0302-L0 轻链 可变区

&lt;400&gt; 48

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

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

<210> 49

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: H0302-L1 轻链 可变区

<400> 49

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

<210> 50

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: H0302-L2 轻链 可变区

<400> 50

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

<210> 51

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: H0311-L0 轻链 可变区

<400> 51

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

<210> 52

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: H0311-L1 轻链 可变区

<400> 52

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

<210> 53

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: h0301-H0 重链

<400> 53

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

	420		425		430										
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly
	435		440		445										
Lys															
<210>	54														
<211>	449														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	合成的: h0301-H1	重链													
<400>	54														
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1			5						10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Asn
			20						25					30	
Tyr	Met	Ile	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
			35						40					45	
Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Gly	Gly	Thr	Thr	Phe	Asn	Gln	Lys	Phe
			50						55					60	
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65									70					75	80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
									85					90	95
Ala	Arg	Glu	Ser	Pro	Tyr	Phe	Ser	Asn	Leu	Tyr	Val	Met	Asp	Tyr	Trp
									100					105	110
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
									115					120	125
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr
									130					135	140
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
145														150	155
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
									165					170	175
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
									180					185	190
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp
									195					200	205
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr
									210					215	220







Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440 445  
 Lys  
 <210> 56  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成的: H0302-H1 重链  
 <400> 56  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe  
 20 25 30  
 Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 115 120 125  
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala



<210> 57  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成的: H0302-H2 重链  
 <400> 57  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1                   5                   10                   15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe  
                   20                   25                   30  
 Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
                   35                   40                   45  
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe  
                   50                   55                   60  
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65                   70                   75                   80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                   90                   95  
 Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly  
                   100                   105                   110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
                   115                   120                   125  
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala  
                   130                   135                   140  
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145                   150                   155                   160  
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
                   165                   170                   175  
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
                   180                   185                   190  
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His  
                   195                   200                   205  
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly  
                   210                   215                   220  
 Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser  
 225                   230                   235                   240  
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
                   245                   250                   255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro			
260	265	270	
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
275	280	285	
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val			
290	295	300	
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
305	310	315	320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr			
325	330	335	
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
340	345	350	
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
355	360	365	
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
370	375	380	
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
385	390	395	400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser			
405	410	415	
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
420	425	430	
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
435	440	445	
<210>	58		
<211>	449		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成的: H0311-H1 重链		
<400>	58		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr			
20	25	30	
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe			
50	55	60	



370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys		
	405	410
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
	420	425
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
	435	440
		445
Lys		
<210> 59		
<211> 449		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的: H0311-H2 重链		
<400> 59		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr		
	20	25
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
	35	40
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe		
	50	55
Lys Gly Thr Thr Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90
Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp		
	100	105
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
	115	120
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
	130	135
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
	165	170
		175



Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180 185 190  
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
195 200 205  
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
210 215 220  
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240  
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255  
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
260 265 270  
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
275 280 285  
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
290 295 300  
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320  
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
325 330 335  
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350  
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365  
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380  
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400  
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415  
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430  
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440 445

Lys

&lt;210&gt; 60

&lt;211&gt; 218

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列



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

<210> 62

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: H0302-L0 轻链

<400> 62

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr  
                          20                    25                    30  
 Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45  
 Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys  
 85 90 95  
 Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110  
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125  
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175  
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215  
 <210> 63  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成的: H0302-L1 轻链  
 <400> 63  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr  
 20 25 30  
 Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
 35 40 45  
 Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65	70	75	80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys			
	85	90	95
Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg			
	100	105	110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln			
	115	120	125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr			
	130	135	140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser			
145	150	155	160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr			
	165	170	175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys			
	180	185	190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro			
	195	200	205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
	210	215	
<210> 64			
<211> 218			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的: H0302-L2 轻链			
<400> 64			
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr			
	20	25	30
Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro			
	35	40	45
Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala			
	50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser			
65	70	75	80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys			
	85	90	95
Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg			

100	105	110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe	Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln	
115	120	125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val	Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr	
130	135	140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val	Asp Asn Ala Leu Gln Ser	
145	150	155
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln	Asp Ser Lys Asp Ser Thr	
165	170	175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser	Lys Ala Asp Tyr Glu Lys	
180	185	190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His	Gln Gly Leu Ser Ser Pro	
195	200	205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210>	65	
<211>	218	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的: H0311-L0 轻链	
<400>	65	
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr	Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
1	5	10
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser	Gln Ser Val Asp Tyr Asp	
20	25	30
Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln	Lys Pro Gly Gln Ala Pro	
35	40	45
Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu	Glu Ser Gly Ile Pro Ala	
50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp	Phe Thr Leu Thr Ile Ser	
65	70	75
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr	Tyr Cys Gln Gln Gly Asn	
85	90	95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr	Lys Val Glu Ile Lys Arg	
100	105	110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe	Pro Pro Ser Asp Glu Gln	
115	120	125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys	Leu Leu Asn Asn Phe Tyr	

130	135	140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		
145	150	155
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		
	165	170
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys		175
	180	185
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro		190
	195	200
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		205
210	215	
<210> 66		
<211> 218		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的: H0311-L1 轻链		
<400> 66		
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp		
	20	25
Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		30
	35	40
Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala		45
50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
65	70	75
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn		
	85	90
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg		95
	100	105
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln		110
	115	120
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr		125
	130	135
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		140
145	150	155
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		160

