



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I826839 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：110137642

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 08 日

(51)Int. Cl.：

*C07K16/18 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**C07H21/04 (2006.01)**C12N15/63 (2006.01)**C12N15/64 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/10/09 美國

63/090,055

(71)申請人：美商輝瑞大藥廠(美國) PFIZER INC. (US)

美國

美商兒童醫療中心公司(美國) CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION
(US)

美國

(72)發明人：韋諾 弗羅里安 WINAU, FLORIAN (DE)；科法蘭柯 歐雷格 V KOVALENKO,
OLEG V. (US)；曾 昭舜 CHANG, CHEW SHUN (CA)；吳 迪 WU, DI (CN)；
馬茲 尼可拉斯 安德魯 MARZE, NICHOLAS ANDREW (US)；蔣 先慧
CHIANG, SHIAN-HUEY (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2015042110A1

審查人員：王顛棟

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：12 共 330 頁

(54)名稱

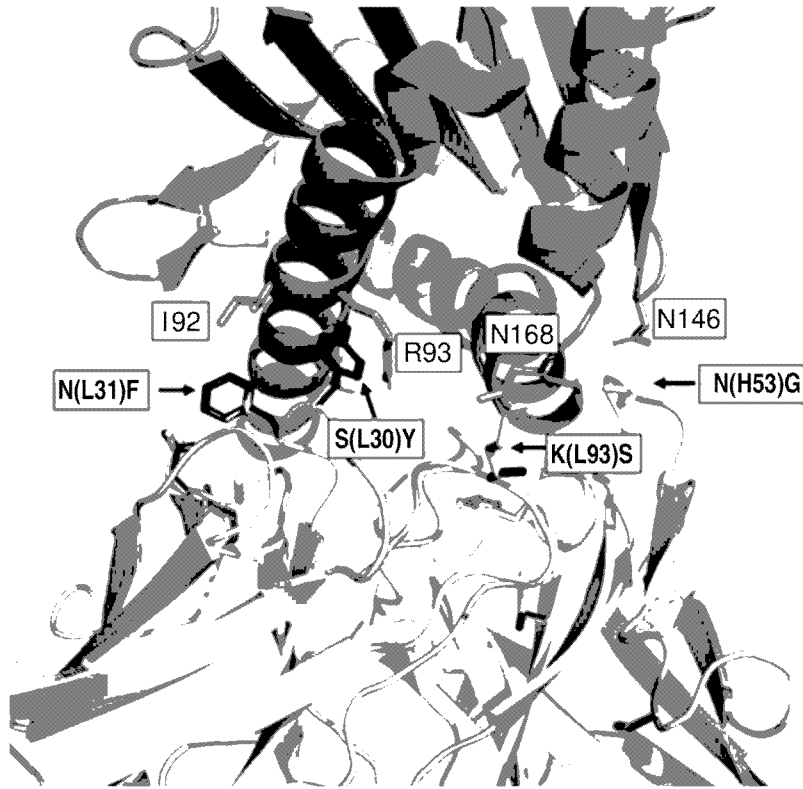
CD1a 抗體及其用途

(57)摘要

本發明提供特異性結合至分化簇 1a (CD1a) 之抗體及其抗原結合片段。實施例包括該等抗體及其抗原結合片段之用途及相關使用方法。

Antibodies, and antigen-binding fragments thereof, that specifically bind to Cluster of Differentiation 1a (CD1a) are provided. Embodiments include uses, and associated methods of using the antibodies, and antigen-binding fragments thereof.

指定代表圖：



【圖7】



I826839

【發明摘要】

【中文發明名稱】

CD1a抗體及其用途

【英文發明名稱】

CD1a ANTIBODIES AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供特異性結合至分化簇1a (CD1a)之抗體及其抗原結合片段。實施例包括該等抗體及其抗原結合片段之用途及相關使用方法。

【英文】

Antibodies, and antigen-binding fragments thereof, that specifically bind to Cluster of Differentiation 1a (CD1a) are provided. Embodiments include uses, and associated methods of using the antibodies, and antigen-binding fragments thereof.

【指定代表圖】

圖7

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

CD1a抗體及其用途

【英文發明名稱】

CD1a ANTIBODIES AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於特異性結合分化簇1a (CD1a)之抗體及其抗原結合片段以及其組合物、方法及用途，該等用途包括本發明之抗體用於治療發炎性疾病及病況，包括治療及預防異位性皮膚炎(AD)及發炎性腸病(IBD)之用途。

【先前技術】

【0002】 異位性皮膚炎(亦稱為AD)為最常見類型之濕疹，僅在美國(US)就影響超過1800萬人(國家濕疹協會(National Eczema Association))。其為慢性復發性發炎性病況，特徵在於重度搔癢、皮膚乾燥及濕疹性病變。AD與食物過敏、氣喘及過敏性鼻炎相關。由於包括抑鬱症及焦慮症之嚴重的心理問題、睡眠嚴重不足及生活品質降低，重度疾病可能會使人極其衰弱。

【0003】 AD的病理生理學尚未完全理解，但其為多因素疾病。已知遺傳因素及環境因素(例如低濕度、冷天氣等)均會觸發AD或使AD惡化。該疾病涉及免疫球蛋白E (IgE)介導之過敏、障壁功能障礙、細胞介導之免疫反應變化及環境因素之間的複雜相互作用。絲聚蛋白(filaggrin)中之功能喪失型突變已與重度異位性皮膚炎有關，此係歸因於經表皮之水損失、pH變化及脫水潛在地增加。原發性皮膚缺陷可能為免疫紊亂，造

成IgE介導之致敏，其中上皮障壁功能障礙係基因突變及局部發炎之結果。

【0004】 典型AD治療包括局部洗劑及保濕劑、皮質類固醇、抗組織胺及抗生素。然而，長期過度使用皮質類固醇與局部及全身性副作用相關，包括痕紋、皮下血斑、毛細管擴張、皮膚變薄、萎縮及痤瘡惡化(Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2000;142:931-6)。全身性副作用(主要為下視丘-腦垂體-腎上腺軸抑制、兒童線性成長減弱及成人骨密度改變)為最令人煩惱的皮質類固醇相關副作用。H₁-抗組織胺，尤其鎮靜型H₁-抗組織胺，已被長期開處用於AD，從而便於減輕搔癢，搔癢係對健康相關生活品質具有重大影響之關鍵症狀。然而，尚未進行將口服H₁-抗組織胺與安慰劑或對照進行比較之隨機試驗。此外，大多數治療選項僅提供暫時性不完全的症狀緩解，且許多患有中度至重度AD之患者變得對治療具有抗性。因此，此項技術中非常需要用於治療及/或預防AD且特定言之用於解決潛在病理生理學之新穎靶向療法。

【發明內容】

【0005】 本發明提供特異性結合至CD1a之抗體及其抗原結合片段以及用途及相關方法。熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗確定本文所描述之本發明明具體實施例之許多等效物。以下實施例(E)意欲涵蓋該等等效物。

【0006】 E1. 一種經分離抗體或其抗原結合片段，其特異性結合至分化簇1a (CD1a；例如人類、食蟹獼猴、狗及/或兔CD1a)。

【0007】 E2. 一種經分離抗體或其抗原結合片段，其結合分化簇

1a (CD1a)上之抗原決定基，其中該抗原決定基包含根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu82及/或His170。

【0008】 E3. 如E2之抗體或其抗原結合片段，其中該抗原決定基進一步包含根據該SEQ ID NO: 1之編號之Ile92及/或Arg93。

【0009】 E4. 如E1至E3中任一例之抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈互補決定區-3 (CDR-H3)，其中該CDR-H3包含選自由SEQ ID NO: 17、49及52組成之群之胺基酸序列。

【0010】 E5. 如E1至E3中任一例之抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈互補決定區-3 (CDR-H3)，其中該CDR-H3包含SEQ ID NO: 17或49之胺基酸序列。

【0011】 E6. 如E5之抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈互補決定區-3 (CDR-H3)，其中該CDR-H3包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列。

【0012】 E7. 如E1至E6中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

(i)包含選自由SEQ ID NO: 15、30、40、62及66組成之群之胺基酸序列之重鏈互補決定區-1 (CDR-H1)；

(ii)包含選自由SEQ ID NO: 16、31、41、48、59、63及76組成之群之胺基酸序列之CDR-H2；及/或

(iii)包含選自由SEQ ID NO: 17、49及52組成之群之胺基酸序列之CDR-H3。

【0013】 E8. 如E1至E7中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含輕鏈互補決定區-1 (CDR-L1)，該CDR-L1包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列，其中一或兩個胺基酸可經不同胺基酸

取代。

【0014】 E9 如E8之抗體或其抗原結合片段，其中該一或兩個胺基酸取代選自由以下組成之群：(i)位置7處之Ser經Tyr、Leu、Arg或Trp取代；及(ii)位置8處之Asn經Phe、Glu、Ile、Lys、Leu、Met、Gln、Arg、Trp或Tyr取代。

【0015】 E10. 如E1至E9中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

(i)包含選自由SEQ ID NO: 8及25組成之群之胺基酸序列之輕鏈互補決定區-1 (CDR-L1)，

(ii)包含選自由SEQ ID NO: 9、26、37、44及71組成之群之胺基酸序列之CDR-L2，及/或

(iii)包含選自由SEQ ID NO: 10、27、34及45組成之群之胺基酸序列之CDR-L3。

【0016】 E11. 如E1至E10中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

(i)包含選自由SEQ ID NO: 15、30、40、62及66組成之群之胺基酸序列之CDR-H1，

(ii)包含選自由SEQ ID NO: 16、31、41、48、59、63及76組成之群之胺基酸序列之CDR-H2，

(iii)包含選自由SEQ ID NO: 17、49及52組成之群之胺基酸序列之CDR-H3，

(iv)包含選自由SEQ ID NO: 8及25組成之群之胺基酸序列之CDR-L1，

(v)包含選自由SEQ ID NO: 9、26、37、44及71組成之群之胺基酸序列之CDR-L2，及/或

(vi)包含選自由SEQ ID NO: 10、27、34及45組成之群之胺基酸序列之CDR-L3。

【0017】 E12. 如E1至E11中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

(i)包含選自由SEQ ID NO: 15、30及40組成之群之胺基酸序列之CDR-H1，

(ii)包含選自由SEQ ID NO: 16、41及63組成之群之胺基酸序列之CDR-H2，

(iii)包含選自由SEQ ID NO: 17及49組成之群之胺基酸序列之CDR-H3，

(iv)包含選自由SEQ ID NO: 8及25組成之群之胺基酸序列之CDR-L1，

(v)包含選自由SEQ ID NO: 9及26組成之群之胺基酸序列之CDR-L2，及/或

(vi)包含選自由SEQ ID NO: 10及27組成之群之胺基酸序列之CDR-L3。

【0018】 E13. 如E1至E12中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

(i)包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之CDR-H1，

(ii)包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之CDR-H2，

(iii)包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之CDR-H3，

- (iv)包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之CDR-L1，
- (v)包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之CDR-L2，及
- (vi)包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之CDR-L3。

【0019】 E14. 如E1至E52中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

- (i)包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之CDR-H1，
- (ii)包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列之CDR-H2，
- (iii)包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之CDR-H3，
- (iv)包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之CDR-L1，
- (v)包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之CDR-L2，及
- (vi)包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之CDR-L3。

【0020】 E15. 如E1至E12中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

- (i)包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列之CDR-H1，
- (ii)包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列之CDR-H2，
- (iii)包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列之CDR-H3，
- (iv)包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之CDR-L1，
- (v)包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之CDR-L2，及
- (vi)包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之CDR-L3。

【0021】 E16. 如E1至E15中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含衍生自選自由IGHV1-2*02、IGHV1-3*01、IGHV1-46*01、IGHV1-69*01、IGHV1-69*02、IGHV1-8*01、IGHV3-7*01、IGHV3-13*01、IGHV3-23*01、IGHV3-23*04、IGHV3-

30*01、IGHV3-30*18、IGHV5-10-1*01、IGHV5-10-1*04及IGHV5-51*01組成之群之人類生殖系VH序列之重鏈可變區(VH)構架序列。

【0022】 E17. 如E16之抗體或其抗原結合片段，其中該重鏈可變區(VH)構架序列衍生自IGHV3-7*01之人類生殖系VH序列。

【0023】 E18. 如E1至E17中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含衍生自選自由IGKV1-12*01、IGKV1-13*02、IGKV1-33*01、IGKV1-39*01、IGKV1-5*01、IGKV3-11*01、IGKV3-15*01、IGKV3-20*01、IGKV3D-20*02及IGKV4-1*01組成之群之人類生殖系VL序列之輕鏈可變區(VL)構架序列。

【0024】 E19. 如E18之抗體或其抗原結合片段，其中該輕鏈可變區(VL)構架序列衍生自IGKV1-39*01之人類生殖系VL序列。

【0025】 E20. 如E1至E19中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

(i)包含選自由SEQ ID NO: 22、32、42、50、53、55、57、60、64、67、69、74及77組成之群之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)；及

(ii)包含選自由SEQ ID NO: 12、28、35、38、46、72及79組成之群之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)。

【0026】 E21. 如E1至E20中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

(i)包含與SEQ ID NO: 22、32、42、50、53、55、57、60、64、67、69、74或77至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之VH；及

(ii)包含與SEQ ID NO: 12、28、35、38、46、72或79至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之VL。

【0027】 E22. 如E1至E21中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

(i)包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列之VL；

(ii)包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之VL；

(iii)包含SEQ ID NO: 74之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之VL；

(iv)包含與SEQ ID NO: 22至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之VH及包含與SEQ ID NO: 12至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之VL；

(v)包含與SEQ ID NO: 55至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之VH及包含與SEQ ID NO: 28至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之VL；或

(vi)包含與SEQ ID NO: 74至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%

或100%一致之胺基酸序列之VH及包含與SEQ ID NO: 28至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之VL。

【0028】 E23. 一種抗體或其抗原結合片段，其包含：

(i)如SEQ ID NO: 22中所闡述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3序列以及如SEQ ID NO: 12中所闡述之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列，

(ii)如SEQ ID NO: 55中所闡述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3序列以及如SEQ ID NO: 28中所闡述之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列，或

(iii)如SEQ ID NO: 74中所闡述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3序列以及如SEQ ID NO: 28中所闡述之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列。

【0029】 E24. 如E1至E23中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含人類V κ 或V λ 輕鏈恆定域。

【0030】 E25. 如E24之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含人類V κ 輕鏈恆定域。

【0031】 E26. 如E1至E25中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含重鏈恆定域。

【0032】 E27. 如E26之抗體或其抗原結合片段，其中該重鏈恆定域包含IgA (例如IgA₁或IgA₂)、IgD、IgE、IgM或IgG (例如IgG₁、IgG₂、IgG₃或IgG₄)。

【0033】 E28. 如E27之抗體或其抗原結合片段，其中該重鏈恆定域包含IgG。

【0034】 E29. 如E28之抗體或其抗原結合片段，其中該IgG選自由IgG₁、IgG₂、IgG₃及IgG₄組成之群。

【0035】 E30. 如E29之抗體或其抗原結合片段，其中該IgG為IgG₁。

【0036】 E31. 如E1至E30中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含Fc域。

【0037】 E32. 如E31之抗體或其抗原結合片段，其中該Fc域包含IgG1重鏈CH₂域及IgG重鏈CH₃域。

【0038】 E33. 如E1至E32中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

(i)包含選自由SEQ ID NO: 14、29、39、47、51、54、56、58、61、65、68、73及75組成之群之胺基酸序列之重鏈(HC)；及

(ii)包含選自由SEQ ID NO: 7、24、33、36、43、70及78組成之群之胺基酸序列之輕鏈(LC)。

【0039】 E34. 如E1至E33中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

(i)包含與SEQ ID NO: 14、29、39、47、51、54、56、58、61、65、68、73及75至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之HC；及

(ii)包含與SEQ ID NO: 7、24、33、36、43、70及78至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之LC。

【0040】 E35. 如E1至E34中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

(i)包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列或由其組成之HC及包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列或由其組成之LC；

(ii)包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列或由其組成之HC及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列或由其組成之LC；

(iii)包含SEQ ID NO: 73之胺基酸序列或由其組成之HC及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列或由其組成之LC；

(iv)包含與SEQ ID NO: 14至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列或由其組成之HC及包含與SEQ ID NO: 7至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列或由其組成之LC；

(v)包含與SEQ ID NO: 54至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列或由其組成之HC及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列或由其組成之LC；或

(vi)包含與SEQ ID NO: 73至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列或由其組成之HC及包含與SEQ ID NO: 24至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列或由其組成之LC。

【0041】 E36. 一種抗體或其抗原結合片段，其包含HC及LC，該

HC包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列或由其組成，該LC包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列或由其組成。

【0042】 E37. 一種抗體或其抗原結合片段，其包含HC及LC，該HC包含SEQ ID NO: 73之胺基酸序列或由其組成，該LC包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列或由其組成。

【0043】 E38. 如E1至E37中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含由在ATCC寄存且具有ATCC寄存編號PTA-126810之質體之插入片段編碼之胺基酸序列。

【0044】 E39. 如E1至E38中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含由在ATCC寄存且具有ATCC寄存編號PTA-126811之質體之插入片段編碼之胺基酸序列。

【0045】 E40. 一種抗體或其抗原結合片段，其包含由在ATCC寄存且具有ATCC寄存編號PTA-126810之質體中之插入片段編碼之胺基酸序列且包含由在ATCC寄存且具有ATCC寄存編號PTA-126811之質體中之插入片段編碼之胺基酸序列。

【0046】 E41. 如E1至E40中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段為Fc融合蛋白、單功能抗體、最大抗體、雙功能抗體、scFab、scFv或肽體。

【0047】 E42. 如E2至E41中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗原決定基進一步包含以下胺基酸殘基中之至少一者：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Lys81、Thr85、Ile89、Arg93、Asp173及Asn177。

【0048】 E43. 如E42之抗體或其抗原結合片段，其中該抗原決定

基包含根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Lys81、Glu82、Thr85、Ile89、Arg93、His170、Asp173及Asn177。

【0049】 E44. 如E2至E43中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中(i) $> 80 \text{ \AA}^2$ 可及表面積(ASA)係藉由與CD1a之相互作用而埋入；(ii) $> 90\%$ 呈自由態之ASA係藉由界面而埋入且 $> 30 \text{ \AA}^2$ ASA係藉由與CD1a之相互作用而埋入；及/或(iii)至少一個抗原決定基胺基酸殘基在 3.8 \AA 內經由鹽橋或經由氫鍵與該抗體或其抗原結合片段相互作用，且至少6個跨界面非氫原子對處於 3.8 \AA 內。

【0050】 E45. 如E2至E44中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗原決定基進一步包含以下殘基中之至少一者：根據SEQ ID NO: 1之編號之Leu86、Asn146、Asn168、Ile174、His176、Asp181及Arg185。

【0051】 E46. 如E45之抗體或其抗原結合片段，其中該抗原決定基包含以下殘基：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Lys81、Leu86、Glu82、Thr85、Ile89、Arg93、Asn146、Asn168、His170、Asp173、Ile174、His176、Asn177、Asp181及Arg185。

【0052】 E47. 如E45至E46中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中(i) $> 40 \text{ \AA}^2$ 可及表面積(ASA)係藉由與CD1a之相互作用而埋入；(ii) $> 50\%$ 呈自由態之ASA係藉由與CD1a之相互作用而埋入；(iii)至少一個抗原決定基胺基酸殘基在 3.8 \AA 內與該抗體或其抗原結合片段相互作用，且至少4個跨界面非氫原子對處於 3.8 \AA 內；(iv)至少一個抗原決定基胺基酸殘基經由鹽橋與該抗體或其抗原結合片段相互作用；及/或(v)至少一個抗原決定基胺基酸殘基經由氫鍵與該抗體或其抗原結合片段相互作用。

【0053】 E48. 如E2至E43、E45至E46中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗原決定基進一步包含以下殘基中之至少一者：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu79、Leu83、Glu84、Arg88、Ile92、Gln167、Gln169、Leu178、Ser180及Thr182。

【0054】 E49. 如E48之抗體或其抗原結合片段，其中該抗原決定基包含以下殘基：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Glu79、Lys81、Glu82、Leu83、Glu84、Thr85、Leu86、Arg88、Ile89、Ile92、Arg93、Asn146、Gln167、Asn168、Gln169、His170、Asp173、Ile174、His176、Asn177、Leu178、Ser180、Asp181、Thr182及Arg185。

【0055】 E50. 如E49之抗體或其抗原結合片段，其中該抗原決定基不包含根據SEQ ID NO: 1之編號之Asn146及/或Asn168。

【0056】 E51. 如E48至E49中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中(i) $> 20 \text{ \AA}^2$ 可及表面積(ASA)係藉由與CD1a之相互作用而埋入，且其相互地埋入CD1a抗原決定基之 $> 10 \text{ \AA}^2$ 可及表面積(ASA)；(ii)至少一個抗原決定基胺基酸殘基在 3.8 \AA 內與該抗體或其抗原結合片段相互作用；(iii)至少一個抗原決定基胺基酸殘基經由鹽橋與該抗體或其抗原結合片段相互作用；(iv)至少一個抗原決定基胺基酸殘基經由水介導之氫鍵與該抗體或其抗原結合片段相互作用；及/或(v)至少一個抗原決定基胺基酸殘基經由氫鍵與該抗體或其抗原結合片段相互作用。

【0057】 E52. 一種抗體或其抗原結合片段，其特異性結合至CD1a，其中該抗體或其抗原結合片段選自由以下組成之群：Ab138、Ab491、Ab492、Ab504、Ab514、Ab555、Ab556、Ab559、Ab560、

Ab571、Ab572、Ab579、Ab585、Ab599、Ab609、Ab610、Ab616、Ab623、Ab624、Ab656、Ab657、Ab660、Ab673、Ab681及Ab689 (例如如表14中所揭示)。

【0058】 E53. 一種經分離抗體或其抗原結合片段，其與如E1至E52中任一例之抗體或其抗原結合片段競爭結合至CD1a。

【0059】 E54. 一種經分離抗體或其抗原結合片段，其與選自由Ab138、Ab571及Ab673組成之群之抗體或其抗原結合片段競爭結合至CD1a。

【0060】 E55. 一種經分離抗體或其抗原結合片段，其與抗體Ab571之抗體或其抗原結合片段競爭結合至CD1a。

【0061】 E56. 一種經分離抗體或其抗原結合片段，其特異性結合CD1a，其中該抗體或其抗原結合片段與如E1至E52中任一例之抗體或其抗原結合片段結合實質上相同之抗原決定基。

【0062】 E57. 一種經分離抗體或其抗原結合片段，其特異性結合CD1a，其中該抗體或其抗原結合片段與選自由以下組成之群之抗體或其抗原結合片段結合實質上相同之抗原決定基：Ab138、Ab491、Ab492、Ab504、Ab514、Ab555、Ab556、Ab559、Ab560、Ab571、Ab572、Ab579、Ab585、Ab599、Ab609、Ab610、Ab616、Ab623、Ab624、Ab656、Ab657、Ab660、Ab673、Ab681及Ab689 (例如如表14中所揭示)。

【0063】 E58. 一種經分離抗體或其抗原結合片段，其特異性結合CD1a，其中該抗體或其抗原結合片段與選自由Ab138、Ab571及Ab673組成之群之抗體或其抗原結合片段結合實質上相同之抗原決定基。

【0064】 E59. 一種經分離抗體或其抗原結合片段，其特異性結合CD1a，其中該抗體或其抗原結合片段與抗體Ab571結合實質上相同之抗原決定基。

【0065】 E60. 如E1至E59中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以約或小於選自由約500 nM、400 nM、300 nM、200 nM、175 nM、150 nM、125 nM、100 nM、90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM、900 pM、800 pM、700 pM、600 pM、500 pM、400 pM、300 pM、200 pM、180 pM、160 pM、140 pM、120 pM、100 pM、80 pM、60 pM、40 pM、20 pM及10 pM組成之群之值的 K_D 結合CD1a。

【0066】 E61. 如E1至E60中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以以下或小於以下之 K_D 值結合CD1a：500 pM、400 pM、300 pM、200 pM、190 pM、180 pM、181 pM、170 pM、160 pM、150 pM、140 pM、130 pM、120 pM、110 pM、100 pM、90 pM、80 pM、70 pM、60 pM、50 pM、40 pM、30 pM、20 pM或10 pM。

【0067】 E62. 如E1至E61中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該CD1a為人類CD1a、cyno CD1a、狗CD1a及/或兔CD1a。

【0068】 E63. 如E1至E62中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以約250 pM至約100 pM、約200 pM至約150 pM或約190 pM至約170 pM之 K_D 值結合人類CD1a。

【0069】 E64. 如E63之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其

抗原結合片段以約181.39 +/- 11.92 pM或約0.17 nM之 K_D 值結合人類CD1a。

【0070】 E65. 如E1至E64中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以約100 pM至約30 pM、約80 pM至約40 pM或約70 pM至約50 pM之 K_D 值結合食蟹獼猴CD1a。

【0071】 E66. 如E65之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以約60.35 +/- 11.04 pM之 K_D 值結合食蟹獼猴CD1a。

【0072】 E67. 如E60至E66中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含有包含選自由SEQ ID NO: 17、49及52組成之群之胺基酸序列之重鏈互補決定區-3 (CDR-H3)。

【0073】 E68. 如E60至E67中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含有包含選自由SEQ ID NO: 17及49組成之群之胺基酸序列之重鏈互補決定區-3 (CDR-H3)。

【0074】 E69. 如E60至E68中任一例之經分離抗體或其抗原結合片段，其中該 K_D 值係藉由表面電漿子共振(SPR)，視情況使用Biacore T200或Biacore 8K儀器來量測。

【0075】 E70. 如E60至E68中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該 K_D 值係藉由生物層干涉術(BLI)，視情況使用ForteBio Octet儀器來量測。

【0076】 E71. 如E1至E70中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段不誘導抗藥物抗體。

【0077】 E72. 如E1至E71中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中如藉由調控T細胞抗原決定基(Tregitope, T-reg)調整分數所指示，該抗體

之經預測之免疫原性潛在性小於或等於約-35。

【0078】 E73. 如E1至E71中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中如藉由T-reg調整分數所指示，該抗體之經預測之免疫原性潛在性小於或等於約-52。

【0079】 E74. 如E1至E71中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中如藉由T-reg調整分數所指示，該抗體之經預測之免疫原性潛在性小於或等於約-69。

【0080】 E75. 如E1至E72中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中如藉由該T-reg調整分數所指示，該抗體之該經預測之免疫原性潛在性小於或等於約-35，且存在8個或少於8個非生殖系T細胞抗原決定基。

【0081】 E76. 如E1至E73中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中如藉由該T-reg調整分數所指示，該抗體之該經預測之免疫原性潛在性小於或等於約-52，且存在3個或少於3個非生殖系T細胞抗原決定基。

【0082】 E77. 如E1至E74中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中如藉由該調控T細胞抗原決定基(T-reg)調整分數所指示，該抗體之該經預測之免疫原性潛在性小於或等於約-69，且存在1個或少於1個非生殖系T細胞抗原決定基。

【0083】 E78. 如E1至E77中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中如藉由例如AC-SINS分析、DNA結合分析及/或胰島素結合分析所量測，該抗體或其抗原結合片段處於低多反應性風險下。

【0084】 E79. 如E1至E78中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段與cyno或人類CD1b、cyno或人類CD1c及/或cyno、大鼠、小鼠或人類CD1d較弱地結合或不結合。當藉由表面電漿子

共振或藉由生物層干涉術量測時，「較弱」結合意謂KD等於或大於500 nM。

【0085】 E80. 如E1至E79中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以不超過約50 nM、40 nM、20 nM、10 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM或1 nM之IC₅₀值抑制CD1a依賴性分化簇69 (CD69)表現。

【0086】 E81. 如E1至E80中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以不超過約5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1.97 nM、1.9 nM、1.8 nM、1.7 nM、1.6 nM、1.5 nM、1.4 nM、1.3 nM、1.2 nM、1.1 nM、1 nM、0.9 nM、0.8 nM、0.7 nM、0.6 nM、0.5 nM、0.4 nM、0.3 nM、0.2 nM或0.1 nM之IC₅₀值抑制CD1a依賴性CD69表現。

【0087】 E82. 如E1至E81中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以不超過約2000 pM、1970 pM、1500 pM、1110 pM、1000 pM、500 pM、400 pM、300 pM、200 pM、100 pM、90 pM、80 pM、70 pM、60 pM、50 pM、40 pM、30 pM、20 pM、10 pM、9 pM、8 pM、7 pM、6 pM、5 pM、4 pM、3 pM、2 pM或1 pM之IC₅₀值抑制CD1a依賴性CD69表現。

【0088】 E83. 如E1至E82中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以約1.11 nM或0.894 nM之IC₅₀值抑制CD1a依賴性CD69表現。

【0089】 E84. 如E1至E82中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以約1.97 nM之IC₅₀值抑制CD1a依賴性CD69

表現。

【0090】 E85. 如E1至E82中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以約0.3 nM之 IC_{50} 值抑制CD1a依賴性CD69表現。

【0091】 E86. 如E1至E85中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以不超過5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1.9 nM、1.8 nM、1.7 nM、1.6 nM、1.5 nM、1.4 nM、1.3 nM、1.2 nM、1.1 nM、1 nM、0.9 nM、0.8 nM、0.7 nM、0.6 nM、0.5 nM、0.4 nM、0.3 nM、0.22 nM、0.2 nM、0.18 nM或0.1 nM之 IC_{50} 值抑制CD1a依賴性介白素-2 (IL-2)生產。

【0092】 E87. 如E1至E86中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以不超過約500 pM、400 pM、300 pM、220 pM、200 pM、100 pM、90 pM、80 pM、70 pM、60 pM、50 pM、40 pM、30 pM、20 pM、10 pM、9 pM、8 pM、7 pM、6 pM、5 pM、4 pM、3 pM、2 pM或1 pM之 IC_{50} 值抑制CD1a依賴性IL-2生產。

【0093】 E88. 如E1至E87中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以約0.268 nM或0.18 nM之 IC_{50} 值抑制CD1a依賴性IL-2生產。

【0094】 E89. 如E80至E88中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該 IC_{50} 值係使用表現CD1a限制性T細胞受體BK6之Jurkat 76 (J76)細胞來測定。

【0095】 E90. 如E1至E89中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段使患有異位性皮膚炎之患者之皮膚炎分數與未經

治療之患者之該皮膚炎分數相比減小至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或100%。

【0096】 E91. 如E90之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段使患有異位性皮膚炎之患者之皮膚炎分數與未經治療之患者之該皮膚炎分數相比減小70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或100%。

【0097】 E92. 如E1至E91中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段使人類CD1a基因轉殖家塵蟎(HDM)誘發之皮膚炎小鼠模型之皮膚炎分數與未經治療或經同型治療之對照之該皮膚炎分數相比減小至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或100%。

【0098】 E93. 如E92之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段使人類CD1a基因轉殖家塵蟎(HDM)誘發之皮膚炎小鼠模型之皮膚炎分數與未經治療或經同型治療之對照之該皮膚炎分數相比減小至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或100%。

【0099】 E94. 如E1至E93中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段使人類CD1a基因轉殖家塵蟎(HDM)誘發之皮膚炎小鼠模型之血清IgE含量與未經治療或經同型治療之對照之該等血清IgE含量相比減少至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或100%。

【0100】 E95. 如E94之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段使人類CD1a基因轉殖家塵蟎(HDM)誘發之皮膚炎小鼠模型之血清IgE含量與未經治療或經同型治療之對照之該等血清IgE含量相比減少

至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或100%。

【0101】 E96. 如E1至E95中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段使人類CD1a基因轉殖家塵蟎HDM誘發之皮膚炎小鼠模型之HDM特異性IgE抗體力價與未經治療或經同型治療之對照之該等血清IgE含量相比降低至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或100%。

【0102】 E97. 如E96之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段使人類CD1a基因轉殖HDM誘發之皮膚炎小鼠模型之HDM特異性IgE抗體力價與未經治療或經同型治療之對照之該HDM特異性IgE抗體力價相比降低至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或100%。

【0103】 E98. 如E1至E97中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段使人類CD1a基因轉殖家塵蟎(HDM)誘發之皮膚炎小鼠模型之異位性皮膚炎相關基因表現量與未經治療或經同型治療之對照之該等異位性皮膚炎相關基因表現量相比降低至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或100%。

【0104】 E99. 如E98之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段使人類CD1a基因轉殖家塵蟎(HDM)誘發之皮膚炎小鼠模型之異位性皮膚炎相關基因表現量與未經治療或經同型治療之對照之該等異位性皮膚炎相關基因表現量相比降低至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或100%。

【0105】 E100. 如E98至E99中任一例之抗體或其抗原結合片段，其中該等異位性皮膚炎相關基因包含胸腺基質淋巴細胞生成素(TSLP)、絲

聚蛋白(FLG)、介白素-33 (IL-33)、C-C模體趨化介素配位體26 (CCL-26)、IL-23p40、C-X-C趨化介素配位體1 (CXCL-1)及CCL-20。

【0106】 E101. 一種經分離核酸分子，其包含編碼如E1至E100中任一例之抗體或其抗原結合片段之核酸序列。

【0107】 E102. 一種經分離核酸分子，其包含至少一種編碼如E1至E101中任一例之抗體或其抗原結合片段之核酸序列。

【0108】 E103. 一種經分離核酸分子，其編碼特異性結合人類CD1a之抗體或其抗原結合片段，其中該核酸分子包含選自由以下組成之群之一或多種核酸序列：

(i) SEQ ID NO: 80之核酸序列，

(ii) SEQ ID NO: 81之核酸序列，

(iii) SEQ ID NO: 82之核酸序列，

(iv) SEQ ID NO: 83之核酸序列，

(v) SEQ ID NO: 84之核酸序列，

(vi) SEQ ID NO: 85之核酸序列，

(vii)以ATCC寄存編號PTA-126810作為Ab571-VH寄存之載體之插入片段的核酸序列及以ATCC寄存編號PTA-126811作為Ab571-VL寄存之載體之插入片段的核酸序列。

【0109】 E104. 一種經分離核酸分子，其包含SEQ ID NO: 80之核酸序列、SEQ ID NO: 81之核酸序列或兩者或由其組成。

【0110】 E105. 一種經分離核酸分子，其包含SEQ ID NO: 82之核酸序列、SEQ ID NO: 83之核酸序列或兩者或由其組成。

【0111】 E106. 一種經分離核酸分子，其編碼特異性結合人類CD1a

之抗體或其抗原結合片段，其中該核酸分子包含經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126810之質體之插入片段的核酸序列。

【0112】 E107. 一種經分離核酸分子，其編碼特異性結合人類CD1a之抗體或其抗原結合片段，其中該核酸分子包含經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126811之質體之插入片段的核酸序列。

【0113】 E108. 一種經分離核酸分子，其編碼特異性結合人類CD1a之抗體或其抗原結合片段，其中該核酸包含經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126810之質體之插入片段的核酸序列及經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126811之質體之插入片段的核酸序列。

【0114】 E109. 一種經分離核酸分子，其包含經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126810之質體之插入片段的核酸序列。

【0115】 E110. 一種經分離核酸分子，其包含經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126811之質體之插入片段的核酸序列。

【0116】 E111. 一種經分離核酸分子，其包含經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126810之質體之插入片段的核酸序列及經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126811之質體之插入片段的核酸序列。

【0117】 E112. 一種經分離核酸分子，其編碼特異性結合人類CD1a之抗體或其抗原結合片段之VH，該經分離核酸分子包含與SEQ ID NO: 80或SEQ ID NO: 84之核酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之核酸。

【0118】 E113. 一種經分離核酸分子，其編碼特異性結合人類CD1a之抗體或其抗原結合片段之VL，該經分離核酸分子包含與SEQ ID NO: 81之核酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

98%或99%一致之核酸。

【0119】 E114. 一種經分離核酸分子，其編碼特異性結合人類CD1a之抗體或其抗原結合片段之HC，該經分離核酸分子包含與SEQ ID NO: 82或SEQ ID NO: 85之核酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之核酸。

【0120】 E115. 一種經分離核酸分子，其編碼特異性結合人類CD1a之抗體或其抗原結合片段之LC，該經分離核酸分子包含與SEQ ID NO: 83之核酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之核酸。

【0121】 E116. 一種載體，其包含如E101至E115中任一例之核酸分子。

【0122】 E117. 一種宿主細胞，其包含如E101至115中任一例之核酸分子或如E116之載體。

【0123】 E118. 一種宿主細胞，其包含有包含SEQ ID NO: 80之核酸序列及/或SEQ ID NO: 81之核酸序列的核酸分子。

【0124】 E119. 一種宿主細胞，其包含有包含SEQ ID NO: 82之核酸序列及/或SEQ ID NO: 83之核酸序列的核酸分子。

【0125】 E120. 如E117至E119中任一例之宿主細胞，其中該細胞為哺乳動物細胞或昆蟲細胞。

【0126】 E121. 如E120之宿主細胞，其中該宿主細胞為選自由以下組成之群之哺乳動物細胞：CHO細胞、HEK-293細胞、NS0細胞、PER.C6®細胞或Sp2.0細胞。

【0127】 E122. 一種製造抗體或其抗原結合片段之方法，其包含在

其中該抗體或抗原結合片段由該宿主細胞表現之條件下培養如E117至E121中任一例之宿主細胞。

【0128】 E123. 如E122之方法，其進一步包含分離該抗體或其抗原結合片段。

【0129】 E124. 一種醫藥組合物，其包含如E1至E100中任一例之抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0130】 E125. 如E124之醫藥組合物，其中該組合物包含1.12 mg/mL L-組胺酸、2.67 mg/mL L-組胺酸鹽酸鹽單水合物、85 mg/mL蔗糖、0.05 mg/mL EDTA二鈉二水合物、0.2 mg/mL聚山梨醇酯80 pH 5.8。

【0131】 E126. 如E124或E125之醫藥組合物，其中該組合物包含20 mM組胺酸、8.5%蔗糖及0.02%聚山梨醇酯80、0.005% EDTA pH 5.8。

【0132】 E127. 如E124至E126中任一例之醫藥組合物，其中該組合物包含約2 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL、25 mg/mL、50 mg/mL、75 mg/mL、100 mg/mL、125 mg/mL、150 mg/mL抗體或其抗原結合片段。

【0133】 E128. 如E127之醫藥組合物，其中該組合物包含約100 mg/mL抗體或其抗原結合片段。

【0134】 E129. 如E124至E128中任一例之醫藥組合物，其中劑量為1 mL劑量。

【0135】 E130. 如E124至E129之醫藥組合物，其中該組合物適用於皮下(SC)及/或靜脈內(IV)投與。

【0136】 E131. 如E124至E130中任一例之醫藥組合物，其中該抗體或其抗原結合片段包含：i)如SEQ ID NO: 55中所闡述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3序列以及SEQ ID NO: 28之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列；ii)包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列之VH域及包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之VL域；或iii)包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列之HC及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之LC。

【0137】 E132. 如E124至E131中任一例之醫藥組合物，其進一步包含額外治療活性化合物。

【0138】 E133. 如E132之醫藥組合物，其中該額外治療活性化合物包含針對IL-1a、IL-1b、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-17、IL-18、IL-21、IL-23、IL-25、IL-26、IL-31、IL36、IFN α 、IFN γ 中之一或多者之拮抗劑或其各別受體之拮抗劑、抗炎劑、重組干擾素 γ 、NSAID、類固醇、鈣調神經磷酸酶抑制劑及/或皮質類固醇。

【0139】 E134. 如E132之醫藥組合物，其中該額外治療活性化合物包含度匹魯單抗(dupilumab)。

【0140】 E135. 一種降低或抑制CD1a活性之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如E1至E100中任一例之抗體或其抗原結合片段或如E124至E134中任一例之醫藥組合物。

【0141】 E136. 如E135之方法，其進一步包含將該抗體投與之前的該CD1a活性位準與該抗體投與之後的該CD1a活性位準進行比較。

【0142】 E137. 如E135至E136中任一例之方法，其中降低或抑制CD1a活性治療藉由移除、抑制或降低CD1a活性而得到改善、緩解、抑制

或預防之疾病、病症或病況。

【0143】 E138. 如E135至E137中任一例之方法，其中該CD1a活性選自由以下組成之群：

(a) CD1a與T細胞受體之結合；

(b) 針對T細胞之CD1a介導之脂質呈現及T細胞後續活化；

(c) CD1a依賴性CD69表現；

(d) CD1a依賴性IL-2生產；

(e) CD1a依賴性血清IgE含量增加；

(f) CD1a依賴性抗原特異性IgE抗體增加；及

(g) CD1a依賴性異位性皮膚炎相關基因(例如但不限於TSLP、FLG、IL-33、CCL-26、IL-23p40、CCL-20及/或CCL-20)表現量增加。

【0144】 E139. 一種減少有需要之個體之CD1a含量之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之如E1至E100中任一例之抗體或其抗原結合片段或如E124至E134中任一例之醫藥組合物。

【0145】 E140. 一種減少或抑制有需要之個體之CD1a與T細胞受體之結合的方法，該方法包含向個體投與治療有效量之如E1至E100中任一例之抗體或其抗原結合片段或如E124至E134中任一例之醫藥組合物。

【0146】 E141. 一種治療及/或預防與CD1a表現及/或CD1a與配位體之結合相關或由其介導之疾病、病症及/或病況之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如E1至E100中任一例之抗體或其抗原結合片段或如E124至E134中任一例之醫藥組合物。

【0147】 E142. 如E141之方法，其中該疾病、病症及/或病況選自由以下組成之群：發炎性腸病、過敏、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、春季

角膜結膜炎、季節性過敏、寵物過敏、氣喘、食物過敏、花生過敏、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、慢性鼻竇炎伴鼻息肉(CRSwNP)、過敏性鼻炎、支氣管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、呼吸道疾病病毒性惡化、兒童及成人病毒性感染(呼吸道融合病毒(RSV)、鼻病毒、流行性感冒)、蕁麻疹、嗜酸性球性食道炎、慢性纖維化、肝纖維化、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、慢性腎病、特發性肺纖維化(IPF)、硬皮病、全身性硬化症、急性腎損傷、敗血症、胰臟炎、1型糖尿病、移植物抗宿主疾病(GVHD)、組織移植、阿茲海默症(Alzheimer's)、類風濕性關節炎、腸躁症候群(IBS)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、多發性硬化症、牛皮癬、乳糜瀉及雷諾氏疾病或現象(Raynaud's disease or phenomenon)。

【0148】 E143. 一種治療發炎性疾病之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如E1至E100中任一例之抗體或其抗原結合片段或如E124至E134中任一例之醫藥組合物。

【0149】 E144. 一種治療異位性皮膚炎之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如E1至E100中任一例之抗體或其抗原結合片段或如E124至E134中任一例之醫藥組合物。

【0150】 E145. 一種治療發炎性腸病(IBD)之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如E1至E100中任一例之抗體或其抗原結合片段或如E124至E134中任一例之醫藥組合物。

【0151】 E146. 如E135至E145中任一例之方法，其中該治療為預防性治療。

【0152】 E147. 如E135至E146中任一例之方法，其中該個體為人類。

【0153】 E148. 如E135至E147中任一例之方法，其中該個體為患有發炎性疾病(例如但不限於異位性皮膚炎或IBD)之患者。

【0154】 E149. 如E135至E148中任一例之方法，其中該抗體或其抗原結合片段或醫藥組合物係皮下投與。

【0155】 E150. 如E135至E149中任一例之方法，其中該抗體或其抗原結合片段或醫藥組合物係靜脈內投與。

【0156】 E151. 如E135至E150中任一例之方法，其中該抗體或其抗原結合片段或醫藥組合物係約一週兩次、一週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每五週一次、每六週一次、每七週一次、每八週一次、每九週一次、每十週一次、一月兩次、一月一次、每兩個月一次、每三個月一次、每四個月一次、每五個月一次、每六個月一次、每七個月一次、每八個月一次、每九個月一次、每十個月一次、每十一個月一次或每十二個月一次投與。