	165		170		175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys					
	180		185		190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro					
	195		200		205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys					
	210		215		
<210>	67				
<211>	158				
<212>	PRT				
<213>	人(Homo sapiens)				
<400>	67				
Glu Glu Val Ser Glu Tyr Cys Ser His Met Ile Gly Ser Gly His Leu					
1	5		10		15
Gln Ser Leu Gln Arg Leu Ile Asp Ser Gln Met Glu Thr Ser Cys Gln					
	20		25		30
Ile Thr Phe Glu Phe Val Asp Gln Glu Gln Leu Lys Asp Pro Val Cys					
	35		40		45
Tyr Leu Lys Lys Ala Phe Leu Leu Val Gln Asp Ile Met Glu Asp Thr					
	50		55		60
Met Arg Phe Arg Asp Asn Thr Pro Asn Ala Ile Ala Ile Val Gln Leu					
65	70		75		80
Gln Glu Leu Ser Leu Arg Leu Lys Ser Cys Phe Thr Lys Asp Tyr Glu					
	85		90		95
Glu His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln					
	100		105		110
Leu Leu Glu Lys Val Lys Asn Val Phe Asn Glu Thr Lys Asn Leu Leu					
	115		120		125
Asp Lys Asp Trp Asn Ile Phe Ser Lys Asn Cys Asn Asn Ser Phe Ala					
	130		135		140
Glu Cys Ser Ser Gln Gly His Glu Arg Gln Ser Glu Gly Ser					
145	150		155		
<210>	68				
<211>	222				
<212>	PRT				
<213>	人(Homo sapiens)				
<400>	68				
Asn Glu Pro Leu Glu Met Trp Pro Leu Thr Gln Asn Glu Glu Cys Thr					
1	5		10		15



Val Thr Gly Phe Leu Arg Asp Lys Leu Gln Tyr Arg Ser Arg Leu Gln  
 20 25 30  
 Tyr Met Lys His Tyr Phe Pro Ile Asn Tyr Lys Ile Ser Val Pro Tyr  
 35 40 45  
 Glu Gly Val Phe Arg Ile Ala Asn Val Thr Arg Leu Gln Arg Ala Gln  
 50 55 60  
 Val Ser Glu Arg Glu Leu Arg Tyr Leu Trp Val Leu Val Ser Leu Ser  
 65 70 75 80  
 Ala Thr Glu Ser Val Gln Asp Val Leu Leu Glu Gly His Pro Ser Trp  
 85 90 95  
 Lys Tyr Leu Gln Glu Val Gln Thr Leu Leu Leu Asn Val Gln Gln Gly  
 100 105 110  
 Leu Thr Asp Val Glu Val Ser Pro Lys Val Glu Ser Val Leu Ser Leu  
 115 120 125  
 Leu Asn Ala Pro Gly Pro Asn Leu Lys Leu Val Arg Pro Lys Ala Leu  
 130 135 140  
 Leu Asp Asn Cys Phe Arg Val Met Glu Leu Leu Tyr Cys Ser Cys Cys  
 145 150 155 160  
 Lys Gln Ser Ser Val Leu Asn Trp Gln Asp Cys Glu Val Pro Ser Pro  
 165 170 175  
 Gln Ser Cys Ser Pro Glu Pro Ser Leu Gln Tyr Ala Ala Thr Gln Leu  
 180 185 190  
 Tyr Pro Pro Pro Pro Trp Ser Pro Ser Ser Pro Pro His Ser Thr Gly  
 195 200 205  
 Ser Val Arg Pro Val Arg Ala Gln Gly Glu Gly Leu Leu Pro  
 210 215 220

<210> 69

<211> 25

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 69

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser  
 20 25

<210> 70

<211> 14

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 70

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1                    5                    10

<210> 71

<211> 32

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 71

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1                    5                    10                    15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

                  20                    25                    30

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 72

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1                    5                    10

<210> 73

<211> 25

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 73

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1                    5                    10                    15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

                  20                    25

<210> 74

<211> 14

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 74

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1                    5                    10

<210> 75

<211> 32

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 75

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu  
 1                   5                   10                   15  
 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg  
                   20                   25                   30

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 76

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 1                   5                   10

<210> 77

<211> 25

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 77

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1                   5                   10                   15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser  
                   20                   25

<210> 78

<211> 14

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 78

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

<210> 79

<211> 32

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 79

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu  
 1                   5                   10                   15  
 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg  
                   20                   25                   30

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 80

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1                    5                    10

<210> 81

<211> 23

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 81

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1                    5                    10                    15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 82

<211> 15

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 82

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1                    5                    10                    15

<210> 83

<211> 32

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 83

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1                    5                    10                    15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20

25

30

<210> 84

<211> 10

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 84

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1                    5                    10

<210> 85

<211> 23

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 85

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1                    5                    10                    15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 86

<211> 15

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 86

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1                    5                    10                    15

<210> 87

<211> 32

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 87

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1                    5                    10                    15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20

25

30

<210> 88

<211> 10

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 88

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1                    5                    10

<210> 89

<211> 23

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 89

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1                    5                    10                    15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 90  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人(Homo sapiens)  
 <400> 90  
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr  
 1                   5                   10                   15  
 <210> 91  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> 人(Homo sapiens)  
 <400> 91  
 Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 1                   5                   10                   15  
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   20                   25                   30  
 <210> 92  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人(Homo sapiens)  
 <400> 92  
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 1                   5                   10  
 <210> 93  
 <211> 719  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠(Mus musculus)  
 <400> 93  
 Ala Pro Val Ile Glu Pro Ser Gly Pro Glu Leu Val Val Glu Pro Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Ser Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp  
                   20                   25                   30  
 Gly Pro Ile Ser Pro Tyr Trp Thr Leu Asp Pro Glu Ser Pro Gly Ser  
                   35                   40                   45  
 Thr Leu Thr Thr Arg Asn Ala Thr Phe Lys Asn Thr Gly Thr Tyr Arg  
                   50                   55                   60  
 Cys Thr Glu Leu Glu Asp Pro Met Ala Gly Ser Thr Thr Ile His Leu  
 65                   70                   75                   80  
 Tyr Val Lys Asp Pro Ala His Ser Trp Asn Leu Leu Ala Gln Glu Val