【0157】 E152. 如E135至E151中任一例之方法，其中該抗體或其抗原結合片段或醫藥組合物係一月一次或每四週一次投與。

【0158】 E153. 如E135至E152中任一例之方法，其中該抗體或其抗原結合片段或醫藥組合物係一週一次投與。

【0159】 E154. 如E135至E153中任一例之方法，其中該治療有效量包含約1 mg至約1000 mg抗CD1a抗體或其抗原結合片段之劑量。

【0160】 E155. 如E154之方法，其中該劑量為初始固定劑量。

【0161】 E156. 如E154至E155中任一例之方法，其中該劑量為約1 mg至約10 mg、約10 mg至約20 mg、約20 mg至約30 mg、約30 mg至約40 mg、約40 mg至約50 mg、約50 mg至約60 mg、約60 mg至約70 mg、

約70 mg至約80 mg、約80 mg至約90 mg、約90 mg至約100 mg、約100 mg至約150 mg、約150 mg至約200 mg、約200 mg至約300 mg、約300 mg至約400 mg、約400 mg至約500 mg、約500 mg至約600 mg、約600 mg至約700 mg、約700 mg至約800 mg、約800 mg至約900 mg或約900 mg至約1000 mg該抗CD1a抗體或其抗原結合片段。

【0162】 E157. 如E154至E156中任一例之方法，其中該劑量為約15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、100 mg、150 mg、300 mg、500 mg或600 mg抗CD1a抗體或其抗原結合片段。

【0163】 E158. 如E154至E157中任一例之方法，其中該劑量為約30 mg該抗CD1a抗體或其抗原結合片段。

【0164】 E159. 如E154至E158中任一例之方法，其包含一週一次、每2週一次、每三週一次、每四週一次、一月一次、每兩個月一次或其組合投與該劑量。

【0165】 E160. 如E154至E159中任一例之方法，其中該抗體或其抗原結合片段或醫藥組合物係以約30 mg之劑量每四週一次投與，且該抗體為抗體Ab571或Ab673。

【0166】 E161. 如E154至E160中任一例之方法，其中該投與為皮下投與或靜脈內投與。

【0167】 E162. 如E154至E161中任一例之方法，其包含投與一種抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：i)如SEQ ID NO: 55中所闡述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3序列以及如SEQ ID NO: 28中所闡述之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列；ii)包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列之VH域及包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之VL域；或iii)包

含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列之HC及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之LC。

【0168】 E163. 如E154至E161中任一例之方法，其包含投與一種抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：i)如SEQ ID NO: 74中所闡述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3序列以及如SEQ ID NO: 28中所闡述之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列；ii)包含SEQ ID NO: 74之胺基酸序列之VH域及包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之VL域；或iii)包含SEQ ID NO: 73之胺基酸序列之HC及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之LC。

【0169】 E164. 如E154至E163中任一例之方法，其中該個體患有異位性皮膚炎。

【0170】 E165. 一種治療異位性皮膚炎之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之一種抗CD1a抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，該抗CD1a抗體或其抗原結合片段包含：i)如SEQ ID NO: 55中所闡述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3序列以及如SEQ ID NO: 28中所闡述之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列；ii)包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列之VH域及包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之VL域；或iii)包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列之HC及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之LC。

【0171】 E166. 一種治療異位性皮膚炎之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之一種抗CD1a抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，該抗CD1a抗體或其抗原結合片段包含：i)如SEQ ID NO: 74中所闡述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3序列以及如SEQ ID

NO: 28中所闡述之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列；ii)包含SEQ ID NO: 74之胺基酸序列之VH域及包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之VL域；或iii)包含SEQ ID NO: 73之胺基酸序列之HC及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之LC。

【0172】 E167. 如E135至E166中任一例之方法，其中該抗體或其抗原結合片段與治療有效量之有效治療及/或預防異位性皮膚炎之至少一種徵象及/或症狀之一或多種額外治療活性化合物或儀器治療組合投與。

【0173】 E168. 如E167之方法，其中該量之該抗CD1a抗體或其抗原結合片段及該量之該有效治療及/或預防異位性皮膚炎之至少一種徵象及/或症狀之治療活性化合物或儀器治療係以在異位性皮膚炎之至少一種徵象及/或症狀之該治療及/或預防中一起達成協同作用的量投與。

【0174】 E169. 如E167之方法，其中該量之該抗CD1a抗體或其抗原結合片段及/或該量之該有效治療及/或預防異位性皮膚炎之至少一種徵象及/或症狀之治療活性化合物或儀器治療各自以低於在不以組合形式投與之情況下之投與劑量的劑量投與。

【0175】 E170. 如E167至E169中任一例之方法，其中該額外治療活性化合物包含針對IL-1a、IL-1b、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-17、IL-18、IL-21、IL-23、IL-25、IL-26、IL-31、IL36 IFN α 、IFN γ 中之一或多者之拮抗劑或其各別受體之拮抗劑、抗炎劑、重組干擾素 γ 、NSAID、類固醇、鈣調神經磷酸酶抑制劑及/或皮質類固醇。

【0176】 E171. 如E167至E169中任一例之方法，其中該額外治療活性化合物包含度匹魯單抗。

【0177】 E172. 如E167至E171中任一例之方法，其中該抗CD1a抗體或其抗原結合片段及該有效治療及/或預防異位性皮膚炎之至少一種徵象及/或症狀之治療活性化合物或儀器治療係共同投與。

【0178】 E173. 如E167至E172中任一例之方法，其中組合療法係根據相同給藥方案進行投與(例如，兩種療法係每天投與)或根據不同給藥方案進行投與(例如，一種療法係每天投與，另一種療法係每週投與)。

【0179】 E174. 如E167至E173中任一例之方法，其中該等組合療法係藉由相同或不同投與途徑向個體投與。

【0180】 E175. 一種如E124至134中任一例之醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療與CD1a表現、活性及/或CD1a與T細胞受體之結合相關或由其介導之疾病、病症或病況的藥劑。

【0181】 E176. 一種如E1至E100中任一例之抗體或其抗原結合片段之用途，其用於製造用以治療及/或預防與CD1a表現、活性及/或CD1a與T細胞受體之結合相關或由其介導之疾病、病症或病況的藥劑。

【0182】 E177. 如E1至E100中任一例之抗體或其抗原結合片段或如E124至E134之醫藥組合物，其用作藥劑。

【0183】 E178. 如E1至E100中任一例之抗體或其抗原結合片段或如E124至E134中任一例之醫藥組合物，其用於治療及/或預防發炎性疾病(例如但不限於異位性皮膚炎)之至少一種徵象及/或症狀。

【0184】 E179. 一種抗體或其抗原結合片段，其特異性結合至人類CD1a，該抗體或其抗原結合片段包含：

(a)包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列之CDR-H1；

(b)包含SEQ ID NO: 97之胺基酸序列之CDR-H2；

- (c)包含SEQ ID NO: 98之胺基酸序列之CDR-H3；
- (d)包含SEQ ID NO: 99之胺基酸序列之CDR-L1；
- (e)包含SEQ ID NO: 100之胺基酸序列之CDR-L2；或
- (f)包含SEQ ID NO: 101之胺基酸序列之CDR-L3。

【0185】 E180. 一種抗體或其抗原結合片段，其特異性結合至人類CD1a，該抗體或其抗原結合片段包含：

- (a)包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列之CDR-H1；
- (b)包含SEQ ID NO: 97之胺基酸序列之CDR-H2；
- (c)包含SEQ ID NO: 98之胺基酸序列之CDR-H3；
- (d)包含SEQ ID NO: 99之胺基酸序列之CDR-L1；
- (e)包含SEQ ID NO: 100之胺基酸序列之CDR-L2；及
- (f)包含SEQ ID NO: 101之胺基酸序列之CDR-L3。

【0186】 E181. 如E1至E100中任一例之抗體或其抗原結合片段，其包含：

- (a)包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列之CDR-H1；
- (b)包含SEQ ID NO: 97之胺基酸序列之CDR-H2；
- (c)包含SEQ ID NO: 98之胺基酸序列之CDR-H3；
- (d)包含SEQ ID NO: 99之胺基酸序列之CDR-L1；
- (e)包含SEQ ID NO: 100之胺基酸序列之CDR-L2；及/或
- (f)包含SEQ ID NO: 101之胺基酸序列之CDR-L3。

【0187】 E182. 一種醫藥組合物，其包含有包含E181之任何抗體或其抗原結合片段。

【0188】 E183. 如E135至E174之任何方法或如E1至E100中任一例

之抗體或其抗原結合片段之任何用途或如E124至E134中任一例之任何醫藥組合物，其中(a) CDR-H1包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列；

(b)包含SEQ ID NO: 97之胺基酸序列之CDR-H2；

(c)包含SEQ ID NO: 98之胺基酸序列之CDR-H3；

(d)包含SEQ ID NO: 99之胺基酸序列之CDR-L1；

(e)包含SEQ ID NO: 100之胺基酸序列之CDR-L2；及/或

(f)包含SEQ ID NO: 101之胺基酸序列之CDR-L3。

【圖式簡單說明】

【0189】 圖1A描繪T細胞活化分析中嵌合抗CD1a抗體對CD69表現之影響。OKT6為商用CD1a阻斷抗體。OKT6序列係自獲自ATCC之融合瘤選殖且以嵌合人類IgG1形式製成。

【0190】 圖1B描繪T細胞活化分析中嵌合抗CD1a抗體對IL-2分泌之影響。

【0191】 圖2描繪Ab138、Ab139及Ab140—嵌合抗體Ab40之人類化抗體變異體之競爭ELISA。人類化殖株Ab138 (圓圈)及Ab140 (直立三角形)在此分析中展現與親本嵌合Ab40極類似之活性，此表明其充分保留結合親和力。

【0192】 圖3A及圖3B描繪CD1a/Ab138界面之兩個視圖。抗體重鏈及輕鏈經標記。骨幹跡線顯示為帶。3個高度埋入界面殘基(Ab138-重-I99、CD1a-E82、CD1a-H170)經標記且具有突出顯示(粗線)之側鏈。亦顯示製成跨界面鹽橋之殘基側鏈(細線)，其中鹽橋接觸以虛線示出。在圖3A中，CD1a以黑色示於前景中(為了清楚起見，移除 β 摺疊及界面遠端域)，而Ab138以陰影白色示於背景中。在圖3B中，CD1a以黑色示於頂

部，而Ab138以陰影白色示於底部。

【0193】 圖4描繪CD1a抗原決定基之表面視圖，其中接觸抗CD1a Ab138及/或BK6 TCR之殘基示出。BK6專用殘基(E171、D181、T182)呈淺灰色，Ab138專用殘基(E78、K81、L83、E84、R88、N146、Q167、Q169、S180)呈黑色，接觸BK6及Ab138兩者之殘基(E79、E82、T85、L86、I89、R93、N168、H170、D173、I174、H176、N177、R185)呈深灰色，而非接觸殘基呈陰影白色。視圖表示與圖3A類似之定向，但繞豎直頁面軸翻轉180度。

【0194】 圖5描繪來自最佳化庫之初級scFv殖株之HTRF分析篩檢。較低HTRF信號與較高對人類CD1a之結合親和力相關。任意截止臨限值經選擇用於比親本Ab138更好地結合之殖株。陰性對照mAb不結合人類CD1a。

【0195】 圖6A及圖6B描繪Ab571與人類及Cyno CD1a之結合之代表性動力學資料具有1:1朗謬擬合(Langmuir Fit)之SPR感測器圖譜。灰色線為用於各注射之所生成之原始Biacore資料。與感測器圖譜重疊之黑色擬合線係藉由Biacore分析軟體生成。監測締合90秒且監測解離550秒，以上係就隨以秒為單位之時間(x軸)推移之共振單位(y軸)而言加以量測。6種濃度之人類CD1a及8種濃度之cyno CD1a之資料示出。以RU =共振單位、s =秒量測相對反應。

【0196】 圖7描繪Ab571突變及其對CD1a相互作用之影響。Ab571突變N(L31)F、S(L30)Y、K(L93)S及N(H53)G係基於圖3中所示之Ab138晶體結構模型化。CD1a殘基I92、R93、N168及N146與Ab138/Ab571中之此等位置相互作用，繪示於圖3B中所示之CD1a晶體結構中。

【0197】 圖8A及圖8B描繪CD1a結合、接著為首先偶合至OKT6 (圖8A)或Ab571 (圖8B)之感測器端部之抗體結合的Octet感測器圖譜。偶合步驟未示出。

【0198】 圖9描繪活體內抗體投與引起對HDM抗原誘發之皮膚炎之抑制。向小鼠投與抗體，且第二天用家塵蟎(HDM)抗原使其致敏。經總計10天，每隔一天持續抗體注射，且經總計16天，每4天進行HDM抗原致敏。在抗原致敏之前及在研究完成時(第18天)評估皮膚炎分數。在給有同型對照抗體(圓圈)之致敏小鼠中觀測到皮膚發炎加重，而Ab571 (三角形)及Ab673 (菱形)顯著地抑制皮膚炎。***表示 < 0.005 之P值。

【0199】 圖10描繪活體內抗體投與在HDM抗原致敏之後引起血清IgE含量減少。總IgE含量係在同型對照或CD1a中和抗體存在之情況下自經HDM抗原致敏之小鼠分離之血清中測定。中和抗體投與引起總血清IgE含量顯著地減少。****表示 < 0.0001 之p值。

【0200】 圖11描繪活體內抗體投與在HDM抗原致敏之後引起HDM特異性IgE力價降低。HDM特異性IgE含量係在同型對照或CD1a中和抗體存在之情況下自經HDM抗原致敏之小鼠分離之血清中測定。中和抗體投與引起抗HDMI IgE力價顯著地降低。****表示 < 0.0001 之p值。

【0201】 圖12描繪活體內抗體投與引起對異位性皮膚炎基因標籤之抑制。在抗體治療之後，自致敏皮膚分離RNA且評估其與異位性皮膚炎(AD)基因標籤相關之基因表現。CD1a中和抗體Ab571及Ab673投與相對於經同型對照治療之動物而言引起對AD基因標籤之顯著抑制。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0202】 本申請案主張2020年10月9日申請之美國臨時專利申請案第63/090,055號之優先權，該案特此以全文引用之方式併入。

達成聯合研究聲明之各方

【0203】 本發明所主張之發明係由下列達成聯合研究協定之各方完成或以其之名義完成。聯合研究協定在所主張之發明完成之日或在該日之前生效，且所主張之發明係作為在聯合研究協定之範疇內進行之活動之結果而完成。達成聯合研究協定之各方為 CHILDREN'S MEDICAL CENTER公司及輝瑞公司(PFIZER INC.)。

【0204】 本發明提供特異性結合至分化簇1a (CD1a)且降低或抑制CD1a活性之抗體及其抗原結合片段，CD1a活性包括但不限於CD1a結合至T細胞受體及隨後使T細胞受體活化之能力。本發明亦提供用於製造、製備或產生抗CD1a抗體之方法。本發明之抗體適用於診斷、預防及/或治療由CD1a活性(例如結合至T細胞受體及隨後使T細胞受體活化)介導或與其相關之病症或病況，該等病症或病況包括但不限於發炎性病症及病況，諸如(但不限於)發炎性腸病、過敏、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、春季角膜結膜炎、季節性過敏、寵物過敏、氣喘、食物過敏、花生過敏、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、慢性鼻竇炎伴鼻息肉(CRSwNP)、過敏性鼻炎、支氣管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、呼吸道疾病病毒性惡化、兒童及成人病毒性感染(呼吸道融合病毒(RSV)、鼻病毒、流行性感冒)、蕁麻疹、嗜酸性球性食道炎、慢性纖維化、肝纖維化、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、慢性腎病、特發性肺纖維化(IPF)、硬皮病、全身性硬化症、急性腎損傷、敗血症、胰臟炎、1型糖尿病、移植物抗宿主疾病(GVHD)、組織移植、阿茲海默症、類風濕性關節炎、腸躁症候群(IBS)、克羅恩氏

病、潰瘍性結腸炎、多發性硬化症、牛皮癬、乳糜瀉及雷諾氏疾病或現象。本發明進一步涵蓋抗體表現及包含本發明之抗體或其抗原結合片段之組合物，諸如使用抗體之藥劑的製備及製造。提供編碼結合CD1a之抗體或其抗原結合片段之多核苷酸，該等多核苷酸包括但不限於編碼抗體重鏈或輕鏈或兩者之多核苷酸。亦提供表現抗CD1a抗體之宿主細胞。

【0205】 I類 MHC 樣分子 CD1a 主要表現於蘭格漢氏細胞 (Langerhans cell) 上且呈現可由抗原特異性 T 細胞辨識之皮膚源性脂質抗原，從而引起後續 T 細胞活化。在不希望受任何特定理論束縛之情況下，近期使用人類 CD1a 基因轉殖小鼠之工作已表明，CD1a 可為諸如接觸性皮膚炎、牛皮癬及 AD 之發炎性皮膚病之關鍵驅動因子 (Kim JH, Yongqing T, Kim J, 等人 CD1a on Langerhans cells controls inflammatory skin disease. *Nat Immunol* 2016; 17(10):1159-66)。I類 MHC 樣分子 CD1a 主要表現於蘭格漢氏細胞上，該等蘭格漢氏細胞為皮膚中特殊類型之樹突狀細胞 (Igyarto BZ, Kaplan DH. Antigen presentation by Langerhans cells. *Curr Opin Immunol* 2013; 25(1):115-9 ; Merad M, Ginhoux F, Collin M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(12):935-47)。CD1a 呈現在皮膚中存在之由抗原特異性 T 細胞辨識之脂質抗原，從而引起後續 T 細胞活化 (de Jong A, Cheng TY, Huang S, 等人 CD1a-autoreactive T cells recognize natural skin oils that function as headless antigens. *Nat Immunol* 2014; 15(2):177-85)。因此，CD1a 可具有驅動發炎性皮膚病之重要作用，且假設結合 CD1a 且抑制後續 T 細胞活化之抗體及其抗原結合片段減輕與 AD 相關之皮膚發炎。如本文實例中所揭示，本發明之抗體及其

抗原結合片段減少CD1a依賴性T細胞活化，如藉由對表現T細胞受體(TCR)等位基因BK6之Jurkat 76 (J76)細胞中CD1a依賴性分化簇69 (CD69)表現及介白素-2 (IL-2)生產之強效抑制所表明。此外，向人類CD1a基因轉殖家塵蟎(HDM)小鼠模型投與抗CD1a抗體引起皮膚炎分數減小、總血清IgE含量減少及HDM特異性IgE抗體力價降低，由此表明此等CD1a中和抗體明顯地抑制AD疾病活動性之能力。

【0206】 包括人類化抗體之抗CD1a抗體或其抗原結合片段可單獨使用或與第二療法組合使用以預防、治療及/或緩解諸如(但不限於)以下之發炎性病徵及病況之至少一種徵象及/或症狀：發炎性腸病、過敏、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、春季角膜結膜炎、季節性過敏、寵物過敏、氣喘、食物過敏、花生過敏、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、慢性鼻竇炎伴鼻息肉(CRSwNP)、過敏性鼻炎、支氣管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、呼吸道疾病病毒性惡化、兒童及成人病毒性感染(呼吸道融合病毒(RSV)、鼻病毒、流行性感冒)、蕁麻疹、嗜酸性球性食道炎、慢性纖維化、肝纖維化、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、慢性腎病、特發性肺纖維化(IPF)、硬皮病、全身性硬化症、急性腎損傷、敗血症、胰臟炎、1型糖尿病、移植物抗宿主疾病(GVHD)、組織移植、阿茲海默症、類風濕性關節炎、腸躁症候群(IBS)、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、多發性硬化症、牛皮癬、乳糜瀉及雷諾氏疾病或現象。

【0207】 本文所使用之章節標題僅出於組織目的且不應解釋為限制所描述之主題。

【0208】 本文所引用之包括專利申請案、專利公開案、UniProtKB寄存編號之所有參考文獻均以引用之方式併入本文中，如同具體地且單獨

地指出各個別參考文獻以全文引用之方式併入一般。

【0209】 本文所描述或提及之技術及程序一般為熟習此項技術者充分理解且通常使用習知方法來採用，該等習知方法諸如為以下中所描述之廣泛利用之方法：Sambrook 等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual第3版(2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY (F. M. Ausubel, 等人. 編, (2003))；系列METHODS IN ENZYMOLOGY (Academic Press 公司): PCR 2: A PRACTICAL APPROACH (M. J. MacPherson, B. D. Hames 及 G. R. Taylor 編(1995)), Harlow 及 Lane, 編(1988) ANTIBODIES, A LABORATORY MANUAL 及 ANIMAL CELL CULTURE (R. I. Freshney, 編(1987))；Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait, 編, 1984)；Methods in Molecular Biology, Humana Press; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis, 編, 1998) Academic Press; Animal Cell Culture (R. I. Freshney), 編, 1987)；Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather 及 P. E. Roberts, 1998) Plenum Press; Cell and Tissue Culture Laboratory Procedures (A. Doyle, J. B. Griffiths 及 D. G. Newell, 編, 1993-8) J. Wiley and Sons；Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir 及 C. C. Blackwell, 編)；Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller 及 M. P. Calos, 編, 1987)；PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis 等人, 編, 1994)；Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan 等人, 編, 1991)；Short Protocols in Molecular Biology (Wiley 及 Sons, 1999)；Immunobiology (C. A. Janeway 及 P. Travers, 1997)；Antibodies (P. Finch, 1997)；Antibodies:

A Practical Approach (D. Catty., 編, IRL Press, 1988-1989) ; Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd 及 C. Dean, 編, Oxford University Press, 2000) ; Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow 及 D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)) ; The Antibodies (M. Zanetti 及 J. D. Capra, 編, Harwood Academic Publishers, 1995) ; 以及其更新版本。

【0210】 本發明可藉由參考以下本發明之例示性實施例之詳細描述及其中所包括之實例來更容易地理解。

【0211】 在本發明之態樣或實施例係就馬庫西群組(Markush group)或其他替代方案群組而言加以描述之情況下，本發明不僅涵蓋作為整體列出之全部群組，且個別地涵蓋群組之各成員及主群組之所有可能子組以及缺乏一或多個群組成員之主群組。本發明亦設想明確排除所主張之發明中之任何群組成員中之一或多者。

定義

【0212】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域之一般技術者通常所理解之含義相同之含義。在有矛盾之情況下，將以包括定義之本說明書為準。

【0213】 此外，除非上下文另有需要或另外明確地指示，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。

【0214】 儘管闡述本發明之廣泛範疇之數值範圍及參數為近似值，但具體實例中所闡述之數值應儘可能精確地報導。然而，任何數值均固有地含有因其各別測試量測結果中發現之標準差所必然造成的某些誤差。此外，本文所揭示之所有範圍均應理解為涵蓋其中所包容之任何及所有子範

圍。舉例而言，「1至10」之所陳述範圍應視為包括在最小值1與最大值10之間(且包括端值)的任何及所有子範圍；亦即以最小值1或更大，例如1至6.1開始且以最大值10或更小，例如5.5至10結束之所有子範圍。

【0215】 除非另外指示，否則如本文所使用之單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個參考物。

【0216】 如本文所使用之術語「及/或」係指且涵蓋相關所列項目中之一或多者之任何及所有可能組合，以及當在替代方案中以「或」解釋時缺乏組合。

【0217】 除非另外說明、另外自上下文顯而易見，或除了以下數值超過可能值之100%之情況以外，否則如本文所使用之術語「約(about/approximately)」係指諸如生物活性量、多核苷酸或多肽序列長度、G及C核苷酸含量、密碼子適應指數、CpG二核苷酸數目、劑量、時間、溫度及其類似者之可量測值，且意圖涵蓋在指定量之任一方向上(大於或小於指定量) 25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或甚至0.1%之變化形式。

【0218】 如本文所使用之術語「緩解」意謂個體之疾病、病症或病況(例如異位性皮膚炎)或其症狀(例如重度搔癢)或基礎細胞反應(例如CD1a依賴性T細胞活化)之可偵測或可量測改善。可偵測或可量測改善包括對疾病、病症或病況之發生、頻率、嚴重程度、發展或持續時間、由疾病、病症或病況造成或與其相關之併發症、疾病、病症或病況之症狀改善或疾病、病症或病況之恢復的主觀或客觀減少、減輕、抑制、遏制、限制或控制。

【0219】如本文所使用之「另一」可意謂至少第二個或更多個。除非本文另外定義，否則結合本發明使用之科學及技術術語應具有一般熟習此項技術者通常所理解之含義。此外，除非上下文另有需要，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。

【0220】如本文所使用，若一者之存在、含量及/或形式與另一者之存在、含量及/或形式相關，則術語「與……相關」係指與另一者相關。舉例而言，若特定實體(例如多肽、基因標籤、代謝物、微生物等)之存在、含量及/或形式與特定疾病、病症或病況之發生及/或對特定疾病、病症或病況之易感性(例如在相關群體中)相關，則該特定實體視為與該疾病、病症或病況相關。在一些實施例中，若兩個或更多個實體直接或間接相互作用以使得其與彼此物理上接近及/或保持物理上接近，則其與彼此物理上「締合」。在一些實施例中，與彼此物理上締合之兩個或更多個實體彼此共價連接；在一些實施例中，與彼此物理上締合之兩個或更多個實體彼此不共價連接，但非共價締合，例如藉助於氫鍵、凡得瓦爾力相互作用(van der Waals interaction)、疏水相互作用、磁性及其組合。

【0221】如本文所使用之術語「編碼序列」係指編碼特定蛋白之序列，或「編碼核酸」表示當置於適當調節序列之控制下(可操作地連接至適當調節序列)時活體外或活體內轉錄(在DNA之情況下)及轉譯(在mRNA之情況下)成多肽的核酸序列。編碼序列之邊界係由5' (胺基)端處之起始密碼子及3' (羧基)端處之轉譯終止密碼子來確定。編碼序列可包括但不限於來自原核或真核mRNA之cDNA、來自原核或真核DNA之基因體DNA序列及甚至合成DNA序列。

【0222】在整個本說明書及申請專利範圍中，字語「包含

(comprise)」或諸如「包含(comprises/comprising)」之變化形式以及字語「具有(having)/包括(including)」應理解為意味著包括所陳述整數或整數群組、但不排除任何其他整數或整數群組。除非上下文另有需要，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。在術語「例如(e.g./for example)」之後的任何實例並不意圖為窮盡性或限制性的。應理解，每當在本文中用語言「包含」描述實施例時，亦提供以術語「由……組成」及/或「基本上由……組成」描述之其他類似實施例。

【0223】 如本文所使用之術語「保守性取代」係指由生物學上、化學上或結構上類似之殘基置換一個胺基酸。生物學上類似意指取代不破壞生物活性。結構上類似意指胺基酸之側鏈具有類似長度，諸如丙胺酸、甘胺酸及絲胺酸；或具有類似尺寸。化學類似性意指殘基具有相同電荷或均為親水性或疏水性的。特定實例包括用一種諸如異白胺酸、纈胺酸、白胺酸或甲硫胺酸之疏水性殘基取代另一種，或用一種極性殘基取代另一種，諸如用精胺酸取代離胺酸、用麩胺酸取代天冬胺酸或用麩醯胺酸取代天冬醯胺酸、用絲胺酸取代蘇胺酸及其類似取代。保守性取代之特定實例包括用一種諸如異白胺酸、纈胺酸、白胺酸或甲硫胺酸之疏水性殘基取代另一種，用一種極性殘基取代另一種，諸如用精胺酸取代離胺酸、用麩胺酸取代天冬胺酸或用麩醯胺酸取代天冬醯胺酸及其類似取代。保守性胺基酸取代通常包括例如以下基團內之取代：甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、異白胺酸、白胺酸；天冬胺酸、麩胺酸；天冬醯胺酸、麩醯胺酸；絲胺酸、蘇胺酸；離胺酸、精胺酸；及苯丙胺酸、酪胺酸。「保守性取代」亦包括使用經取代之胺基酸而非未經取代之親本胺基酸。

【0224】 如本文所使用之術語「表現控制序列」意謂引導核酸轉錄

之核酸序列。表現控制序列可為諸如構成性或誘導性啟動子之啟動子；或強化子。表現控制序列可操作地連接至待轉錄之核酸序列。

【0225】 如本文所使用之藥物、化合物或醫藥組合物之術語「有效劑量」或「有效量」為足以影響任一或多種有益或所需結果之量。在更具體態樣中，有效量預防、減輕及/或緩解例如AD之疾病之至少一種徵象及/或症狀。對於預防性用途，有益或所需結果包括消除或降低疾病之風險、減輕疾病之嚴重程度或延緩疾病發作，該疾病包括疾病、其併發症及在該疾病發展期間所呈現之中間病理性表現型之生物化學、組織及/或行為症狀。對於治療性用途，有益或所需結果包括諸如以下之臨床結果：減輕CD1a介導之疾病、病症或病況之至少一種徵象及/或症狀；減少治療疾病所需之其他藥物之劑量；增強另一藥物之作用；及/或延緩患者疾病之發展。有效劑量可在一或多次投與中投與。出於本發明之目的，藥物、化合物或醫藥組合物之有效劑量為足以直接或間接實現預防性或治療性治療之量。如在臨床情形下所理解，藥物、化合物或醫藥組合物之有效劑量可結合或可不結合另一藥物、化合物或醫藥組合物來達成。因此，在投與一或多種治療劑之情形下可考慮「有效劑量」，且若結合一或多種其他藥劑可達成或已達成所需結果，則可考慮以有效量給予單一藥劑。

【0226】 如本文所使用之術語「功能性」係指生物分子呈展現出表徵其之特性及/或活性之形式。生物分子可具有兩種功能(亦即雙功能的)或多種功能(亦即多功能的)。

【0227】 如本文所使用之術語「同源」或「同源性」係指在給定區域或片段上共有至少部分一致性之兩個或更多個參考實體(例如核苷酸或多肽序列)。舉例而言，當兩種肽中之胺基酸位置由相同胺基酸佔據時，

該等肽在彼位置處為同源的。值得注意地，同源肽將保留與未經修飾之肽或參考肽相關之活性或功能，且經修飾之肽一般將具有與未經修飾之序列之胺基酸序列「實質上同源」之胺基酸序列。當提及多肽、核酸或其片段時，「實質同源性」或「實質類似性」意指當與另一多肽、核酸(或其互補股)或其片段以適當插入或缺失形式最佳地比對時，在該序列之至少約95%至99%中存在序列一致性。兩個序列之間的同源性(一致性)程度可使用電腦程式及數學演算法來確定。該等計算序列同源性(或一致性)百分比之演算法一般解釋比較區或區域上之序列間隙及錯配。例示性程式及演算法提供於下文。

【0228】 如本文所使用之術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用且意謂可為或已為用於併有多核苷酸插入片段之載體接受者的個別細胞或細胞培養物。宿主細胞包括有包括原代經轉型或經轉導細胞及在不考慮繼代次數之情況下自其衍生之後代的「轉型體」、「經轉型細胞」及「經轉導細胞」。由於自然、偶然或故意突變，宿主細胞後代可能未必與原始親本細胞完全相同(在形態中或在基因體DNA補體中)。宿主細胞包括經本發明之多核苷酸(例如編碼抗CD1a抗體之胺基酸序列之多核苷酸)活體內轉染及/或轉型之細胞。

【0229】 如本文所使用之術語「一致性」或「與……一致」係指聚合分子之間，例如核酸分子(例如DNA分子及/或RNA分子)之間及/或多肽分子之間的總體相關性。「一致性」量測間隙比對由電腦程式之特定數學模型(亦即「演算法」)定址之兩個或更多個序列之間的一致匹配百分比。

【0230】 在一些實施例中，若聚合分子序列至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、

90%、95%、98%或99%一致，則聚合分子視為與彼此「實質上一致」。

【0231】舉例而言，兩個核酸或多肽序列之一致性百分比之計算可藉由出於最佳比較目的而比對兩個序列來執行(例如可將間隙引入第一序列及第二序列中之一或兩者中以用於最佳比對，且可出於比較目的而忽略非一致序列)。在某些實施例中，出於比較目的而比對之序列之長度為參考序列之長度的至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或100%。接著，比較對應位置處之核苷酸。當第一序列中之一位置由與第二序列中之對應位置相同之殘基(例如核苷酸或胺基酸)佔據時，則分子在彼位置處一致。考慮到需要引入以用於最佳比對兩個序列之間隙數目及各間隙長度，兩個序列之間的一致性百分比為該等序列共有之相同位置數目之函數。可使用數學演算法實現兩個序列之間的序列比較及一致性百分比測定。

【0232】為了測定一致性百分比，可使用包括在全球資訊網在 ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/可獲得之BLAST之方法及電腦程式比對序列。其他比對程式包括生物資訊學軟體之Lasergene[®]套件中之MegAlign[®]程式(DNASTAR[®]公司, Madison, WI)。另一比對演算法為在來自Madison, Wis., USA之遺傳學計算組(Genetics Computing Group; GCG)包中可獲得之FASTA。其他比對技術描述於Methods in Enzymology, 第266卷: Computer Methods for Macromolecular Sequence Analysis (1996), 編者Doolittle, Academic Press公司中。准許序列中之間隙之比對程式尤其受到關注。史密斯-沃特曼(Smith-Waterman)為一種類型之准許序列比對中之間隙之演算法。參見Meth. Mol. Biol. 70: 173-187 (1997)。此外，使用尼德曼(Needleman)及翁施(Wunsch)比對方法之GAP程式可用於比對序

列。參見J. Mol. Biol. 48: 443-453 (1970)。

【0233】此外，用於測定序列一致性之使用史密斯及沃特曼局部同源性演算法之BestFit程式(1981，Advances in Applied Mathematics 2: 482-489)受到關注。間隙生成罰分一般將在1至5、通常2至4之範圍內，且在一些實施例中將為3。間隙擴展罰分一般將在約0.01至0.20之範圍內，且在一些情況下將為0.10。該程式具有由經輸入以進行比較之序列確定之預設參數。較佳地，使用由該程式確定之預設參數來測定序列一致性。此程式亦可自來自Madison, WI, USA之遺傳學計算組(GCG)包獲得。

【0234】另一所關注程式為FastDB演算法。FastDB描述於Current Methods in Sequence Comparison and Analysis, Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications, 第127-149頁, 1988, Alan R. Liss公司中。序列一致性百分比係基於以下參數由FastDB計算：錯配罰分：1.00；間隙罰分：1.00；間隙大小罰分：0.33；及連接罰分：30.0。

【0235】術語「類似性」為相關概念，但相比於「一致性」，其係指包括一致匹配及保守性取代匹配之類似性量度。由於保守性取代適用於多肽而非核酸分子，故類似性僅適用於多肽序列比較。若兩個多肽序列具有例如10/20個相同胺基酸且剩餘部分為所有非保守性取代，則一致性及類似性百分比均為50%。若在同一實例中，存在超過5個存在保守性取代之位置，則一致性百分比仍為50%，但類似性百分比將為75% (15/20個)。因此，在保守性取代存在之情況下，兩個多肽序列之間的類似性程度將高於彼兩個序列之間的一致性百分比。

【0236】如本文所使用之術語「增加」、「提高」、「降低」或「減

少」指示相對於基線量測結果，諸如在開始本文所描述之治療之前同一個人之量測結果或在本文所描述之治療不存在之情況下對照個人(或多個對照個人)之量測結果的值。在一些實施例中，「對照個人」為罹患與所治療之個人相同形式之疾病或損傷之個人。在一些實施例中，「對照個人」為未罹患與所治療之個人相同形式之疾病或損傷之個人。

【0237】 如本文所使用之術語「經分離分子」(其中分子為例如多肽、多核苷酸或抗體或其抗原結合片段)意謂以下情況之分子：藉助於其來源或衍生源(1)不與在其天然狀態下與其伴隨之天然相關組分相關；(2)實質上不含來自同一物種之其他分子；(3)由來自不同物種之細胞表現；或(4)不在自然界中出現。因此，經化學合成或表現於與天然來源之細胞不同之細胞系統中的分子將自其天然相關組分「分離」。亦可使用此項技術中熟知之純化技術藉由分離使分子實質上不含天然相關組分。分子純度或均勻性可藉由此項技術中熟知之多種方式來分析。舉例而言，多肽樣本之純度可使用此項技術中熟知之技術，使用聚丙烯醯胺凝膠電泳及凝膠染色以使多肽可視來分析。出於某些目的，較高解析度可藉由使用HPLC或此項技術中熟知之其他純化方式來提供。

【0238】 如本文所使用之術語「前導肽」或「前導序列」或「前導信號序列」或「信號序列」(在本文中可互換使用)意謂可存在於核酸分子之5'端上及/或多肽之N端處或附近、當存在時可介導輸送多肽至目的胞器，包括但不限於介導自細胞分泌多肽的任何核酸序列或由此經編碼之胺基酸序列。該等前導序列包括但不限於包含SEQ ID NO: 1之核苷酸1-16之核酸序列。實施例涵蓋此前導信號及此項技術中已知或待識別之可引起輸送多肽至例如內質網之所需胞器及/或自細胞分泌多肽之任何其他前導

信號(核酸及胺基酸序列)。一般而言，信號肽係自成熟多肽移除及/或不存
在於成熟多肽中。

【0239】 如本文所使用之術語「殘基」意謂蛋白質中之位置及其相
關胺基酸一致性。舉例而言，天冬醯胺酸297 (亦稱為Asn297，亦稱為
N297)為人類抗體IgG1中之殘基。

【0240】 如本文所使用之術語「個體」意謂哺乳動物，更佳地人
類。哺乳動物亦包括但不限於農場動物(例如母牛、豬、馬、雞等)、寵
物、靈長類動物、馬、狗、貓、小鼠及大鼠。在一些實施例中，個體為患
者。在一些實施例中，個體處於由CD1a與T細胞受體之結合及後續T細胞
受體活化介導或與其相關之疾病、病症或病況之風險下。在一些實施例
中，個體為患有例如發炎性病症或病況之如本文所描述之疾病、病症或病
況之患者。在一些實施例中，個體(例如患者)患有異位性皮膚炎、接觸性
皮膚炎、發炎性腸病、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、慢性腎病、腸躁
症候群(IBS)、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、多發性硬化症及牛皮癬。

【0241】 如本文所使用之術語「實質上純的」意指對象物種為所存
在之主要物種(亦即，以莫耳計，其比組合物中之任何其他個別物種更充
足)，且較佳地，經實質上純化之溶離份為其中對象物種(例如醣蛋白，包
括抗體或受體)包含所存在之所有巨分子物種之至少約50% (以莫耳計)的
組合物。一般而言，實質上純的組合物將包含超過約80%、更佳超過約
85%、90%、95%及99%組合物中所存在之所有巨分子物種。最佳地，對
象物種經純化達到基本均勻性(無法藉由習知偵測方法在組合物中偵測到
污染物種)，其中組合物基本上由單一巨分子物種組成。在某些實施例
中，實質上純的材料為至少50%純(亦即，不含污染物)、更佳至少90%

純、更佳至少95%純、又更佳至少98%純且最佳至少99%純。

【0242】 本發明之多肽或抗體「片段」或「部分」可藉由截短，例如藉由自多肽之N端及/或C端移除一或多個胺基酸來製造。可以此方式自N端及/或C端移除一、2、3、4、5、至多10、至多20、至多30、至多40個或更多個胺基酸。片段亦可藉由一或多個內部缺失生成。

【0243】 如本文所使用之術語「核酸序列」及「核苷酸序列」可互換地指由單體核苷酸構成或包含單體核苷酸之任何分子。核酸可為寡核苷酸或多核苷酸。核苷酸序列可為DNA或RNA（例如基因體DNA、cDNA、反義DNA、mRNA、tRNA、rRNA等）。核苷酸序列可為經化學修飾的或為人工的。核苷酸序列包括肽核酸(PNA)、N-味啉基及鎖核酸(LNA)以及二醇核酸(GNA)及異赤絲藻糖核酸(TNA)。此等序列中之各者與天然存在之DNA或RNA之區別在於分子骨幹變化。此外，可使用硫代磷酸酯核苷酸。其他去氧核苷酸類似物包括可用於本發明之核苷酸序列中之甲基磷酸酯、胺基磷酸酯、二硫代磷酸酯、N3'-P5'-胺基磷酸酯以及寡核糖核苷酸硫代磷酸酯及其2'-O-烯丙基類似物及2'-O-甲基核糖核苷酸甲基磷酸酯。

【0244】 如此處所使用之術語「核酸構築體」係指由使用重組DNA技術產生之非天然存在之核酸分子(例如重組核酸)。核酸構築體為已經修飾以含有核酸序列之區段之單股或雙股核酸分子，該等區段以在自然界中不存在之方式組合及排列。核酸構築體可為「載體」(例如質體)，亦即，經設計以將外源產生之DNA遞送至宿主細胞中之核酸分子。

【0245】 如本文所使用之術語「可操作地連接」係指呈功能關係之多核苷酸(或多肽)元件之連接。當將核酸與另一核酸序列置於功能關係中時，該核酸係可操作地連接的。舉例而言，若啟動子或其他轉錄調節序列

(例如強化子)影響編碼序列之轉錄，則其可操作地連接至該編碼序列。在一些實施例中，可操作地連接意指所連接之核酸序列為連續的。在一些實施例中，可操作地連接不意指核酸序列為連續地連接的，而介入序列係在彼等所連接之核酸序列之間。

【0246】 如本文所使用之術語「多核苷酸」(在本文中亦稱為「核酸分子」)係指由磷酸二酯鍵連接之核苷酸序列。在本文中多核苷酸係在自5'至3'方向之方向上呈現。本發明之多核苷酸可為去氧核糖核酸(DNA)分子或核糖核酸(RNA)分子，且係指諸如雙股分子、單股分子、小或短髮夾RNA (shRNA)、微小RNA、小或短干擾RNA (siRNA)、反式剪接RNA、反義RNA之核酸之所有形式。在多核苷酸為DNA分子之情況下，該分子可為基因、cDNA、反義分子或前述分子中之任一者之片段。核苷酸鹼基在本文中藉由單字母碼指示：腺嘌呤(A)、鳥嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)、肌苷(I)及尿嘧啶(U)。本發明之多核苷酸可使用熟習此項技術者所熟知之標準技術來製備。

【0247】 如本文所使用之術語由多核苷酸(核酸序列或核苷酸序列)編碼之「多肽」、「蛋白質」及「肽」係指如同天然存在之蛋白質之全長天然序列以及功能子序列、經修飾形式或序列變異體，只要子序列、經修飾形式或變異體保留天然全長蛋白之一定程度之功能即可。在本發明之方法及用途中，該等由多核苷酸序列編碼之多肽、蛋白質及肽可但不必需與內源蛋白相同，該內源蛋白為缺陷性的或其表現不足或在經基因療法治療之個體中缺乏。

【0248】 如本文所使用之術語「預防(prevent/prevention)」係指延緩特定疾病、病症或病況(例如AD)之至少一種徵象及/或症狀(例如重度搔

癢)發作及/或降低其頻率及/或嚴重程度。在一些實施例中，在群體基礎上評估預防以使得若在易患疾病、病症或病況之群體中觀測到疾病、病症或病況之一或多種症狀之發展、頻率及/或強度統計學上顯著地降低，則藥劑視為「預防」特定疾病、病症或病況。當疾病、病症或病況之發作已延緩預定時段時，預防可視為完成。