	85	90	95
Thr Val Val Glu Gly Gln Glu Ala Val Leu Pro Cys Leu Ile Thr Asp			
	100	105	110
Pro Ala Leu Lys Asp Ser Val Ser Leu Met Arg Glu Gly Gly Arg Gln			
	115	120	125
Val Leu Arg Lys Thr Val Tyr Phe Phe Ser Pro Trp Arg Gly Phe Ile			
	130	135	140
Ile Arg Lys Ala Lys Val Leu Asp Ser Asn Thr Tyr Val Cys Lys Thr			
	145	150	155
Met Val Asn Gly Arg Glu Ser Thr Ser Thr Gly Ile Trp Leu Lys Val			
	165	170	175
Asn Arg Val His Pro Glu Pro Pro Gln Ile Lys Leu Glu Pro Ser Lys			
	180	185	190
Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Thr			
	195	200	205
Asn Ala Glu Val Gly Phe Asn Val Ile Leu Lys Arg Gly Asp Thr Lys			
	210	215	220
Leu Glu Ile Pro Leu Asn Ser Asp Phe Gln Asp Asn Tyr Tyr Lys Lys			
	225	230	235
Val Arg Ala Leu Ser Leu Asn Ala Val Asp Phe Gln Asp Ala Gly Ile			
	245	250	255
Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Asp Val Gly Thr Arg Thr Ala Thr Met			
	260	265	270
Asn Phe Gln Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Thr Ser Glu Gln			
	275	280	285
Ser Leu Leu Gln Glu Val Ser Val Gly Asp Ser Leu Ile Leu Thr Val			
	290	295	300
His Ala Asp Ala Tyr Pro Ser Ile Gln His Tyr Asn Trp Thr Tyr Leu			
	305	310	315
Gly Pro Phe Phe Glu Asp Gln Arg Lys Leu Glu Phe Ile Thr Gln Arg			
	325	330	335
Ala Ile Tyr Arg Tyr Thr Phe Lys Leu Phe Leu Asn Arg Val Lys Ala			
	340	345	350
Ser Glu Ala Gly Gln Tyr Phe Leu Met Ala Gln Asn Lys Ala Gly Trp			
	355	360	365
Asn Asn Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser			
	370	375	380
Val Thr Trp Met Pro Val Asn Gly Ser Asp Val Leu Phe Cys Asp Val			
	385	390	395
			400

Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Ser Val Thr Trp Met Glu Cys Arg Gly His  
 405 410 415  
 Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Ala Leu Gln Val Trp Asn Asp Thr  
 420 425 430  
 His Pro Glu Val Leu Ser Gln Lys Pro Phe Asp Lys Val Ile Ile Gln  
 435 440 445  
 Ser Gln Leu Pro Ile Gly Thr Leu Lys His Asn Met Thr Tyr Phe Cys  
 450 455 460  
 Lys Thr His Asn Ser Val Gly Asn Ser Ser Gln Tyr Phe Arg Ala Val  
 465 470 475 480  
 Ser Leu Gly Gln Ser Lys Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
 485 490 495  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 500 505 510  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 515 520 525  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 530 535 540  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 545 550 555 560  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 565 570 575  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 580 585 590  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 595 600 605  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 610 615 620  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 625 630 635 640  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 645 650 655  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 660 665 670  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 675 680 685  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 690 695 700  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys



705	710	715
<210> 94		
<211> 327		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的：人 IgG4 S241P		
<400> 94		
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
1	5	10
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
	20	25
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
	35	40
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
	50	55
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr		
65	70	75
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
	85	90
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
	100	105
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
	115	120
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
	130	135
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
145	150	155
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
	165	170
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
	180	185
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		
	195	200
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
	210	215
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys		
225	230	235
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>	95		
<211>	107		
<212>	PRT		
<213>	人(Homo sapiens)		
<400>	95		
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu			
1	5	10	15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe			
	20	25	30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln			
	35	40	45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser			
	50	55	60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
65	70	75	80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser			
	85	90	95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
	100	105	

表号	表名	表头	表身	表尾
表01	表01	表01	表01	表01
表02	表02	表02	表02	表02
表03	表03	表03	表03	表03
表04	表04	表04	表04	表04
表05	表05	表05	表05	表05
表06	表06	表06	表06	表06
表07	表07	表07	表07	表07
表08	表08	表08	表08	表08
表09	表09	表09	表09	表09
表10	表10	表10	表10	表10
表11	表11	表11	表11	表11
表12	表12	表12	表12	表12
表13	表13	表13	表13	表13
表14	表14	表14	表14	表14
表15	表15	表15	表15	表15
表16	表16	表16	表16	表16

图1A













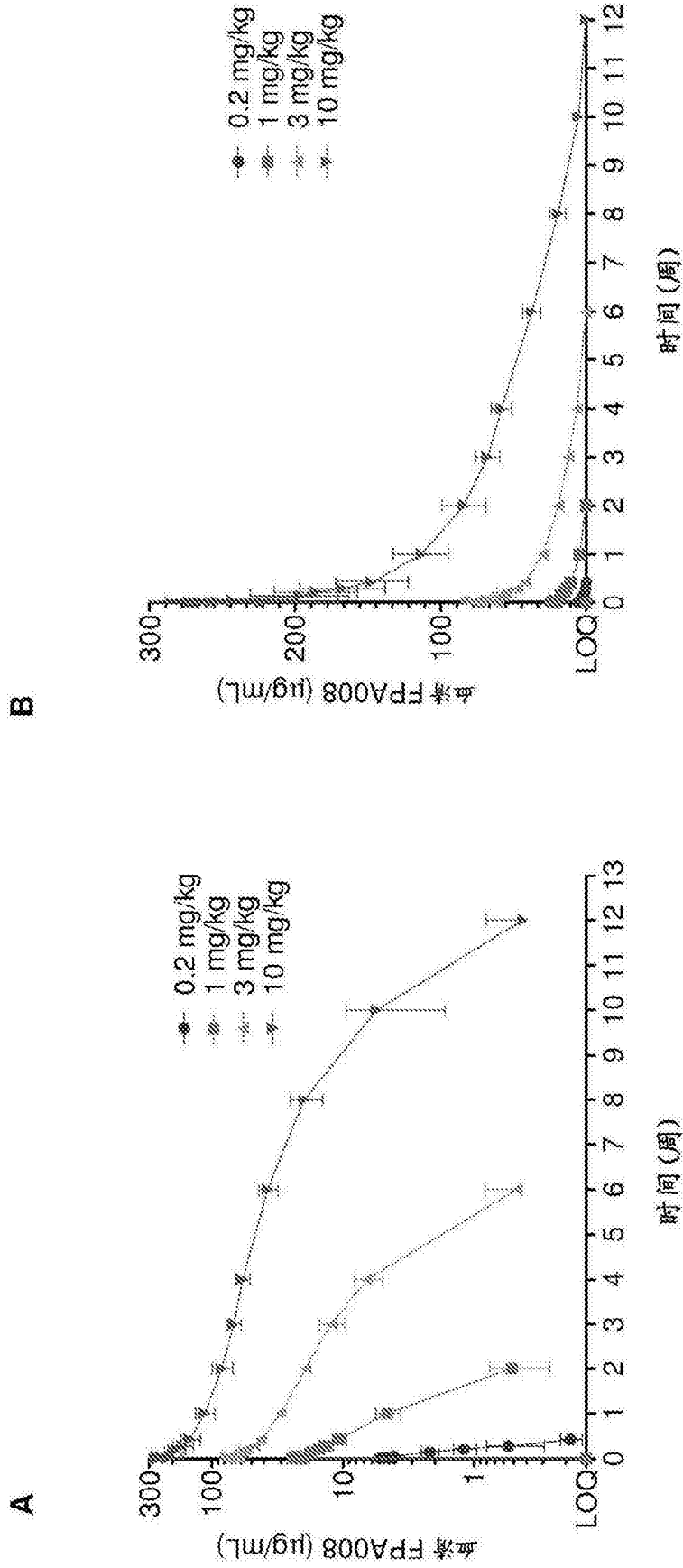


图3

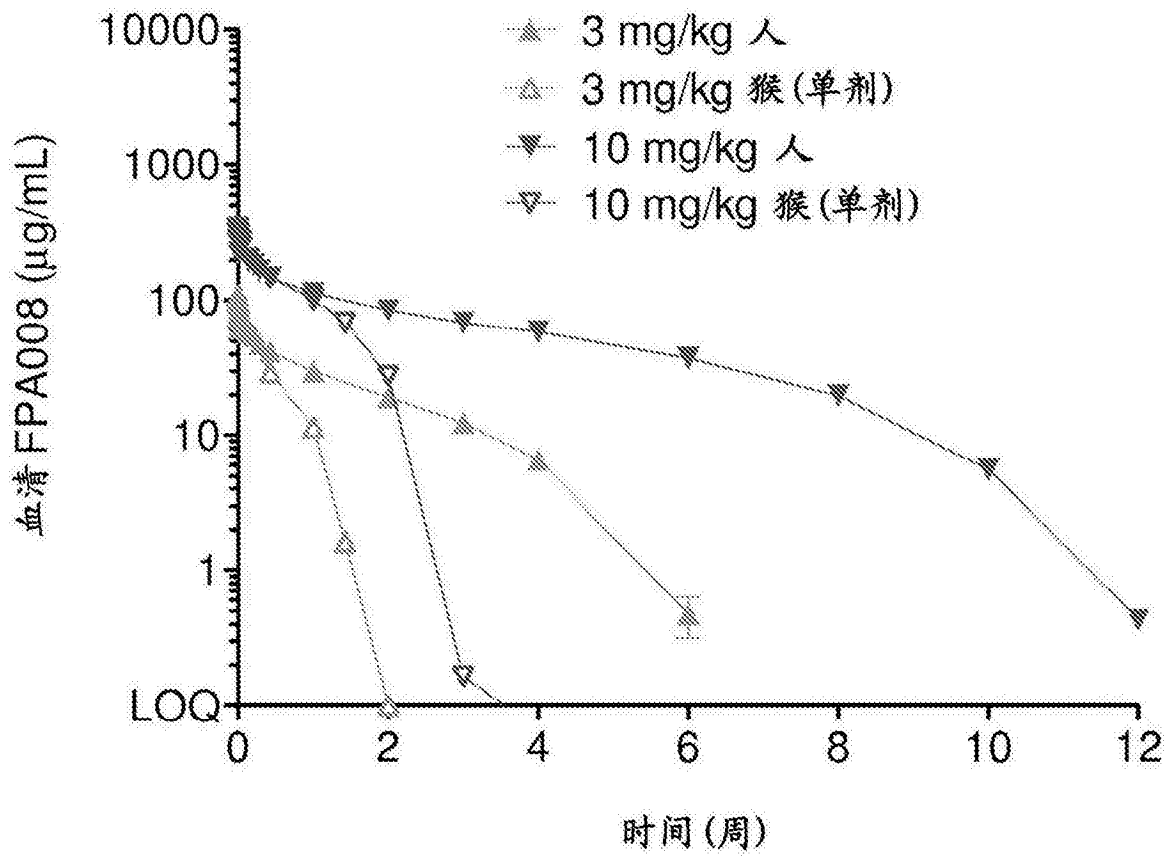