【0249】 如本文所使用之術語「重組」係指載體、多核苷酸、多肽或細胞為選殖、限制或接合步驟(例如與包含於其中之多核苷酸或多肽相關)及/或產生不同於在自然界中存在之產物之構築體之其他程序的各種組合的產物。

【0250】 如本文所使用之術語「治療(treat/treatment)」)意謂投與部分或完全減輕、緩解、緩和、抑制特定疾病、病症及/或病況(例如AD)之一或多種症狀、特點及病因、延遲其發作、降低其嚴重程度及/或減少其發生之療法。出於本發明之目的，有益或所需臨床結果包括但不限於以下中之一或多者：濕疹面積及嚴重程度指數(EASI)改善、搔癢數值評級量表(NRS)改進、受影響體表面積(BSA)減小、患者定向濕疹量測(POEM)改進、皮膚病生活品質指數(DLQI)改善、研究者整體評估(IGA)改進、醫師整體評估(PGA)改進、六區域六徵象異位性皮膚炎(SASSAD)改善、異位性皮膚炎評分(SCORAD)改善、視覺類比量表(VAS)改進、皮膚炎分數(其可例如但不限於經計算為以下分數中之兩者或更多者之總和：紅斑、癢痕形成/乾燥、水腫及皮膚糜爛)減小、總血清IgE含量減少、抗原特異性IgE力價降低及對異位性皮膚炎相關基因標籤之抑制減少。在一些實施例中，有益或所需臨床結果包括疾病所致之損傷程度降低、疾病持續時間縮短及/或與疾病相關之症狀之數目減少、程度降低或持續時間縮短。在

一些實施例中，該術語包括投與本發明之化合物或藥劑以預防或延緩疾病之症狀、併發症或生物化學指標發作，從而減輕症狀或阻止或抑制疾病、病況或病症之進一步發展。治療可為疾病顯現後之症狀之預防性(以預防或延緩疾病發作、或預防其臨床或亞臨床症狀顯現)或治療性抑制或減輕。在一些實施例中，該術語不包括預防性投與(亦即，該術語不包括預防或延緩疾病發作、或預防其臨床或亞臨床症狀表現)。在一些實施例中，疾病、病況或病症為AD。

抗體

【0251】 「抗體」或「Ab」為能夠經由位於免疫球蛋白分子之可變區中之至少一個抗原辨識位點來識別且結合至諸如醣類、多核苷酸、脂質、多肽等之特異性目標或抗原(Ag)的免疫球蛋白分子。如本文所使用之術語「抗體」可涵蓋任何類型之抗體，包括但不限於單株抗體、多株抗體、保留特異性結合至給定抗原(例如CD1a)之能力之完整抗體之抗原結合片段(或部分)及包含抗原辨識位點之免疫球蛋白分子之任何其他經修飾組態。

【0252】 抗體包括諸如IgG、IgA或IgM (或其子類)之任何類別之抗體，且該抗體無需為任何特定類別。視其重鏈(HC)之恆定區之抗體胺基酸序列而定，免疫球蛋白可經分配為不同類別。存在五種主要類別之免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且此等免疫球蛋白中之若干者可進一步分成例如IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁及IgA₂之子類(同型)。在一些實施例中，本發明之抗CD1a抗體為IgG1抗體。對應於不同類別之免疫球蛋白之重鏈恆定區分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。不同類別之免疫球蛋白之次單元結構及三維組態為熟知的。

【0253】 抗體可衍生自包括但不限於人類、猴、豬、馬、兔、狗、貓、小鼠、大鼠(例如史泊格多利大鼠(Sprague Dawley rat))等之任何哺乳動物或諸如鳥類(例如雞)、魚類(例如鯊魚)及駱駝(例如駱馬)之其他動物。

【0254】 術語「抗原」係指用於對免疫活性脊椎動物進行免疫接種以產生辨識抗原之抗體或篩檢表現庫(例如噬菌體、酵母或核糖體展示庫以及其他庫)的分子實體。在本文中，抗原經較廣泛地稱呼且一般意欲包括由抗體特異性辨識之目標分子，因此包括用於產生抗體之免疫接種法或選擇抗體之篩檢庫中的該分子之片段或模擬物。因此，對於本發明之結合至CD1a、來自哺乳動物物種(例如人類、猴(包括食蟹獼猴)、狗及兔)之全長CD1a，包括其單體及多聚體，諸如二聚體、三聚體等；CD1a之經截短及其他變異體(例如胞外域)以及可溶性CD1a及細胞表面表現之CD1a的抗體，CD1a在本文中稱為抗原。

【0255】 抗體之「抗原結合片段」係指保留特異性結合至抗原(較佳以實質上相同之結合親和力)之能力之全長抗體之一或多個片段。已顯示，抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段執行。術語抗體之「抗原結合片段」內涵蓋之結合片段的實例包括(i) Fab片段，亦即由VL、VH、CL及CH1域組成之單價片段；(ii) F(ab')₂片段，亦即包含兩個由鉸鏈區處之雙硫橋鍵連接之Fab片段之二價片段；(iii)由VH及CH1域組成之Fd片段；(iv)由抗體之單一臂之VL及VH域組成之Fv片段，(v) dAb片段(Ward等人, Nature 1989; 341:544-546)，其由VH域組成；及(vi)經分離互補決定區(CDR)、雙硫鍵連接之Fv (dsFv)及抗遺傳型(抗Id)抗體及胞內抗體。此外，儘管Fv片段之兩個域VL及VH係由獨立基因編碼，但其可使用重組

方法，藉由使得其能夠以單一蛋白鏈形式製造之合成連接子來接合，其中VL及VH區配對以形成單價分子(已知為單鏈Fv (scFv))；參見例如Bird等人，*Science* 1988; 242:423-426及Huston等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988 85:5879-5883。亦涵蓋諸如雙功能抗體之單鏈抗體之其他形式。該等單鏈抗體亦意欲涵蓋於術語抗體之「抗原結合片段」內。雙功能抗體為二價雙特異性抗體，其中VH及VL域於單一多肽鏈上、但使用過短而不允許同一鏈上之兩個域之間進行配對之連接子進行表現，由此使該等域與另一鏈之互補域配對且產生兩個抗原結合位點(參見例如Holliger等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90:6444-6448；Poljak等人，*Structure* 1994; 2:1121-1123)。

【0256】 抗體「可變域」係指單獨或呈組合形式之抗體輕鏈(VL)之可變區或抗體重鏈(VH)之可變區。如此項技術中已知，重鏈及輕鏈之可變區各自由藉由三個「互補決定區」(CDR)連接之四個構架區(FR)組成，且促進抗體之抗原結合位點形成。若需要本發明可變區之變異體，特別地在CDR區外部(亦即在構架區中)之胺基酸殘基中具有取代，則適當的胺基酸取代、較佳保守性胺基酸取代可藉由將本發明可變區與其他抗體之可變區進行比較來識別，該等其他抗體之可變區含有處於與本發明可變區相同之典型類別中之CDR1及CDR2序列(Chothia及Lesk, *J. Mol. Biol.* 1987; 196(4): 901-917)。

【0257】 可變域中之殘基通常係根據Kabat編號，Kabat提供用於抗體彙編之重鏈可變域或輕鏈可變域之編號系統。參見Kabat等人，1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD。使用此編號系

統，實際線性胺基酸序列可含有對應於可變域之FR或CDR之縮短或向其中之插入之較少或額外胺基酸。舉例而言，重鏈可變域可包括在H2之殘基52之後的單一胺基酸插入片段(根據Kabat之殘基52a)及在重鏈FR殘基82之後的插入殘基(例如根據Kabat之殘基82a、82b及82c)。對於給定抗體，殘基之Kabat編號可藉由在抗體序列之同源區處與「標準」Kabat編號序列比對來確定。用於分配Kabat編號之各種演算法為可獲得的。舉例而言，在2.3.3版Abysis (www.abysis.org)中實施之演算法可用於將Kabat編號分配至可變區CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H2及CDR-H3，且AbM定義可隨後用於CDR-H1。

【0258】 在某些實施例中，CDR之確定性描繪及包含抗體之結合位點之殘基之識別係藉由解析抗體之結構及/或解析抗體-配位體複合物之結構來實現。在某些實施例中，此可藉由諸如X射線結晶學之熟習此項技術者已知之各種技術中之任一者來實現。在某些實施例中，可採用各種分析方法來識別或估計CDR區。該等方法之實例包括但不限於Kabat定義、Chothia定義、AbM定義、接觸定義及構形定義。

【0259】 「互補決定區」(CDR)可根據Kabat定義、Chothia定義、Kabat與Chothia兩者之累加定義、AbM定義、接觸定義、North定義及/或構形定義或此項技術中熟知之任何CDR確定方法來加以識別。參見例如Kabat等人, 1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版(高變區); Chothia等人, *Nature* 1989; 342:877-883 (結構性環結構)。特定抗體中構成CDR之胺基酸殘基之一致性可使用此項技術中熟知之方法來測定。CDR之AbM定義係Kabat與Chothia之間的綜合考慮且使用Oxford Molecular AbM抗體模型化軟體(Accelrys®)。

【0260】 CDR之「接觸」定義係基於MacCallum等人, J. Mol. Biol. 1996; 262:732-745中所闡述之所觀測到之抗原接觸。CDR之「構形」定義係基於對抗原結合作出焓貢獻之殘基(參見例如Makabe等人, J. Biol. Chem., 2008; 283:1156-1166)。North已使用CDR定義之不同較佳集合來識別典型CDR構形(North等人, J. Mol. Biol. 2011; 406: 228-256)。在本文中稱為CDR之「構形定義」之另一方法中, CDR之位置可經識別為對抗原結合作出焓貢獻之殘基(Makabe等人, J. Biol. Chem. 2008, 283:1156-1166)。再其他CDR邊界定義可不嚴格遵循以上方法中之一者, 但仍將與Kabat CDR之至少一部分重疊, 但其可鑒於以下預測或實驗發現而縮短或延長: 特定殘基或殘基組或甚至全部CDR不顯著地影響抗原結合。如本文所使用之CDR可指由此項技術中已知之任何方法定義之CDR, 該方法包括方法組合。本文所使用之方法可利用根據此等方法中之任一者定義之CDR。對於含有超過一個CDR之任何給定實施例, CDR (或抗體之其他殘基)可根據Kabat、Chothia、North、延伸、AbM、接觸及/或構形定義中之任一者定義。

【0261】 如本文關於抗體或由此特異性結合之抗原所使用之「接觸殘基」係指存在於包含至少一個重原子(亦即, 非氫)之抗體/抗原上之胺基酸殘基, 該至少一個重原子係在存在於同源抗體/抗原上之胺基酸殘基之重原子之4 Å或更低(例如3.8 Å)內。

【0262】 「構架」(FR)殘基為除了CDR殘基之外的抗體可變域殘基。VH或VL域構架包含四個構架子區FR1、FR2、FR3及FR4, 該等構架子區穿插有呈以下結構之CDR: FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4。

【0263】 如此項技術中已知，抗體之「恆定區」係指單獨或呈組合形式之抗體輕鏈之恆定區或抗體重鏈之恆定區。

【0264】 如本文中可互換地使用之術語「Ig Fc區」、「Fc區」、「Fc域」及「Fc」係指與藉由Ig分子之木瓜酶(papain)消化獲得之可結晶片段相關之免疫球蛋白(Ig)分子之一部分。如本文所使用，該等術語係關於排除第一恆定區免疫球蛋白域之抗體之恆定區且進一步關於彼恆定區之部分。因此，Fc係指IgA、IgD及IgG之最後兩個恆定區免疫球蛋白域以及IgE及IgM之最後三個恆定區免疫球蛋白域以及此等域之可撓性鉸鏈N端或其部分。對於IgA及IgM，Fc可包括J鏈。

【0265】 在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段包含Fc域。Fc域可衍生自IgA (例如IgA₁或IgA₂)、IgD、IgE、IgM或IgG (例如IgG₁、IgG₂、IgG₃或IgG₄)。在一些實施例中，抗CD抗體為IgG抗體。在一些實施例中，抗CD1a抗體(例如Ab571或Ab673)為IgG₁抗體。

【0266】 對於IgG，Fc包含免疫球蛋白域C γ 2及C γ 3 (C伽瑪2及C伽瑪3)及C γ 1 (C伽瑪1)與C γ 2 (C伽瑪2)之間的鉸鏈。儘管Fc區之邊界可變化，但人類IgG重鏈Fc區通常經界定以包含位於其羧基端之殘基C226或P230，其中編號係根據Edelman等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1969; 63(1):78-85及如描述於Kabat等人, 1991中之EU指數。通常而言，Fc域包含人類IgG1恆定域之約胺基酸殘基236至約447。例示性人類野生型IgG1 Fc域胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 86中(包括視情況選用之末端離胺酸(K)殘基及效應突變)。Fc多肽可指此獨立區，或在抗體或其抗原結合片段或Fc融合蛋白之情況下的此區。

【0267】 重鏈恆定域包含Fc區且進一步包含CH1域及鉸鏈以及IgG

重鏈之CH2及CH3 (及視情況選用之IgA及IgE之CH4)域。

【0268】如本文所使用之「Fc受體」或「FcR」描述結合至抗體之Fc區的受體。在一些實施例中，Fc γ R為天然人類FcR。在一些實施例中，FcR為結合IgG抗體之FcR (γ 受體)且包括Fc γ RI、Fc γ RII及Fc γ RIII子類之受體，包括彼等受體之等位基因變異體及交替剪接形式。Fc γ RII受體包括具有不同之處主要在於其胞質域之類似胺基酸序列的Fc γ RIIA (「活化受體」)及Fc γ RIIB (「抑制受體」)。活化受體Fc γ RIIA在其胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化模體(ITAM)。抑制受體Fc γ RIIB在其胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制模體(ITIM) (參見例如Daeron, *Annu. Rev. Immunol.* 1997; 15:203-234)。FcR綜述於例如Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 1991; 9:457-92; Capel等人, *Immunomethods* 1994; 4:25-34; 及de Haas等人, *J. Lab. Clin. Med.* 1995; 126:330-41中。其他FcR包括待在未来識別之FcR，在本文中由術語「FcR」涵蓋。

【0269】術語「Fc受體」或「FcR」亦包括負責將母體IgG轉移至胎兒(Guyer等人, *J. Immunol.* 1976; 117:587及Kim等人, *J. Immunol.* 1994; 24:249)及調節免疫球蛋白之內穩定的新生兒受體FcRn。量測與FcRn之結合之方法為已知的(參見例如Ghetie及Ward., *Immunol. Today* 1997; 18(12):592-598; Ghetie等人, *Nature Biotechnology*, 1997; 15(7):637-640; Hinton等人, *J. Biol. Chem.* 2004; 279(8):6213-6216; WO 2004/92219)。

【0270】在一些實施例中，在抗CD1a抗體包含重鏈多肽(例如人類IgG1重鏈包含末端離胺酸)上之C端離胺酸(K)胺基酸殘基之情況下，熟習此項技術者應理解離胺酸殘基可經修剪，從而產生具有缺乏C端離胺酸殘

基之重鏈之抗體。另外，抗體重鏈可使用不編碼離胺酸之核酸產生。因此，在一些實施例中，抗CD1a抗體包含其中不存在以其他方式呈現之末端離胺酸之重鏈。因此，本發明包括包含以下之組合物：具有缺乏C端離胺酸殘基之重鏈之抗CD1a抗體。在一些實施例中，本發明包括包含以下之組合物：具有具備C端離胺酸殘基之重鏈之抗CD1a抗體及具有缺乏C端離胺酸殘基之重鏈之抗CD1a抗體。在一些實施例中，本發明包括包含以下之組合物：缺乏C端離胺酸殘基之抗CD1a抗體。

【0271】 「Fc融合」蛋白為其中一或多種多肽可操作地連接至Fc多肽之蛋白質。Fc融合將免疫球蛋白之Fc區與融合配偶體組合。

【0272】 「天然序列Fc區」包含與在自然界中存在之Fc區之胺基酸序列一致之胺基酸序列。「變異Fc區」包含因至少一種胺基酸修飾而與天然序列Fc區之胺基酸序列不同的胺基酸序列。在一些實施例中，變異Fc區保留天然序列Fc區之至少一種效應功能。在一些實施例中，變異Fc區不保留天然序列Fc區之任何效應功能。較佳地，與天然序列Fc區或親本多肽之Fc區相比，變異Fc區具有至少一個胺基酸取代，例如約一個至約十個胺基酸取代；且較佳地，在天然序列Fc區或親本多肽之Fc區中具有約一個至約五個胺基酸取代。在本文中，變異Fc區較佳與天然序列Fc區及/或親本多肽之Fc區具有至少約80%序列一致性，且最佳與其具有至少約90%序列一致性、更佳與其具有至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%序列一致性。

【0273】 「抗原決定基」係指抗體所特異性結合之抗原區域或抗原區，例如包含與抗體相互作用之殘基之區域或區，如藉由此項技術中熟知之任何方法，例如藉由習知免疫分析或如本發明之實例4中所描述來確

定。此項技術中存在已知用於對蛋白質上之抗原決定基位置進行定位及表徵之許多方法，包括解析抗體-抗原複合物之晶體結構、競爭分析、基因片段表現分析及基於合成肽之分析，如例如 Harlow 及 Lane, *Using Antibodies, a Laboratory Manual* 之第 11 章，Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1999 中所描述。在另一實例中，抗原決定基定位可用於確定抗 CD1a 抗體所結合之序列。抗原決定基定位可購自例如 Pepscan Systems (Edelhertweg 15, 8219 PH Lelystad, The Netherlands) 之各種來源。可替代地，在探索過程期間，抗體之生成及表徵可說明關於所需抗原決定基之資訊。根據此資訊，隨後，可競爭性篩檢結合至相同抗原決定基之抗體係可能的。達成此之方法為進行競爭及交叉競爭研究以尋找彼此競爭或交叉競爭結合至 CD1a 之抗體，例如競爭結合至該抗原之抗體。

【0274】 另外，抗 CD1a 抗體所結合之抗原決定基可在系統篩檢中藉由使用衍生自 CD1a 之重疊肽(例如人類 CD1a 序列)及測定抗體結合來確定。根據基因片段表現分析，可將編碼 CD1a 之開放閱讀框架隨機或藉由特異性基因建構來片段化，且測定 CD1a 之經表現片段對待測試之抗體之反應性。基因片段可例如藉由 PCR 產生，且接著在放射性胺基酸存在之情況下活體外轉錄且轉譯成蛋白質。隨後，藉由免疫沈澱及凝膠電泳測定抗體與放射性標記 CD1a 片段之結合。

【0275】 某些抗原決定基亦可藉由使用展示於噬菌體粒子(噬菌體庫)或酵母(酵母展示)表面上之隨機肽序列之大型庫來識別。可替代地，可在簡單的結合分析中測試重疊肽片段之確定庫與測試抗體之結合。在另一實例中，可執行抗原之突變誘發、域交換實驗及丙胺酸掃描突變誘發以

識別抗原決定基結合所需、足夠進行抗原決定基結合及/或抗原決定基結合必需的殘基。

【0276】 用於抗原與抗體之間的相互作用之抗原決定基在其最詳細之位準下可藉由定義存在於抗原-抗體相互作用中之原子接觸之空間座標以及關於原子接觸對結合熱力學之相對貢獻的資訊來定義。抗原決定基在不太詳細之位準下可藉由定義抗原與抗體之間的原子接觸之空間座標來表徵。抗原決定基在更加不太詳細之位準下可如由特定準則所定義藉由其所包含之胺基酸殘基來表徵，例如藉由抗體與抗原中之原子(例如重原子，亦即非氫原子)之間的距離來表徵。抗原決定基在更加不太詳細之位準下可經由功能，例如藉由與其他抗體之競爭結合來表徵。抗原決定基亦可更一般地定義為包含胺基酸殘基，對於該等胺基酸殘基，經另一胺基酸取代將更改抗體與抗原之間的相互作用之特徵(例如使用丙胺酸掃描)。

【0277】 根據視所使用之抗原決定基定位方法而定，獲得在不同詳細位準下之抗原決定基之描述及定義的事實，由此可對在不同詳細位準下用於同一抗原上之不同抗體之抗原決定基類似地進行比較。

【0278】 若在例如由X射線結晶學、核磁共振(NMR)光譜法、氫/氘交換質譜法(H/D-MS)測定之胺基酸位準下描述之抗原決定基含有相同集合之胺基酸殘基，則稱該等抗原決定基為相同的。若抗原決定基共用至少一個胺基酸，則稱該等抗原決定基為重疊的。若抗原決定基不共用胺基酸殘基，則稱該等抗原決定基為獨立(獨特)的。

【0279】 可用於表徵抗CD1a抗體之又另一方法為使用利用已知結合至相同抗原之其他抗體進行之競爭分析(例如，如本發明之實例12中所描述)來判定抗CD1a抗體是否與其他抗體結合至相同抗原決定基。競爭分

析為熟習此項技術者所熟知。若對應抗體之結合為相互排他的，亦即一種抗體之結合排除另一抗體之同時或連續結合，則稱特徵在於競爭結合之抗原決定基為重疊的。若抗原能夠同時容納兩種對應抗體之結合，則稱抗原決定基為獨立(獨特)的。

【0280】 抗原決定基可為線性的或構形的。在線性抗原決定基中，蛋白質與相互作用分子(諸如抗體)之間的所有相互作用點沿著蛋白質之一級胺基酸序列以線性方式存在。「非線性抗原決定基」或「構形抗原決定基」包含在抗原決定基特異性抗體所結合之抗原蛋白內之非連續多肽(或胺基酸)。