图4

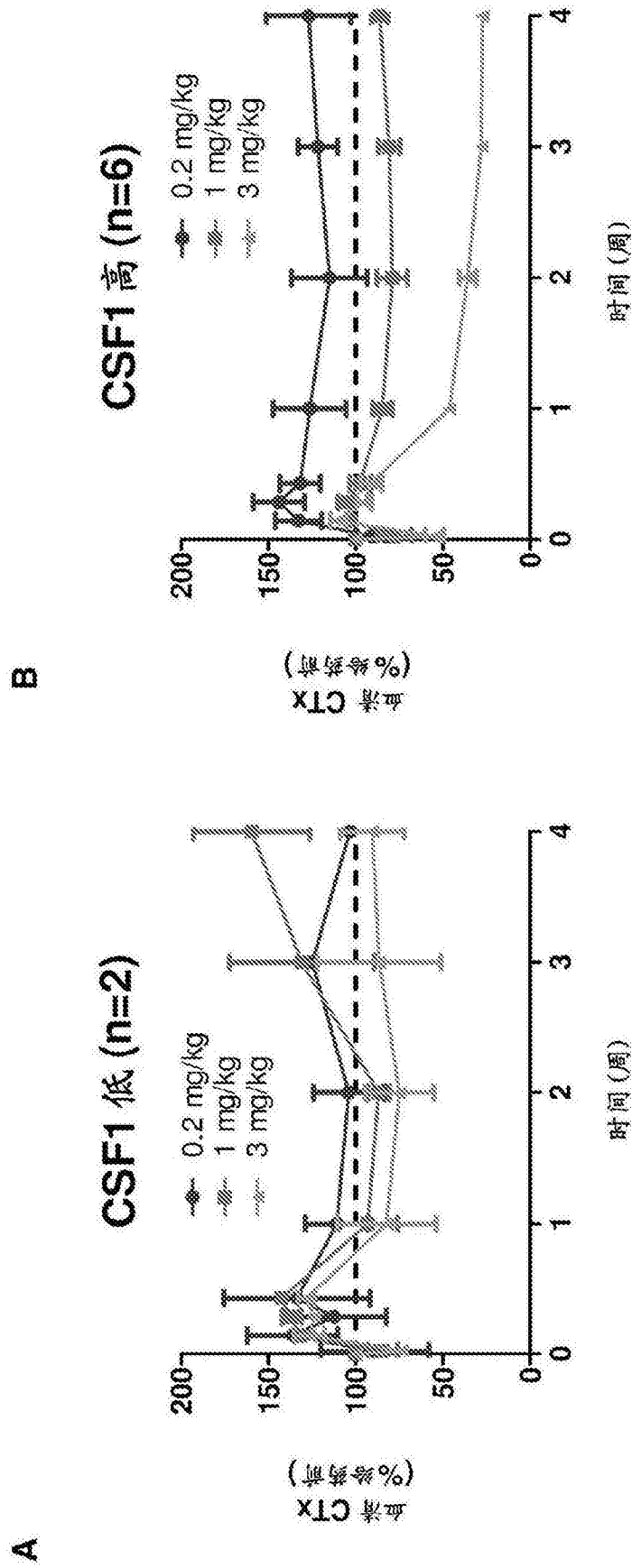


图5

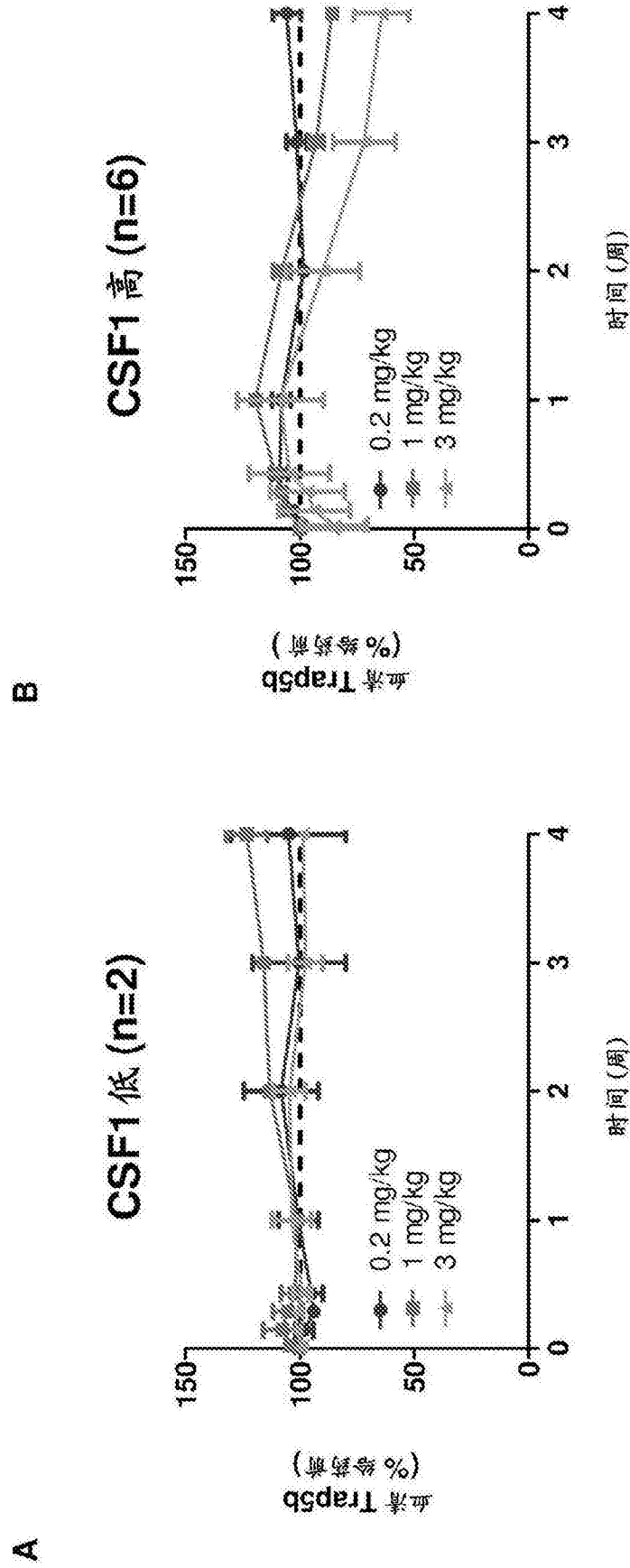


图6

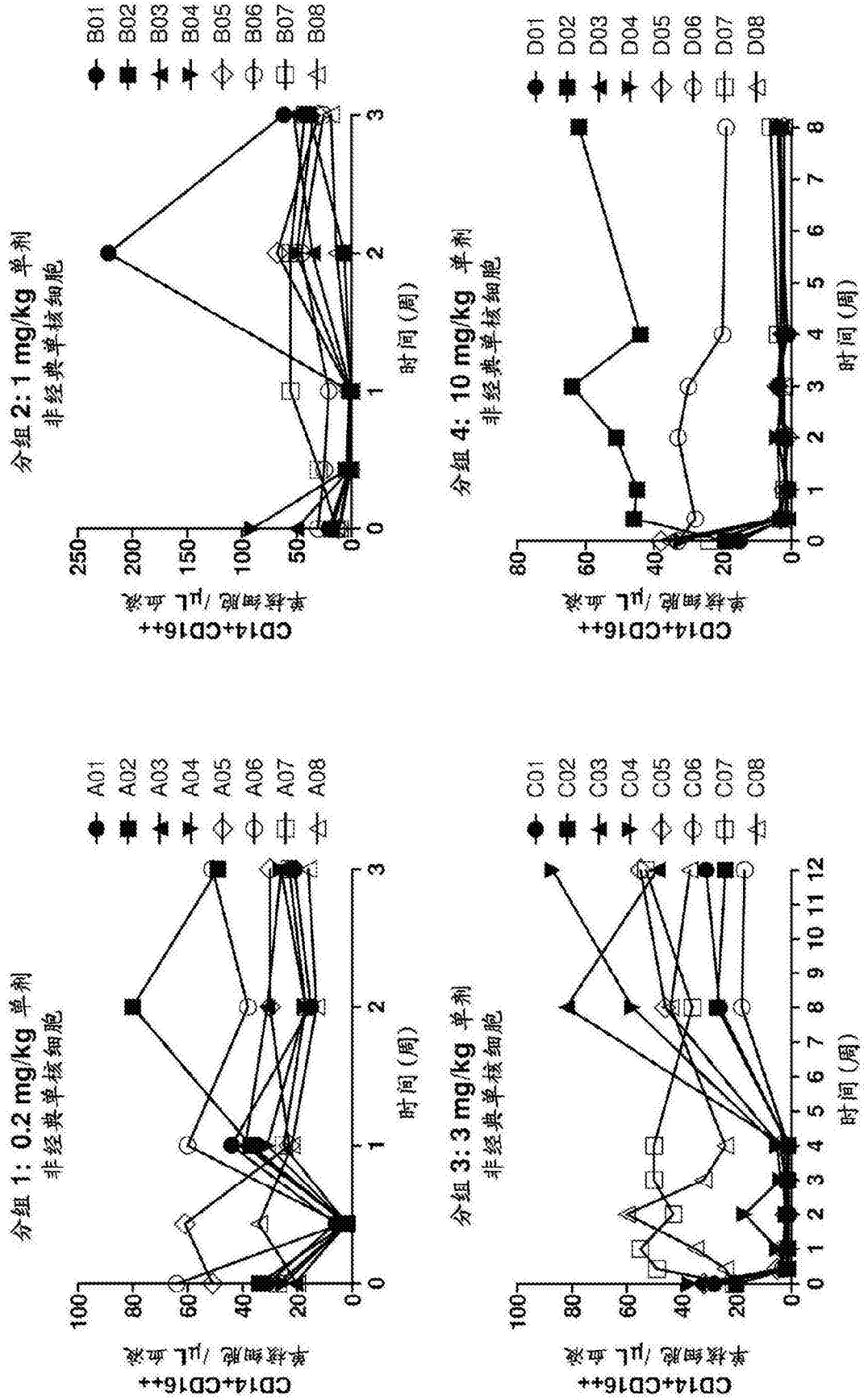


图7

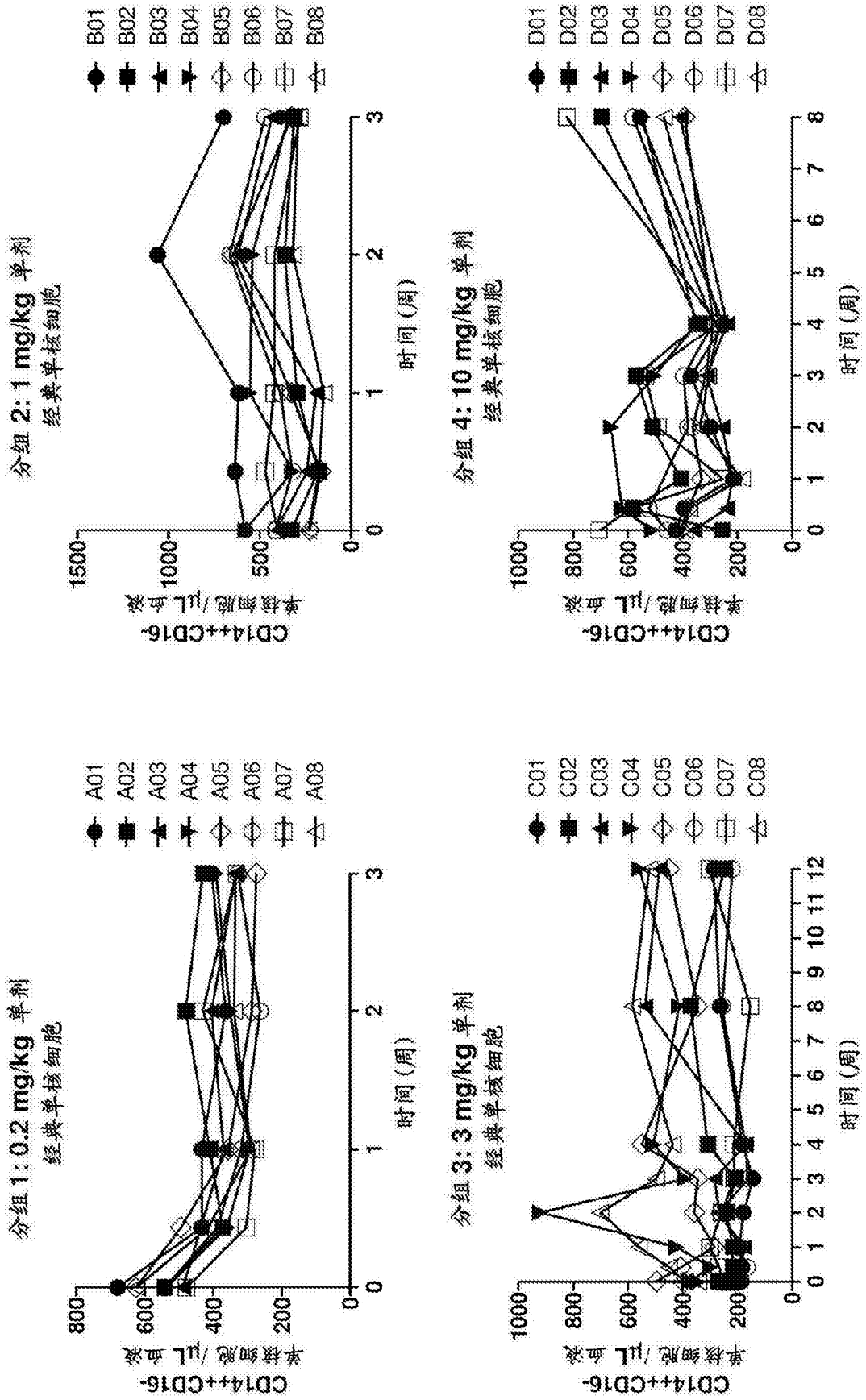


图8