【0281】 抗體之結合親和力可表示為 K_D 值，該 K_D 值係指特定抗原-抗體相互作用之解離速率。 K_D 為亦稱為「off速率(k_{off})」之解離速率與締合速率或「on速率(k_{on})」之比。因此， K_D 等於 k_{off} / k_{on} 且表示為莫耳濃度(M)，且 K_D 愈小，結合親和力愈強。抗體之 K_D 值可使用此項技術中沿用已久之方法來測定。一種用於量測 K_D 之例示性方法為通常使用諸如BIACORE®系統之生物感測器系統之表面電漿子共振(SPR)。BIAcore動力學分析包含分析抗原與在晶片表面上具有固定分子(例如包含抗原決定基結合域之分子)之晶片的結合及解離。另一用於測定抗體之 K_D 之方法係藉由使用通常使用OCTET技術(Octet QKe系統，ForteBio)之生物層干涉術(Bio-Layer Interferometry)。可替代地或另外，亦可使用可獲自Sapidyne Instruments (Boise, ID)之KinExA (動力學排除分析)分析。

【0282】 「優先結合」或「特異性結合」(在本文中可互換使用)至抗原決定基之抗體為此項技術中充分理解之術語，且用於測定該特異性或優先結合之方法亦為此項技術中熟知的。若分子(例如蛋白質、核酸、抗

體及其類似物)與特定細胞或物質之反應或締合比其與替代性細胞或物質之反應或締合更頻繁、更快速、持續時間更長及/或親和力更大，則稱該分子展現「特異性結合」或「優先結合」。若抗體與目標之結合比其與其他物質之結合親和力、親合力更大、更容易及/或持續時間更長，則該抗體「特異性結合」或「優先結合」至目標。舉例而言，特異性或優先結合至CD1a抗原決定基之抗體為結合特定CD1a抗原決定基之抗體，該結合比該抗體與其他CD1a抗原決定基或包括CD1b及/或CD1c抗原決定基之非CD1a抗原決定基之結合親和力、親合力更大、更容易及/或持續時間更長。因此，在指定分析條件下，規定結合部分(例如抗體或其抗原結合片段、或受體或其配位體結合片段)優先結合至特定目標分子且不大量結合至測試樣本中存在之其他組分。一般而言但不一定，提及結合意謂優先結合。

【0283】 各種分析格式可用於選擇特異性結合所關注之分子之抗體或肽。舉例而言，固相ELISA免疫分析(包括競爭結合ELIA)、AlphaLISA®免疫分析(Perkin-Elmer)、免疫沈澱、BIAcore™ (GE Healthcare, Piscataway, NJ)、螢光活化細胞分選(FACS)、Octet™ (Forté Bio公司, Menlo Park, CA)及西方墨點分析為可用於識別與抗原或受體特異性反應之抗體或其與同源配位體或結合配偶體特異性結合之配位體結合片段的許多分析之一。通常而言，特異性或選擇性反應將為背景信號或雜訊之至少兩倍，且更通常為背景之超過10倍、背景之超過50倍、背景之超過1000倍或更多倍。當平衡解離常數(K_D)為 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 或 $\leq 100 \text{ pM}$ 時，稱抗體「特異性結合」抗原。在一些實施例中，抗CD1a抗體以 $< 250 \text{ pM}$ (例如 $181.38 \pm 11.92 \text{ pM}$)之 K_D 結合CD1a

(例如人類CD1a)。在一些實施例中，抗CD1a抗體以 < 100 pM (例如60.35 +/- 11.04 pM)之 K_D 結合CD1a (例如食蟹獼猴CD1a)。

【0284】 在一些實施例中，抗CD1a抗體以選自由約250 pM、245 pM、240 pM、235 pM、230 pM、225 pM、220 pM、215 pM、210 pM、205 pM、200 pM、195 pM、190 pM、185 pM、180 pM、175 pM、170 pM、165 pM、160 pM、155 pM、150 pM、140 pM、130 pM、120 pM、110 pM及100 pM組成之群之 K_D 結合人類CD1a。在一些實施例中，抗CD1a抗體以選自由約3.87 nM、0.62 nM、0.77 nM、0.53 nM、0.28 nM、0.27 nM、0.17 nM及0.1 nM組成之群之 K_D 結合人類CD1a。

【0285】 如本文關於抗體所使用之術語「競爭」意指第一抗體或其抗原結合片段與抗原之結合減少後續同一抗原與第二抗體或其抗原結合片段之結合。在第一抗體存在之情況下第二抗體與抗原之結合亦可偵測地減少之替代方案可能但不必如此。亦即，第一抗體可抑制第二抗體與抗原之結合，而第二抗體不抑制第一抗體與其各別抗原決定基之結合。然而，在各抗體無論在相同、較大或較小之程度上可偵測地抑制另一抗體與其同源抗原決定基或配位體之結合之情況下，稱該等抗體與彼此「交叉競爭」結合其各別抗原決定基。本發明涵蓋競爭及交叉競爭抗體。無論該競爭或交叉競爭發生之機制(例如位阻、構形變化或與共同抗原決定基或其片段之結合)如何，熟習此項技術者將基於本文所提供之教示內容瞭解到，該等競爭及/或交叉競爭抗體涵蓋於且可適用於本文所揭示之方法中。

【0286】 標準競爭分析可用於判定兩種抗體是否與彼此競爭。一種針對抗體競爭之合適分析涉及使用Biacore技術，該技術可使用表面電漿

子共振(SPR)技術，通常使用生物感測器系統(諸如BIACORE系統)來量測相互作用程度。舉例而言，SPR可用於活體外競爭性結合抑制分析中以測定一種抗體抑制第二抗體之結合的能力。用於量測抗體競爭之另一分析使用基於ELISA之方法。

【0287】此外，基於抗體競爭之抗體「分組(bin^g)」之高通量方法描述於國際專利申請案第WO2003/48731號中。若一種抗體(或片段)減少另一抗體(或片段)與CD1a之結合，則存在競爭。舉例而言，可使用依序結合競爭分析，其中不同抗體係依序添加。可添加第一抗體以達到接近飽和之結合。接著，添加第二抗體。若第二抗體與CD1a之結合未偵測到，或與在第一抗體不存在之情況下之並行分析(值可設定為100%)相比顯著地減少(例如減少至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%或至少約90%)，則兩種抗體視為與彼此競爭。

【0288】術語「互補位」之定義係藉由逆轉視角而衍生自以上「抗原決定基」之定義。因此，術語「互補位」係指特異性結合抗原之抗體上之區域或區，亦即當「接觸」定義於本文別處時，與抗原(CD1a或其片段)接觸之抗體上之胺基酸殘基。給定抗體/抗原對之互補位可藉由常規方法來識別。舉例而言，可將抗體及目標分子組合且可使抗體/抗原複合物結晶。複合物之晶體結構可經測定且用於識別抗體與其目標之間的相互作用之特異性位點。

【0289】在一些實施例中，抗體為「變異抗體」。變異抗體可包含來自本文且特定言之在表9中所揭示之特異性序列及片段之1、2、3、4、5、至多10、至多20、至多30種或更多種胺基酸取代及/或缺失及/或插

入。「缺失」變異體可包含缺失個別胺基酸；缺失小組胺基酸，諸如1、2、3、4或5個胺基酸；或缺失較大胺基酸區，諸如缺失特異性胺基酸域或其他特點。「插入」變異體可包含插入個別胺基酸；插入小組胺基酸，諸如1、2、3、4或5個胺基酸；或插入較大胺基酸區，諸如插入特異性胺基酸域或其他特點。「取代」變異體較佳涉及用一或多個胺基酸置換相同數目個胺基酸及進行保守性胺基酸取代。舉例而言，胺基酸可經例如另一鹼性胺基酸、另一酸性胺基酸、另一中性胺基酸、另一帶電胺基酸、另一親水性胺基酸、另一疏水性胺基酸、另一極性胺基酸、另一芳族胺基酸或另一脂族胺基酸之具有類似特性之替代胺基酸取代。

【0290】 取代變異體將抗體分子中之至少一個胺基酸殘基移除且將不同殘基插入其位置。最受到關注之用於取代型突變誘發之位點包括高變區，但亦涵蓋構架更改。保守性取代示於表16中。若該等取代引起生物活性變化，則可引入下文所示之命名為「例示性取代」或如下文關於胺基酸類別所進一步描述之更多實質性改變，且篩檢產物。

表16胺基酸及取代

原始殘基	保守性取代	例示性取代
丙胺酸Ala (A)	Val	Val ; Leu ; Ile
精胺酸Arg (R)	Lys	Lys ; Gln ; Asn
天冬醯胺酸Asn (N)	Gln	Gln ; His ; Asp ; Lys ; Arg
天冬胺酸Asp (D)	Glu	Glu ; Asn
半胱胺酸Cys (C)	Ser	Ser ; Ala
麩醯胺酸Gln (Q)	Asn	Asn ; Glu
麩胺酸Glu (E)	Asp	Asp ; Gln
甘胺酸Gly (G)	Ala	Ala
組胺酸His (H)	Arg	Asn ; Gln ; Lys ; Arg
異白胺酸Ile (I)	Leu	Leu ; Val ; Met ; Ala ; Phe ; 正白胺酸
白胺酸Leu (L)	Ile	正白胺酸 ; Ile ; Val ; Met ; Ala ; Phe
離胺酸Lys (K)	Arg	Arg ; Gln ; Asn

原始殘基	保守性取代	例示性取代
甲硫胺酸Met (M)	Leu	Leu ; Phe ; Ile
苯丙胺酸Phe (F)	Tyr	Leu ; Val ; Ile ; Ala ; Tyr
脯胺酸Pro (P)	Ala	Ala
絲胺酸Ser (S)	Thr	Thr
蘇胺酸Thr (T)	Ser	Ser
色胺酸Trp (W)	Tyr	Tyr ; Phe
酪胺酸Tyr (Y)	Phe	Trp ; Phe ; Thr ; Ser
纈胺酸Val (V)	Leu	Ile ; Leu ; Met ; Phe ; Ala ; 正白胺酸

【0291】 抗體生物特性之實質性修改係藉由選擇取代來實現，該等取代之顯著不同之處在於其對維持以下之影響：(a)取代區域中多肽骨幹之例如呈 β 摺疊或螺旋狀構形之結構；(b)目標位點處之分子之電荷或疏水性；或(c)側鏈之體積。基於常見側鏈特性將天然存在之殘基分組為：

非極性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

極性，無電荷：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

酸性(帶負電)：Asp、Glu；

鹼性(帶正電)：Lys、Arg；

影響鏈定向之殘基：Gly、Pro；及

芳族：Trp、Tyr、Phe、His。

【0292】 藉由將此等類別之一者中之一成員更換成另一類別來進行非保守性取代。

【0293】 例如可進行之一種類型之取代為將抗體中可具有化學反應性之一或多個半胱胺酸變成諸如但不限於丙胺酸或絲胺酸之另一殘基。舉例而言，可存在非典型半胱胺酸之取代。取代可在抗體可變域之CDR或構架區中或在恆定區中進行。在一些實施例中，半胱胺酸為典型的。不參與維持抗體之適當構形之任何半胱胺酸殘基一般亦可經絲胺酸取代，以提高分子之氧化穩定性且防止異常交聯。反之，尤其在抗體為諸如Fv片段之抗

體片段之情況下，可將半胱胺酸鍵添加至抗體中以提高抗體穩定性。

【0294】 在稱為「生殖系化」之過程中，VH及VL序列中之某些胺基酸可經突變以匹配在生殖系VH及VL序列中天然存在之胺基酸。特定言之，VH及VL序列中之構架區之胺基酸序列可經突變以匹配生殖系序列，從而降低投與抗體時之免疫原性風險。如本文所使用之術語「生殖系」係指抗體基因及基因區段在其經由生殖細胞自父代傳遞至後代時的核苷酸序列及胺基酸序列。此生殖系序列與編碼抗體之核苷酸序列之區別在於成熟B細胞，在B細胞成熟過程期間，該等成熟B細胞已因重組及超突變事件而更改。「利用」特定生殖系之抗體具有與該生殖系核苷酸序列或與其所指定之胺基酸序列最緊密比對之核苷酸或胺基酸序列。與生殖系序列相比，該等抗體頻繁突變。人類VH及VL基因之生殖系DNA序列為此項技術中已知的(參見例如「Vbase」人類生殖系序列資料庫；亦參見Kabat, E. A., 等人, 1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, 美國衛生與人群服務部(U.S. Department of Health and Human Services), NIH出版物第91-3242號；Tomlinson等人, *J. Mol. Biol.* 1992; 227:776-798；及Cox等人, *Eur. J. Immunol.* 1994; 24:827-836)。

針對CD1a之抗體

【0295】 在一些實施例中，本發明提供結合至分化簇1a (CD1a)之抗體及其抗原結合片段。此蛋白質為跨膜醣蛋白之CD1家族成員，該等跨膜醣蛋白與主要組織相容複合體(MHC)蛋白在結構上相關且與 β -2-微球蛋白形成異二聚體。CD1蛋白介導自身或微生物來源之主要脂質及醣脂抗原向T細胞之呈現。人類基因體含有組織於染色體1上之簇中之五種CD1家族基因。認為CD1家族成員之不同之處在於其細胞定位及針對特定脂質配

位體之特異性。由CD1a基因編碼之蛋白質定位至質膜且使早期內吞系統之囊泡再循環。

【0296】 如本文所使用之術語「CD1a」包括人類CD1a之變異體、異型體、同源物、異種同源物及同種同源物。在一些實施例中，本文所揭示之抗體或其抗原結合片段與諸如食蟹獼猴CD1a之來自除人類以外之物種之CD1a以及不同形式之CD1a交叉反應。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段可對人類CD1a具有完全特異性且可不展現物種交叉反應性(例如不結合猴CD1a)或其他類型之交叉反應性(例如不結合CD1b、CD1c及/或CD1d)。除非上下文另外指定，否則如本文所使用之術語CD1a係指天然存在之人類CD1a。因此，「CD1a抗體或其抗原結合片段」、「抗CD1a抗體或其抗原結合片段」或其他類似名稱意謂特異性及/或優先與CD1a、其異型體、片段或衍生物締合、結合或反應的任何抗體或其抗原結合片段(如本文所定義)。如由UniProtKB/Swiss-Prot寄存編號P06126 (胺基酸17-327)表示之人類CD1a之全長成熟形式在本文中作為SEQ ID NO: 1提供。

【0297】 CD1醣蛋白可主要分為三個不同之處在於其脂質錨定之群組：第1組CD1分子，其包括CD1a、CD1b及CD1c且於專門用於抗原呈現之細胞上表現；第2組CD1分子，其包括在廣泛多種之細胞中表現之CD1d；及第3組CD1，其包括CD1e (Zajonc DM, Wilson IA (2007). 「Architecture of CD1 proteins」. *Curr. Top. Microbiol. Immunol. Current Topics in Microbiology and Immunology*. **314**: 27-50；Sköld M, Behar SM (2005). 「The role of group 1 and group 2 CD1-restricted T cells in microbial immunity」. *Microbes Infect.* **7** (3): 544-51)。第1組CD1分子主要向介導大範圍微生物脂質抗原之適應性免疫之株系上不同之

T細胞呈現脂質抗原。相比之下，CD1d (第2組)分子向自然殺手T (NKT)細胞呈現脂質抗原，該等NKT細胞之子集，亦即不變NKT (*i*NKT)細胞，表現不變T細胞受體(TCR) α 鏈，在抗原辨識之後迅速全體響應且為先天性免疫之強效效應子。

【0298】 CD1蛋白包含具有三個與 β_2 -微球蛋白(β_2m)非共價締合之胞外域之重鏈。與I類MHC分子類似，CD1重鏈由形成抗原結合區之 $\alpha 1$ 及 $\alpha 2$ 域組成，該等域含於位於 β 摺疊片上之兩個反平行 α -螺旋狀結構內。 $\alpha 1$ 及 $\alpha 2$ 抗原結合區連接至免疫球蛋白樣 $\alpha 3$ 域，該免疫球蛋白樣 $\alpha 3$ 域藉由跨膜區段、接著為短胞質尾區連接至膜。第1組CD1異型體具有結構上不同之抗原結合槽，該等抗原結合槽允許其結合極不同的脂質類別。

【0299】 CD1a分子高度表現於皮膚駐留樹突狀細胞或蘭格漢氏細胞上(Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bieber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol* (1996) **106**(3):446-53)。CD1b最高度表現於遷移淋巴樹突狀細胞及骨髓源性樹突狀細胞之子集上(Olivier M, Foret B, Le Vern Y, Kerboeuf D, Guilloteau LA. Plasticity of migrating CD1b+ and CD1b- lymph dendritic cells in the promotion of Th1, Th2 and Th17 in response to *Salmonella* and helminth secretions. *PLoS One* (2013) **8**(11):e79537)。在穩態病況下CD1c為於單核球源性DC、B細胞及蘭格漢氏細胞上存在之經最廣泛表現之第1組CD1分子(Sugita M, van Der Wel N, Rogers RA, Peters PJ, Brenner MB. CD1c molecules broadly survey the endocytic system. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2000)

97(15):8445-50 ; Milne P, Bigley V, Gunawan M, Haniffa M, Collin M. CD1c+ blood dendritic cells have Langerhans cell potential. *Blood* (2015) **125**(3):470-3) 。 CD1e為不於APC表面上表現之唯一CD1異型體 (Angenieux C, Salamero J, Fricker D, Cazenave JP, Goud B, Hanau D, 等人 Characterization of CD1e, a third type of CD1 molecule expressed in dendritic cells. *J Biol Chem* (2000) **275**(48):37757-64) 。

【0300】 本發明之抗體及其抗原結合片段較佳結合至CD1a但不結合或以較低親和力結合至其他CD1分子(例如CD1b、CD1c、CD13及/或CD1e)。在一些實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段特異性結合CD1a且更佳特異性結合人類及/或食蟹獼猴CD1a。本發明亦提供包含該等抗體及其抗原結合片段之組合物以及該等抗體之用途，該等用途包括治療性用途及醫藥用途。

【0301】 本發明之抗體及其抗原結合片段具有特異性結合CD1a且抑制CD1a與諸如但不限於BK6之T細胞受體之結合及T細胞受體後續活化的潛能。在不希望受任何特定理論束縛之情況下，近期使用人類CD1a基因轉殖小鼠之工作已表明，CD1a可為諸如接觸性皮膚炎、牛皮癬及AD之發炎性皮膚病之關鍵驅動因子(Kim JH, Yongqing T, Kim J, 等人 CD1a Langerhans cells controls inflammatory skin disease. *Nat Immunol* 2016; **17**(10):1159-66) 。假設結合CD1a且抑制後續T細胞活化之抗體及其抗原結合片段減輕與諸如AD、接觸性皮膚炎及牛皮癬之疾病相關之皮膚發炎。

【0302】 因此，在一些實施例中，提供特異性結合至CD1a之經分離抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，CD1a為人類、食蟹獼猴、

狗及/或兔CD1a。在一些實施例中，提供結合CD1a上之抗原決定基之抗體或其抗原結合片段。抗原決定基包含根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu82及/或His170。在一些實施例中，抗原決定基進一步包含根據SEQ ID NO: 1之編號之Ile92及/或Arg93。在一些實施例中，抗原決定基包含以下殘基中之至少一或多者：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu82、His170、Arg93、Glu78、Lys81、Thr85、Ile89、Arg93、Asp173及Asn177。在一些實施例中，抗原決定基包含以下殘基中之至少一或多者：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu82、His170、Arg93、Glu78、Lys81、Thr85、Ile89、Arg93、Asp173、Asn177、Leu86、Asn146、Asn168、Ile174、His176、Asp181及Arg185。在一些實施例中，抗原決定基包含以下殘基中之至少一或多者：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Glu79、Lys81、Glu82、Leu83、Glu84、Thr85、Leu86、Arg88、Ile89、Ile92、Arg93、Asn146、Gln167、Asn168、Gln169、His170、Asp173、Ile174、His176、Asn177、Leu178、Ser180、Asp181、Thr182及Arg185。在一些實施例中，抗原決定基不包含根據SEQ ID NO: 1之編號之Asn146及/或Asn168。

【0303】 「中和」或「阻斷」抗體係指結合至CD1a之抗體，其(i)干擾、限制或抑制CD1a或CD1a片段與諸如BK6之T細胞受體之間的相互作用；及/或(ii)引起CD1a之至少一種生物功能之減弱或抑制。用於確定藉由本發明之抗體進行之中和之分析描述於本文別處且為此項技術中熟知的。

【0304】 CD1a之「生物功能」或「生物活性」意在包括(a) CD1a與T細胞受體之結合；(b)針對T細胞之CD1a介導之脂質呈現及T細胞後續

活化；(c) CD1a依賴性CD69表現；(d) CD1a依賴性IL-2生產；(e) CD1a依賴性血清IgE含量增加；(f) CD1a依賴性抗原特異性IgE抗體增加；(g) CD1a依賴性異位性皮膚炎相關基因(例如但不限於TSLP、FLG、IL-33、CCL-26、IL-23p40、CCL-20及/或CCL-20)表現量增加。

【0305】 因此，本發明包括中和或阻斷抗體或其抗原結合片段。亦即，實施例包括經分離抗體或其抗原結合片段，其(i)特異性結合CD1a且干擾、限制或抑制CD1a或CD1a片段與諸如BK6之T細胞受體之間的相互作用；及/或(ii)引起諸如但不限於以下之CD1a之至少一種生物功能之減弱或抑制：(a) CD1a與T細胞受體之結合；(b)針對T細胞之CD1a介導之脂質呈現及T細胞後續活化；(c) CD1a依賴性CD69表現；(d) CD1a依賴性IL-2生產；(e) CD1a依賴性血清IgE含量增加；(f) CD1a依賴性抗原特異性IgE抗體增加；(g) CD1a依賴性異位性皮膚炎相關基因(例如但不限於TSLP、FLG、IL-33、CCL-26、IL-23p40、CCL-20及/或CCL-20)表現量增加。

【0306】 CD1a之生物活性可在活體外T細胞活化分析中使用CD1a或CD1a表現細胞及T細胞受體(例如表現T細胞受體等位基因BK6之Jurkat 76細胞)來評估。CD1a之結合亦可在此項技術中已知及在本發明之實例部分中闡述之生理學流程分析中使用可溶性蛋白質或經細胞表面表現之蛋白質來評估。中和抗體防止CD1a結合之能力亦可藉由在遞增濃度之抗CD1a抗體或其抗原結合片段不存在或存在之情況下將表現CD1a(例如人類、食蟹獼猴)之細胞與經細胞表面表現之T細胞受體(例如在表現BK6之J76細胞上)一起培育來評估。

【0307】 本發明之抗CD1a抗體可涵蓋單株抗體、多株抗體、抗體

片段(例如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、Fc等)、嵌合抗體、雙特異性抗體、異結合抗體、單鏈(ScFv)、其突變體、包含抗體片段(例如域抗體)之融合蛋白、人類化抗體及包含具有所需特異性之抗原辨識位點之免疫球蛋白分子之任何其他經修飾組態，該組態包括抗體之醣化變異體、抗體之胺基酸序列變異體及經共價修飾之抗體。抗體可為鼠類、大鼠、人類或任何其他來源(包括嵌合或人類化抗體)。在一些實施例中，抗CD1a抗體為單株抗體。在一些實施例中，抗CD1a抗體為人類或人類化抗體。在一些實施例中，抗CD1a抗體為嵌合抗體。

【0308】 在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段包含以下或由以下組成：CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CH1、CH2、CH1-CH2鉸鏈、CH3、CL、VH、VL、VH FW4及/或VL FW4或其任何組合，包括但不限於表14及表15中針對此等區闡述之序列中之任一者。

【0309】 在一些實施例中，本發明包括如表15中所描述之嵌合及人類化抗CD1a抗體。一般而言，除非特定指示，否則本發明之抗CD1a抗體可包括一或多個CDR之任何組合。在一些實施例中，本發明之抗CD1a抗體可包括如表15中所闡述之一或多個VH及/或VL序列之任何組合及表14中藉由SEQ ID NO:定義之特定抗體。抗CD1a VH及VL之CDR係使用Kabat定義以延伸H1來加以定義。對於CDR-H1，最末殘基包括H36位置之前的任何插入片段(亦即H35a、H35b、H35c等)。CDR定義如下：CDR-H1 (H26至H35c)、CDR-H2 (H50至H65)、CDR-H3 (H95至H102)、CDR-L1 (L24至L34)、CDR-L2 (L50至L56)及CDR-L3 (L89至L87)(亦參見表4及表5)。

【0310】 在一些實施例中，本發明包括包含重鏈互補決定區-3 (CDR-H3)之抗CD1a抗體或其抗原結合片段，其中CDR-H3包含選自由SEQ ID NO: 17、49及52組成之群之胺基酸序列。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段包含CDR-H3，其中CDR-H3包含SEQ ID NO: 17或49之胺基酸序列。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段包含CDR-H3，其中CDR-H3包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列。

【0311】 在一些實施例中，本發明包括抗CD1a抗體或其抗原結合片段，其包含(i)包含選自由SEQ ID NO: 15、30、40、62及66組成之群之胺基酸序列之重鏈互補決定區-1 (CDR-H1)；(ii)包含選自由SEQ ID NO: 16、31、41、48、59、63及76組成之群之胺基酸序列之CDR-H2；及/或(iii)包含選自由SEQ ID NO: 17、49及52組成之群之胺基酸序列之CDR-H3。

【0312】 在一些實施例中，本發明包括包含輕鏈互補決定區-1 (CDR-L1)之抗CD1a抗體或其抗原結合片段，該CDR-L1包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列，其中一或多個胺基酸可經不同胺基酸取代。在一些實施例中，SEQ ID NO: 8中之一或兩個胺基酸殘基經取代。一或多個胺基酸取代可涉及如本文所揭示之保守性或非保守性胺基酸取代。在一些實施例中，一或多個(例如一或兩個)胺基酸取代選自由以下組成之群：(i)位置7處之Ser (對應於根據Kabat之L30)經Tyr、Leu、Arg或Trp取代；及(ii)位置8處之Asn (對應於根據Kabat之L31)經Phe、Glu、Ile、Lys、Leu、Met、Gln、Arg、Trp或Tyr取代。

【0313】 在一些實施例中，本發明包括抗CD1a抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含選自由SEQ ID NO: 8及25組成之群之胺基酸序列

之輕鏈互補決定區-1 (CDR-L1)；(ii)包含選自由SEQ ID NO: 9、26、37、44及71組成之群之胺基酸序列之CDR-L2；及/或(iii)包含選自由SEQ ID NO: 10、27、34及45組成之群之胺基酸序列之CDR-L3。

【0314】 在一些實施例中，本發明包括抗CD1a抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含選自由SEQ ID NO: 15、30、40、62及66組成之群之胺基酸序列之CDR-H1；(ii)包含選自由SEQ ID NO: 16、31、41、48、59、63及76組成之群之胺基酸序列之CDR-H2；(iii)包含選自由SEQ ID NO: 17、49及52組成之群之胺基酸序列之CDR-H3；(iv)包含選自由SEQ ID NO: 8及25組成之群之胺基酸序列之CDR-L1；(v)包含選自由SEQ ID NO: 9、26、37、44及71組成之群之胺基酸序列之CDR-L2；及/或(vi)包含選自由SEQ ID NO: 10、27、34及45組成之群之胺基酸序列之CDR-L3。

【0315】 在一些實施例中，本發明包括抗CD1a抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含選自由SEQ ID NO: 15、30及40組成之群之胺基酸序列之CDR-H1；(ii)包含選自由SEQ ID NO: 16、41及63組成之群之胺基酸序列之CDR-H2；(iii)包含選自由SEQ ID NO: 17及49組成之群之胺基酸序列之CDR-H3；(iv)包含選自由SEQ ID NO: 8及25組成之群之胺基酸序列之CDR-L1；(v)包含選自由SEQ ID NO: 9及26組成之群之胺基酸序列之CDR-L2；及/或(vi)包含選自由SEQ ID NO: 10及27組成之群之胺基酸序列之CDR-L3。

【0316】 在一些實施例中，本發明包括抗CD1a抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之CDR-H1；(ii)包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之CDR-H2；(iii)包含SEQ ID NO: 17之胺

基酸序列之CDR-H3；(iv)包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之CDR-L1；(v)包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之CDR-L2；及(vi)包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之CDR-L3。

【0317】 在一些實施例中，本發明包括抗CD1a抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之CDR-H1；(ii)包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列之CDR-H2；(iii)包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之CDR-H3；(iv)包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之CDR-L1；(v)包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之CDR-L2；及(vi)包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之CDR-L3。

【0318】 在一些實施例中，本發明包括抗CD1a抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列之CDR-H1；(ii)包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列之CDR-H2；(iii)包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列之CDR-H3；(iv)包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之CDR-L1；(v)包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之CDR-L2；及(vi)包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之CDR-L3。

【0319】 在一些實施例中，本發明包括抗CD1a抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列之CDR-H1；(ii)包含SEQ ID NO: 97之胺基酸序列之CDR-H2；(iii)包含SEQ ID NO: 98之胺基酸序列之CDR-H3；(iv)包含SEQ ID NO: 99之胺基酸序列之CDR-L1；(v)包含SEQ ID NO: 100之胺基酸序列之CDR-L2；及/或(vi)包含SEQ ID NO: 101之胺基酸序列之CDR-L3。

【0320】 提及CDR-H1或SEQ ID NO: 15、30、40、62或66中之任一者之任何實施例可用SEQ ID NO: 96實施。經特定考慮，在一實施例

中，可排除SEQ ID NO:96中之任何替代胺基酸。提及CDR-H2或SEQ ID NO: 16、31、41、48、59、63或76中之任一者之任何實施例可用SEQ ID NO: 97實施。經特定考慮，在一實施例中，可排除SEQ ID NO:97中之任何替代胺基酸。提及CDR-H3或SEQ ID NO: 17、49或52中之任一者之任何實施例可用SEQ ID NO: 98實施。經特定考慮，在一實施例中，可排除SEQ ID NO:99中之任何替代胺基酸。提及CDR-L1或SEQ ID NO: 8或25中之任一者之任何實施例可用SEQ ID NO: 99實施。經特定考慮，在一實施例中，可排除SEQ ID NO:99中之任何替代胺基酸。提及CDR-L2或SEQ ID NO: 9、26、37、44或71中之任一者之任何實施例可用SEQ ID NO: 100實施。經特定考慮，在一實施例中，可排除SEQ ID NO:100中之任何替代胺基酸。提及CDR-L3或SEQ ID NO: 10、27、34或45中之任一者之任何實施例可用SEQ ID NO: 101實施。經特定考慮，在一實施例中，可排除SEQ ID NO:101中之任何替代胺基酸。該等實施例包括進一步包含CH1、CH1_CH2鉸鏈、CH2及/或CH3或體現於本文所描述之VH或VL區中之抗體或其抗原結合片段。

生殖系取代

【0321】 廣泛多種之接受體人類生殖系序列為可獲得的且用於使在人類中使用之非人類物種抗體「人類化」之方法為此項技術中熟知的且亦論述於本文別處。因此，熟習此項技術者應瞭解，來自小鼠、大鼠等之以上CDR序列可置於人類可變域胺基酸序列之情形下。藉此，一般使接受體人類生殖系序列發生變化以保存抗體結合及原始親本(亦即供體)抗體之其他所需特徵。CDR及構架區(FW)均可如下經工程改造。

【0322】 在某些實施例中，取代為人類生殖系取代，其中(供體)

CDR殘基經對應人類生殖系(接受體)殘基置換，以增加人類胺基酸含量且潛在地降低抗體之免疫原性，如例如美國專利申請公開案第2017/0073395號及Townsend等人，Proc. Nat. Acad. Sci. USA 2015; 112(50):15354-15359中所描述，該案及該文獻均以全文引用之方式併入本文中。

【0323】 抗體或其抗原結合片段可包含VH構架，該VH構架包含人類生殖系VH構架序列。在一些態樣中，可使用來自以下生殖系之VH構架：IGHV1-2*02、IGHV1-3*01、IGHV1-46*01、IGHV1-69*01、IGHV1-69*02、IGHV1-8*01、IGHV3-7*01、IGHV3-13*01、IGHV3-23*01、IGHV3-23*04、IGHV3-30*01、IGHV3-30*18、IGHV5-10-1*01、IGHV5-10-1*04或IGHV5-51*01(生殖系名稱係基於IMGT生殖系定義)。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段使用來自生殖系IGHV3-7*01之VH構架。

【0324】 較佳的人類生殖系輕鏈構架為衍生自VK或Vλ生殖系之構架。在一些態樣中，可使用來自以下生殖系之VL構架：IGKV1-12*01、IGKV1-13*02、IGKV1-33*01、IGKV1-39*01、IGKV1-5*01、IGKV3-11*01、IGKV3-15*01、IGKV3-20*01、IGKV3D-20*02及IGKV4-1*01(生殖系名稱係基於IMGT生殖系定義)。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段使用來自生殖系IGHV1-39*01之VL構架。

【0325】 可替代地或另外，構架序列可為諸如以下之構架的人類生殖系共同構架序列：人類Vλ1共同序列、VK1共同序列、VK2共同序列、VK3共同序列、VH3生殖系共同序列、VH1生殖系共同序列、VH5生殖系共同序列或VH4生殖系共同序列。人類生殖系構架序列可獲自諸如V-

base、IMGT、NCBI或Abysis之各種公共資料庫。

【0326】 抗CD1a抗體或其抗原結合片段可包含VL構架，該VL構架包含人類生殖系VL構架序列。VL構架可包含一或多個胺基酸取代、添加或缺失，同時仍保留與衍生該VL構架之生殖系的功能及結構類似性。在一些態樣中，VL構架與人類生殖系VL構架序列至少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%、至少99%或100%一致。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含VL構架，該VL構架相對於人類生殖系VL構架序列而言包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個胺基酸取代、添加或缺失。在一些實施例中，1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸取代、添加或缺失僅在構架區中。在一些實施例中，一致性百分比係基於與排除在本文中定義為CDR之彼等部分之VL域的類似性。

【0327】 經考慮，本發明之多肽之區或片段可具有相對於SEQ ID NO: 7-79、86及96-102中之任一者而言具有、具有至少或具有至多1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸取代、連續胺基酸添加或連續胺基酸缺失的胺基酸序列。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段包含以下或由以下組成：與SEQ ID NO: 7-79、86及96-102中之任一者至少或至多50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100% (或其中可導出之任何範圍)一致之胺基酸序列。此外，在一些實施例中，區或片段包

含有在SEQ ID NO: 7-79、86及96-102中之任一者中之位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、

289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、
301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、
313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、
325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、
337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、
349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、
361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、
373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、
385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、
397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、
409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、
421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、
433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、
445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、
457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、
469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、
481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、
493、494、495、496、497、498、499、500 (其中位置1係在SEQ ID
NO之N端)處起始之4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、
16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、
31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、
46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、
61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、

76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、
91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、
105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、
117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、
129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、
141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、
153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、
165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、
177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、
189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、
201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、
213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、
225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、
237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、
249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、
261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、
273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、
285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、
297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、
309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、
321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、
333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、
345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、

357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、
369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、
381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、
393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、
405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、
417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、
429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、
441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、
453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、
465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、
477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、
489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500個
或更多個連續胺基酸之胺基酸區。本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片
段可包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、
16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、
31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、
46、47、48、49或50個或更多個變異胺基酸或胺基酸取代。在一些實施
例中，變異體或胺基酸取代係在SEQ ID NO: 7-79、86及96-102中之任一
者中之位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、
16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、
31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、
46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、
61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、

76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、
91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、
105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、
117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、
129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、
141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、
153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、
165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、
177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、
189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、
201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、
213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、
225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、
237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、
249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、
261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、
273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、
285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、
297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、
309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、
321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、
333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、
345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、

357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、
369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、
381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、
393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、
405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、
417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、
429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、
441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、
453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、
465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、
477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、
489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499及/或500
(其中位置1係在SEQ ID NO之N端處)處，且抗CD1a抗體或其抗原結合片
段可與SEQ ID NO: 7-79、86及96-102中之任一者之至少或至多3、4、
5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、
21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、
36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、
51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、
66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、
81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、
96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、
109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、
121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、

133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、300、400、500、550、600個(或其中可導出之任何範圍)或更多個連續胺基酸至少60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致或同源。經特定考慮，SEQ ID NO: 7-79、86或96-102中之任一或多者可排除在本文所揭示之實施例之外。

【0328】 人類生殖系VL構架可為例如IGKV1-39*01之構架。人類生殖系VL構架可為例如IGKV1-33*01之構架。人類生殖系VL構架可為包括以下之人類共同序列中之任一者之構架：V λ 、V λ 1、V λ 3、VK、VK1、VK2或VK3。

【0329】 在一些實施例中，VL構架為IGK-39*01_IGKJ1*01。亦預測其他類似構架區遞送有利抗體，該等有利抗體包含SEQ ID NO: 8-10、

25-27、34、37、44、45、71之CDR；及由以下VL胺基酸序列規定之CDR：SEQ ID NO: 12、28、35、38、46、72及79，其可分別與IGKV1-12*01、IGKV1-13*02、IGKV1-33*01、IGKV1-39*01、IGKV1-5*01、IGKV3-11*01、IGKV3-15*01、IGKV3-20*01、IGKV3D-20*02及IGKV4-1*01中之任一者之構架區包含99%、97%、97%、96%、80%、76%、74%及66%一致性。在一些實施例中，一致性百分比係基於與排除在本文中定義為CDR之彼等部分之VL的類似性。

【0330】 抗CD1a抗體或其抗原結合片段可包含VH構架，該VH構架包含人類生殖系VH構架序列。VH構架可包含一或多個胺基酸取代、添加或缺失，同時仍保留與衍生該VH構架之生殖系的功能及結構類似性。在一些態樣中，VH構架與人類生殖系VH構架序列至少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%、至少99%或100%一致。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含VH構架，該VH構架相對於人類生殖系VH構架序列而言包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個胺基酸取代、添加或缺失。在一些實施例中，1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸取代、添加或缺失僅在構架區中。在一些實施例中，一致性百分比係基於與排除在本文中定義為CDR之彼等部分之VH域的類似性。

【0331】 人類生殖系VH構架可為例如IGHV3-7*01之構架。人類生殖系VH構架可為例如IGHV1-46*01之構架。人類生殖系VH構架可為例如IGHV1-69*01。人類生殖系VH構架可為人類VH生殖系共同序列之構架。人類生殖系VH構架可為包括以下之人類生殖系共同序列之構架：VH3、VH5、VH1或VH4。

【0332】 在一些實施例中，VH構架為IGHV3-7*01。亦預測其他類似構架區遞送有利抗體，該等有利抗體包含SEQ ID NO: 15-17、30、31、40、41、48、49、52、59、62、63、66、76之CDR；及由以下VH胺基酸序列中之任一者規定之CDR：SEQ ID NO: 22、32、42、50、53、55、57、60、64、67、69、74及77，其包括IGHV1-2*02、IGHV1-3*01、IGHV1-46*01、IGHV1-69*01、IGHV1-69*02、IGHV1-8*01、IGHV3-7*01、IGHV3-13*01、IGHV3-23*01、IGHV3-23*04、IGHV3-30*01、IGHV3-30*18、IGHV5-10-1*01、IGHV5-10-1*04或IGHV5-51*01，可分別與DP-54之FW區包含92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%一致性且包含共同結構特點中之一個或更少個胺基酸差異(Kabat編號)。在一些態樣中，一致性百分比係基於與排除在本文中定義為CDR之彼等部分之VH域的類似性。

【0333】 在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含選自由SEQ ID NO: 22、32、42、50、53、55、57、60、64、67、69、74及77組成之群之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)；及/或(ii)包含選自由SEQ ID NO: 12、28、35、38、46、72及79組成之群之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)。各種實施例亦涵蓋此等VL及VH序列之任何組合。

【0334】 在一些實施例中，(i) VH包含與SEQ ID NO: 22、32、42、50、53、55、57、60、64、67、69、74或77至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列；及/或(ii) VL包含與SEQ ID NO: 12、28、35、38、46、72或79至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少

99%或100%一致之胺基酸序列。各種實施例亦涵蓋此等VL及VH序列之任何組合。

【0335】 在一些實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段包含：
(i)包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列之VL；(ii)包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之VL；(iii)包含SEQ ID NO: 74之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之VL；(iv)包含與SEQ ID NO: 22至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之VH及包含與SEQ ID NO: 12至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之VL；(v)包含與SEQ ID NO: 55至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之VH及包含與SEQ ID NO: 28至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之VL；或(vi)包含與SEQ ID NO: 74至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之VH及包含與SEQ ID NO: 28至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之VL。

【0336】 在一些實施例中，本發明包括抗CD1a抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)如SEQ ID NO: 22中所闡述之CDR-H1、CDR-H2及

CDR-H3序列及如SEQ ID NO: 12中所闡述之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列；(ii)如SEQ ID NO: 55中所闡述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3序列及如SEQ ID NO: 28中所闡述之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列；或(iii)如SEQ ID NO: 74中所闡述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3序列及如SEQ ID NO: 28中所闡述之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列。

【0337】本發明之抗體或其抗原結合片段可包含人類 κ (V_{κ})或 λ (V_{λ})輕鏈恆定域。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含人類 V_{κ} 輕鏈恆定域。

【0338】在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段包含輕鏈且進一步包含 κ 恆定域，該輕鏈包含有包含SEQ ID NO: 12、28、35、38、46、72及79中之任一者之胺基酸序列之VL域。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段包含輕鏈且進一步包含 κ 恆定域，該輕鏈包含由SEQ ID NO: 28之胺基酸序列組成之VL域。

【0339】本發明之抗體或其抗原結合片段包含重鏈恆定域，其中抗體或其抗原結合片段。重鏈恆定域包含IgA (例如IgA₁或IgA₂)、IgD、IgE、IgM或IgG (例如IgG₁、IgG₂、IgG₃或IgG₄)。在一些實施例中，重鏈恆定域包含IgG。在一些實施例中，IgG選自由IgG₁、IgG₂、IgG₃及IgG₄組成之群。在一些實施例中，IgG為IgG₁。

【0340】在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段可包含重鏈，該重鏈包含有包含SEQ ID NO: 22、32、42、50、53、55、57、60、64、67、69、74及77中之任一者之胺基酸序列之VH域且進一步包含有包含SEQ ID NO: 86之胺基酸序列之IgG1恆定域。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段可包含重鏈，該重鏈包含有包含SEQ ID NO:

55之胺基酸序列之VH域且進一步包含有包含SEQ ID NO: 86之胺基酸序列之IgG1恆定域。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段可包含重鏈，該重鏈包含有包含SEQ ID NO: 74之胺基酸序列之VH域且進一步包含有包含SEQ ID NO: 86之胺基酸序列之IgG1恆定域。

【0341】 在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段之恆定區可經更改，例如經突變，以修改抗體之特性(例如以增加或減少以下中之一或多者：Fc受體結合、抗體醮化、半胱胺酸殘基數目、效應細胞功能及/或補體功能)。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段缺乏效應功能(亦即，為零效應的)。

【0342】 在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含Fc域。Fc域可包含IgG1重鏈CH₂域及IgG重鏈CH₃域。

【0343】 在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含選自由SEQ ID NO: 14、29、39、47、51、54、56、58、61、65、68、73及75組成之群之胺基酸序列之重鏈(HC)；及(ii)包含選自由SEQ ID NO: 7、24、33、36、43、70及78組成之群之胺基酸序列之輕鏈(LC)。

【0344】 在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含與SEQ ID NO: 14、29、39、47、51、54、56、58、61、65、68、73及75至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之HC；及(ii)包含與SEQ ID NO: 7、24、33、36、43、70及78至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列之LC。