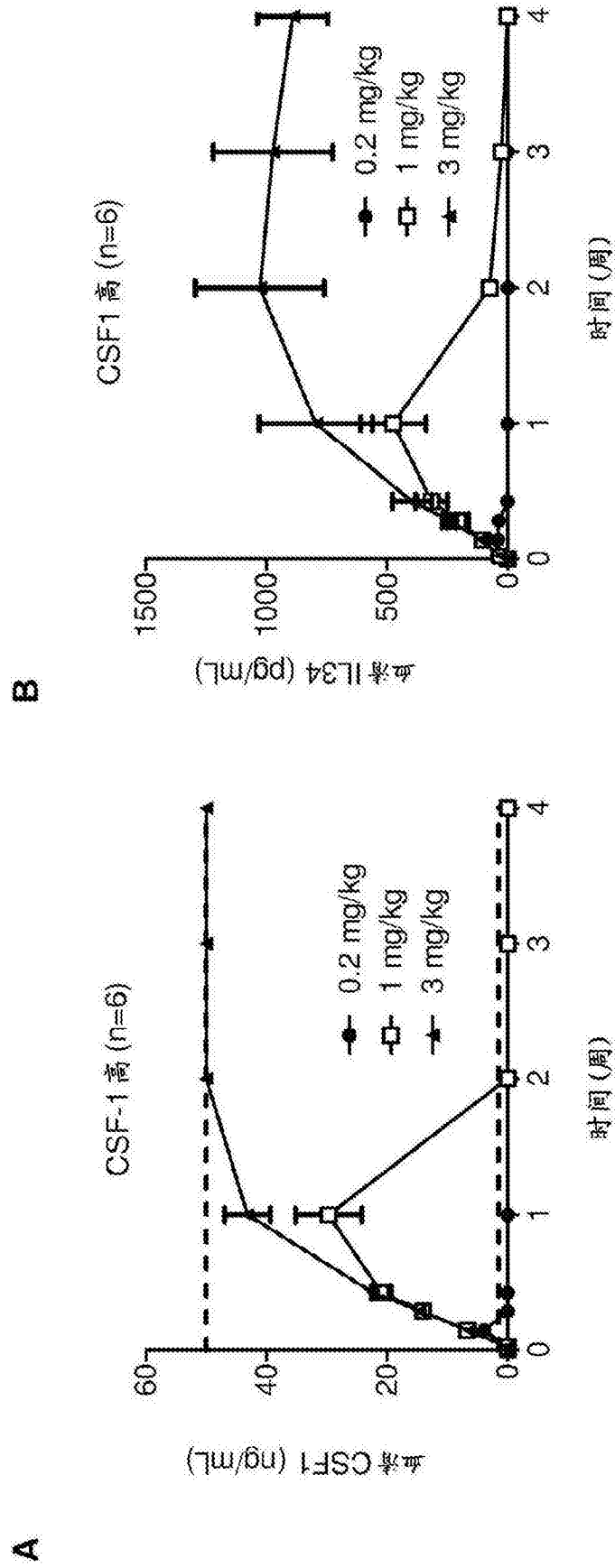


图9

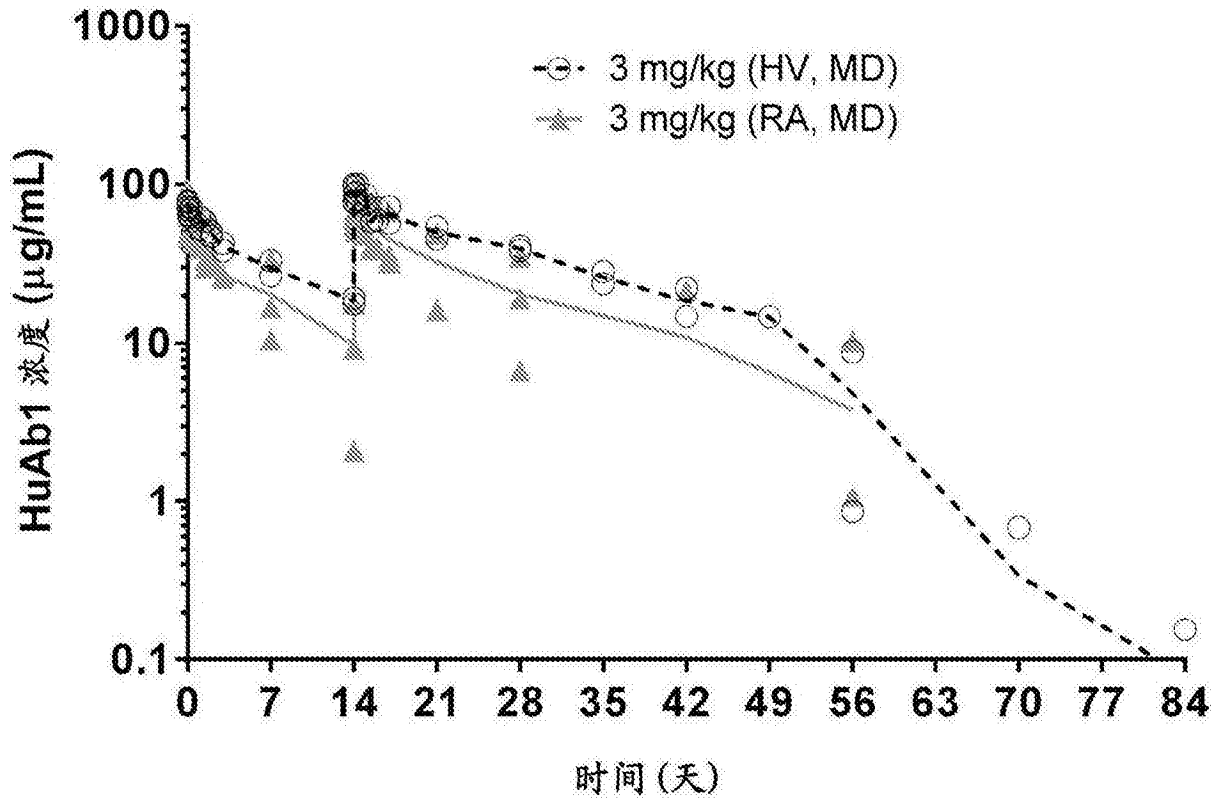


图10

### 第2部分 非经典 CD16<sup>+</sup> 单核细胞

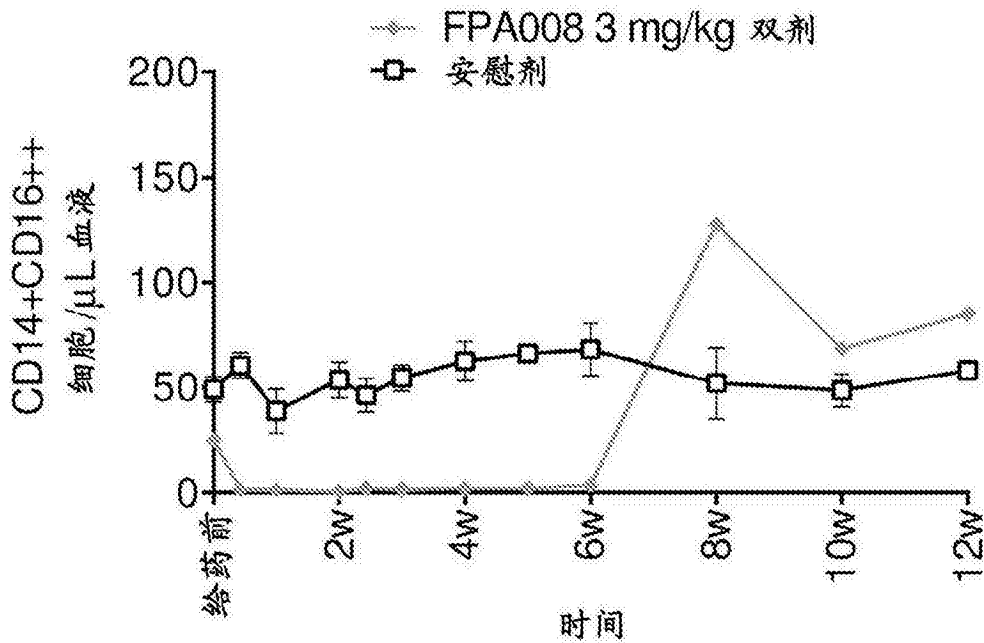


图11



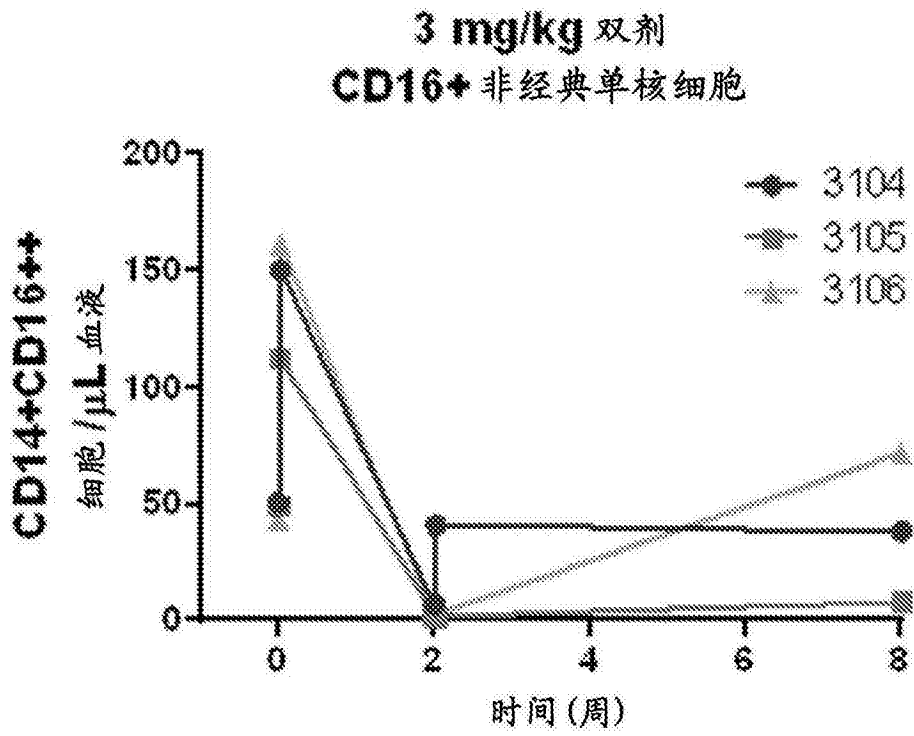


图12