【0345】 在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含

SEQ ID NO: 14之胺基酸序列或由其組成之HC及包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列或由其組成之LC；(ii)包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列或由其組成之HC及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列或由其組成之LC；(iii)包含SEQ ID NO: 73之胺基酸序列或由其組成之HC及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列或由其組成之LC；(iv)包含與SEQ ID NO: 14至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列或由其組成之HC及包含與SEQ ID NO: 7至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列或由其組成之LC；(v)包含與SEQ ID NO: 54至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列或由其組成之HC及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列或由其組成之LC；或(vi)包含與SEQ ID NO: 73至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列或由其組成之HC及包含與SEQ ID NO: 24至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致之胺基酸序列或由其組成之LC。

【0346】 在一些實施例中，本發明提供抗體或其抗原結合片段，其包含HC及LC，該HC包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列或由其組成，該LC包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，本發明提供抗體或其抗原結合片段，其包含HC及LC，該HC包含SEQ ID NO: 73之胺基酸序列或由其組成，該LC包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序

列或由其組成。

【0347】 在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含由在ATCC寄存且具有ATCC寄存編號PTA-126810之質體之插入片段編碼之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含由在ATCC寄存且具有ATCC寄存編號PTA-126811之質體之插入片段編碼之胺基酸序列。在一些實施例中，本發明提供抗體或其抗原結合片段，其包含由在ATCC寄存且具有ATCC寄存編號PTA-126810之質體中之插入片段編碼之胺基酸序列且包含由在ATCC寄存且具有ATCC寄存編號PTA-126811之質體中之插入片段編碼之胺基酸序列。

【0348】 在一些態樣中，抗體或抗原結合片段變異體包含全長重鏈(例如SEQ ID NO: 54或73之胺基酸序列之HC)及/或全長輕鏈(例如SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之LC)之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個保守性或非保守性取代及/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個添加及/或缺失。在另一態樣中，變異抗體與全長重鏈(例如SEQ ID NO: 54或73之胺基酸序列之HC)共有至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性，且其中該抗體或抗原結合片段特異性結合CD1a。在另一態樣中，變異抗體與全長輕鏈(例如SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之LC)共有至少65%、至少75%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性，且其中該抗體或抗原結合片段特異性結合CD1a。

【0349】 在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段為Fc融合蛋白、單功能抗體、最大抗體、雙功能抗體、scFab、scFv、肽體。

抗CD1a抗體特性

【0350】 在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段結合至至少一個、至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少11個、至少12個、至少13個、至少14個、至少15個、至少16個、至少17個、至少18個、至少19個、至少20個、至少21個、至少22個、至少23個、至少24個、至少25個或更多個人類CD1a胺基酸殘基。人類CD1a胺基酸殘基可選自由以下組成之群：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Glu79、Lys81、Glu82、Leu83、Glu84、Thr85、Leu86、Arg88、Ile89、Ile92、Arg93、Asn146、Gln167、Asn168、Gln169、His170、Asp173、Ile174、His176、Asn177、Leu178、Ser180、Asp181、Thr182及Arg185。

【0351】 在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段與以下人類CD1a胺基酸殘基中之至少一者相互作用：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Lys81、Thr85、Ile89、Arg93、Asp173及Asn177。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段與以下人類CD1a胺基酸殘基相互作用：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Lys81、Thr85、Ile89、Arg93、Asp173及Asn177。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段與以下人類CD1a胺基酸殘基相互作用：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Lys81、Thr85、Ile89、Arg93、Asp173及Asn177，其中(i) $> 80 \text{ \AA}^2$ 可及表面積(ASA)係藉由與CD1a之相互作用而埋入；及/或(ii) $> 90\%$ 呈自由態之ASA係藉由界面而埋入且 $> 30 \text{ \AA}^2$ ASA係藉由與CD1a之相互作用而埋入。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段與以下人類CD1a胺基酸殘基在 3.8 \AA 內經由鹽橋或經由氫鍵相互作用：根據SEQ

ID NO: 1之編號之Glu78、Lys81、Thr85、Ile89、Arg93、Asp173及Asn177。

【0352】 在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段與以下人類CD1a胺基酸殘基中之至少一者相互作用：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Lys81、Leu86、Glu82、Thr85、Ile89、Arg93、Asn146、Asn168、His170、Asp173、Ile174、His176、Asn177、Asp181及Arg185。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段與以下人類CD1a胺基酸殘基相互作用：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Lys81、Leu86、Glu82、Thr85、Ile89、Arg93、Asn146、Asn168、His170、Asp173、Ile174、His176、Asn177、Asp181及Arg185。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段與以下人類CD1a胺基酸殘基相互作用：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Lys81、Leu86、Glu82、Thr85、Ile89、Arg93、Asn146、Asn168、His170、Asp173、Ile174、His176、Asn177、Asp181及Arg185，其中(i) $> 40 \text{ \AA}^2$ 可及表面積(ASA)係藉由與CD1a之相互作用而埋入；及/或(ii) $> 50\%$ 呈自由態之ASA係藉由與CD1a之相互作用而埋入。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段與以下人類CD1a胺基酸殘基在 3.8 \AA 內經由鹽橋及/或經由氫鍵相互作用：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Lys81、Leu86、Glu82、Thr85、Ile89、Arg93、Asn146、Asn168、His170、Asp173、Ile174、His176、Asn177、Asp181及Arg185。

【0353】 在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段與以下人類CD1a胺基酸殘基中之至少一者相互作用：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Glu79、Lys81、Glu82、Leu83、Glu84、Thr85、Leu86、

Arg88、Ile89、Ile92、Arg93、Asn146、Gln167、Asn168、Gln169、His170、Asp173、Ile174、His176、Asn177、Leu178、Ser180、Asp181、Thr182及Arg185。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段與以下人類CD1a胺基酸殘基相互作用：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Glu79、Lys81、Glu82、Leu83、Glu84、Thr85、Leu86、Arg88、Ile89、Ile92、Arg93、Asn146、Gln167、Asn168、Gln169、His170、Asp173、Ile174、His176、Asn177、Leu178、Ser180、Asp181、Thr182及Arg185。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段與以下人類CD1a胺基酸殘基相互作用：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Glu79、Lys81、Glu82、Leu83、Glu84、Thr85、Leu86、Arg88、Ile89、Ile92、Arg93、Asn146、Gln167、Asn168、Gln169、His170、Asp173、Ile174、His176、Asn177、Leu178、Ser180、Asn181、Thr182及Arg185，其中(i) $> 20 \text{ \AA}^2$ 可及表面積(ASA)係藉由與CD1a之相互作用而埋入，且其相互地埋入CD1a抗原決定基之 $> 10 \text{ \AA}^2$ 可及表面積(ASA)。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段與以下人類CD1a胺基酸殘基在 3.8 \AA 內經由鹽橋、經由水介導之氫鍵及/或經由氫鍵相互作用：根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Glu79、Lys81、Glu82、Leu83、Glu84、Thr85、Leu86、Arg88、Ile89、Ile92、Arg93、Asn146、Gln167、Asn168、Gln169、His170、Asp173、Ile174、His176、Asn177、Leu178、Ser180、Asp181、Thr182及Arg185。

【0354】 在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段不與以下人類CD1a胺基酸殘基相互作用：根據SEQ ID NO: 1之編號之Asn146及

/或Asn168。

【0355】 在一些實施例中，本發明提供特異性結合至CD1a之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段選自由以下組成之群：Ab138、Ab491、Ab492、Ab504、Ab514、Ab555、Ab556、Ab559、Ab560、Ab571、Ab572、Ab579、Ab585、Ab599、Ab609、Ab610、Ab616、Ab623、Ab624、Ab656、Ab657、Ab660、Ab673、Ab681及Ab689 (例如如表14中所揭示)。

【0356】 在一些實施例中，本發明之抗CD1a抗體涵蓋與本文所描述之抗體或抗原結合片段競爭結合至人類CD1a及/或與本文所描述之抗體或抗原結合片段結合實質上相同之抗原決定基的抗體。在一些實施例中，本發明之抗CD1a抗體涵蓋與Ab138、Ab571及Ab673 (例如如表14中所揭示)競爭結合至人類CD1a及/或與Ab138、Ab571及Ab673結合實質上相同之抗原決定基的抗體。在一些實施例中，本發明之抗CD1a抗體涵蓋與Ab571 (例如表14中所揭示)競爭結合至人類CD1a及/或與Ab571結合相同之抗原決定基的抗體。

【0357】 在一些實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段以約或小於選自由以下組成之群之值之表示為 K_D 的結合親和力結合CD1a：500 nM、400 nM、300 nM、200 nM、175 nM、150 nM、125 nM、100 nM、90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM、5 nM、2 nM、1 nM、900 pM、800 pM、700 pM、600 pM、500 pM、400 pM、300 pM、200 pM、180 pM、160 pM、140 pM、120 pM、100 pM、80 pM、60 pM、40 pM、20 pM及10 pM。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段以以下或小於以下之 K_D 值結合

CD1a : 500 pM、400 pM、300 pM、200 pM、190 pM、180 pM、181 pM、170 pM、160 pM、150 pM、140 pM、130 pM、120 pM、110 pM、100 pM、90 pM、80 pM、70 pM、60 pM、50 pM、40 pM、30 pM、20 pM或10 pM。CD1a可為人類CD1a、cyno CD1a、狗CD1a及/或兔CD1a。

【0358】 在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段以約250 pM至約100 pM、約200 pM至約150 pM或約190 pM至約170 pM之 K_D 值結合人類CD1a。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段(例如Ab571)以約181.39 +/- 11.92 pM之 K_D 值結合人類CD1a。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段以約100 pM至約30 pM、約80 pM至約40 pM或約70 pM至約50 pM之 K_D 值結合食蟹獼猴CD1a。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段(例如Ab571)以約60.35 +/- 11.04 pM之 K_D 值結合食蟹獼猴CD1a。

【0359】 在一些實施例中，本發明提供經分離抗體或其抗原結合片段，其以約2-4 nM、約250 pM至約100 pM、約200 pM至約150 pM或約190 pM至約170 pM之 K_D 值結合人類CD1a，且其中該抗體或其抗原結合片段包含有包含選自由SEQ ID NO: 17及49組成之群之胺基酸序列之重鏈互補決定區-3 (CDR-H3)。在一些實施例中，本發明提供經分離抗體或其抗原結合片段，其以約250 pM至約150 pM之 K_D 值結合人類CD1a，且其中該抗體或其抗原結合片段包含有包含選自由SEQ ID NO: 17及49組成之群之胺基酸序列之重鏈互補決定區-3 (CDR-H3)。在一些實施例中，本發明提供經分離抗體或其抗原結合片段，其以約190 pM至約170 pM之 K_D 值結合人類CD1a，且其中該抗體或其抗原結合片段包含有包含SEQ ID NO:

17之胺基酸序列之重鏈互補決定區-3 (CDR-H3)。

【0360】 如本文所描述， K_D 值可藉由表面電漿子共振(SPR)，視情況使用Biacore T200或Biacore 8K儀器來量測。在一些實施例中， K_D 值係藉由生物層干涉術(BLI)，視情況使用ForteBio Octet儀器來量測。

【0361】 在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段與cyno或人類CD1b、cyno或人類CD1c及/或cyno、大鼠、小鼠或人類CD1d較弱地結合或不結合。

【0362】 在一些實施例中，如例如使用如實例1及實例9中所描述之T細胞活化分析所量測，抗CD1a抗體或其抗原結合片段以不超過約50 nM、40 nM、20 nM、10 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM或1 nM之 IC_{50} 值抑制CD1a依賴性分化簇69 (CD69)表現。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段以不超過約5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1.97 nM、1.9 nM、1.8 nM、1.7 nM、1.6 nM、1.5 nM、1.4 nM、1.3 nM、1.2 nM、1.1 nM、1 nM、0.9 nM、0.8 nM、0.7 nM、0.6 nM、0.5 nM、0.4 nM、0.3 nM、0.2 nM或0.1 nM之 IC_{50} 值抑制CD1a依賴性CD69表現。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段以不超過約2000 pM、1970 pM、1500 pM、1110 pM、1000 pM、500 pM、400 pM、300 pM、200 pM、100 pM、90 pM、80 pM、70 pM、60 pM、50 pM、40 pm、30 pM、20 pM、10 pM、9 pM、8 pM、7 pM、6 pM、5 pM、4 pM、3 pM、2 pM或1 pM之 IC_{50} 值抑制CD1a依賴性CD69表現。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段(例如Ab571)以約1.11 nM之 IC_{50} 值抑制CD1a依賴性CD69表現。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段(例如Ab673)以約0.3 nM之 IC_{50} 值抑制CD1a依賴性CD69表現。

在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段(例如Ab138)以約1.97 nM之IC₅₀值抑制CD1a依賴性CD69表現。

【0363】 在一些實施例中，如例如使用如實例1及實例9中所描述之T細胞活化分析所量測，抗CD1a抗體或其抗原結合片段以不超過5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1.9 nM、1.8 nM、1.7 nM、1.6 nM、1.5 nM、1.4 nM、1.3 nM、1.2 nM、1.1 nM、1 nM、0.9 nM、0.8 nM、0.7 nM、0.6 nM、0.5 nM、0.4 nM、0.3 nM、0.22 nM、0.2 nM、0.18 nM或0.1 nM之IC₅₀值抑制CD1a依賴性介白素-2 (IL-2)生產。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段以不超過約500 pM、400 pM、300 pM、220 pM、200 pM、100 pM、90 pM、80 pM、70 pM、60 pM、50 pM、40 pM、30 pM、20 pM、10 pM、9 pM、8 pM、7 pM、6 pM、5 pM、4 pM、3 pM、2 pM或1 pM之IC₅₀值抑制CD1a依賴性IL-2生產。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段以約0.18 nM之IC₅₀值抑制CD1a依賴性IL-2生產。

【0364】 如例如實例1中所描述，IC₅₀值可使用表現CD1a限制性T細胞受體BK6之Jurkat 76 (J76)細胞來測定。

免疫原性

【0365】 免疫原性為研發及利用包括抗體及Fc融合蛋白之蛋白質治療劑之主要障礙。包括但不限於蛋白質序列、投與途徑及頻率以及患者群體之若干因素可能會影響蛋白質免疫原性。儘管對諸如鼠類抗體之非人類蛋白質之免疫反應通常為最嚴重的，但甚至具有大部分或完全人類序列含量之治療劑可具有免疫原性。免疫原性為針對經感知為外源之物質之一系列複雜反應，且可包括產生中和及非中和抗體、形成免疫複合物、補體活

化、肥大細胞活化、發炎及全身性過敏反應。不合需要之免疫反應可能會藉由直接干擾抗原辨識、更改與效應分子之相互作用或擾亂治療劑之血清半衰期或組織分佈來降低抗體及Fc融合蛋白治療劑之功效。

【0366】 可使用諸如由Providence, R.I.之Epivax公司提供之市售服務分析蛋白質治療劑以預測潛在免疫原性抗原決定基之存在。亦可使用諸如IEDB共識法(IEDB Consensus method)之方法預測潛在免疫原性抗原決定基。在一些實施例中，電腦模擬演算法可預測結合至II類MHC分子之抗原決定基。用該等演算法分析多肽之資料集提供了經預測之抗原決定基。經預測之抗原決定基係用於製造肽，該等肽係藉由自動化肽合成或重組DNA技術之標準方法來製備。由Epivax提供之評分資訊可提供在群體中辨識經預測之抗原決定基之分佈廣泛程度的指示。分數愈低，經預測之免疫原性潛在性愈低。

【0367】 如本文所使用之「調控T細胞抗原決定基」為可潛在地活化天然調節性T細胞且減少不合需要之免疫反應之單株抗體構架區內之胺基酸序列。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段包含8、7、6、5、4、3、2、1或0個非生殖系T細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段具有低免疫原性風險，例如具有小於或等於-15、-20、-30、-35、-40、-45、-50、-55、-60、-65、-70、-75、-80、-85、-90、-95或-100之T-reg調整分數。在一些實施例中，如藉由調控T細胞抗原決定基(T-reg)調整分數所指示，該抗體或其抗原結合片段之經預測之免疫原性潛在性小於或等於約-35。在一些實施例中，如藉由調控T細胞抗原決定基(T-reg)調整分數所指示，該抗體或其抗原結合片段之經預測之免疫原性潛在性小於或等於約-52。在一些實施例中，如藉由調

控T細胞抗原決定基(T-reg)調整分數所指示，該抗體或其抗原結合片段之經預測之免疫原性潛在性小於或等於約-69。

【0368】 在一些實施例中，抗CD1a抗體(例如Ab138)之T-reg調整分數小於或等於約-35及8或小於8個非生殖系T細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗CD1a抗體(例如Ab138)之T-reg調整分數小於或等於約-35 (例如-37.94)及8或小於8個非生殖系T細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗CD1a抗體(例如Ab571)之T-reg調整分數小於或等於約-52 (例如-57.37)及3或小於3個非生殖系T細胞抗原決定基。在一些實施例中，抗CD1a抗體(例如Ab673)之T-reg調整分數小於或等於約-69 (例如-72.89)及1或小於1個非生殖系T細胞抗原決定基。

【0369】 在一些實施例中，如藉由例如AC-SINS分析、DNA結合分析及/或胰島素結合分析所量測，該抗體或其抗原結合片段處於低多反應性風險下。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段不誘導抗藥物抗體。

【0370】 在一些實施例中，用中和抗CD1a抗體或其抗原結合片段進行之治療改善了與諸如但不限於AD之發炎性疾病相關之一或多個參數。舉例而言，在一些實施例中，用中和抗CD1a抗體或其抗原結合片段進行之治療改善(例如減小)諸如但不限於以下之一或多個AD相關參數：濕疹面積及嚴重程度指數(EASI)、搔癢數值評級量表(NRS)、受影響體表面積(BSA)、患者定向濕疹量測(POEM)、皮膚病生活品質指數(DLQI)、研究者整體評估(IGA)、醫師整體評估(PGA)、六區域六徵象異位性皮膚炎(SASSAD)、異位性皮膚炎評分(SCORAD)、視覺類比量表(VAS)、皮膚炎分數(其可例如但不限於經計算為以下分數中之兩者或更多者之總

和：紅斑、癢痕形成/乾燥、水腫及皮膚糜爛)、總血清IgE含量、抗原特異性IgE力價及異位性皮膚炎相關基因標籤。用抗CD1a抗體或其抗原結合片段進行之治療可使此等參數中之一或多者與未經治療之患者之此等參數相比改善(例如減小) 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或100%。

【0371】 在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段使患有異位性皮膚炎之患者之皮膚炎分數與未經治療之患者之皮膚炎分數相比減小至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或100%。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段使患有異位性皮膚炎之患者之皮膚炎分數與未經治療之患者之皮膚炎分數相比減小70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或100%。

【0372】 在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段使人類CD1a基因轉殖家塵蟎(HDM)誘發之皮膚炎小鼠模型之皮膚炎分數與未經治療或經同型治療之對照之皮膚炎分數相比減小至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或100%。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段使人類CD1a基因轉殖家塵蟎(HDM)誘發之皮膚炎小鼠模型之皮膚炎分數與未經治療或經同型治療之對照之皮膚炎分數相比減小至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或100%。

【0373】 在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段使人類CD1a基因轉殖家塵蟎(HDM)誘發之皮膚炎小鼠模型之血清IgE含量與未經治療或經同型治療之對照之血清IgE含量相比減少至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或100%。在一

些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段使人類CD1a基因轉殖家塵蟎(HDM)誘發之皮膚炎小鼠模型之血清IgE含量與未經治療或經同型治療之對照之血清IgE含量相比減少至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或100%。

【0374】 在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段使人類CD1a基因轉殖家塵蟎HDM誘發之皮膚炎小鼠模型之HDM特異性IgE抗體力價與未經治療或經同型治療之對照之血清IgE含量相比降低至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或100%。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段使人類CD1a基因轉殖HDM誘發之皮膚炎小鼠模型之HDM特異性IgE抗體力價與未經治療或經同型治療之對照之HDM特異性IgE抗體力價相比降低至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或100%。

【0375】 在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段降低一或多種異位性皮膚炎相關基因表現量。異位性皮膚炎相關基因之實例包括但不限於胸腺基質淋巴細胞生成素(TSLP)、絲聚蛋白(FLG)、介白素-33(IL-33)、C-C模體趨化介素配位體26(CCL-26)、IL-23p40、C-X-C趨化介素配位體1(CXCL-1)及CCL-20。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段降低兩種或更多種、三種或更多種、四種或更多種、五種或更多種、六種或更多種或七種或更多種異位性皮膚炎相關基因表現量。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段使人類CD1a基因轉殖家塵蟎(HDM)誘發之皮膚炎小鼠模型之一或多種(例如兩種或更多種、三種或更多種、四種或更多種、五種或更多種、六種或更多種、七種或更多種)異位性皮膚炎相關基因表現量與未經治療或經同型治療之對照之異位性皮

膚炎相關基因表現量相比降低至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或100%。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段使人類CD1a基因轉殖家塵蟎(HDM)誘發之皮膚炎小鼠模型之一或多種(例如兩種或更多種、三種或更多種、四種或更多種、五種或更多種、六種或更多種、七種或更多種)異位性皮膚炎相關基因表現量與未經治療或經同型治療之對照之異位性皮膚炎相關基因表現量相比降低至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或100%。

編碼抗CD1a抗體之核酸

【0376】 本發明亦提供編碼本發明之抗體中之任一者之多核苷酸，該等抗體包括本文所描述之抗體部分及經修飾抗體。本發明亦提供製造本文所描述之多核苷酸中之任一者之方法。可藉由此項技術中已知之程序製造多核苷酸及表現蛋白質。

【0377】 所需抗體或其抗原結合片段及編碼該抗體或其抗原結合片段之核酸的序列可使用標準定序技術來測定。可將編碼所需抗體或其抗原結合片段之核酸分子插入各種載體(諸如選殖載體及表現載體)中以用於重組生產及表徵。可將編碼重鏈或具有重鏈之抗原結合片段之核酸分子及編碼輕鏈或具有輕鏈之抗原結合片段之核酸分子選殖至相同載體或不同載體中。

【0378】 在一些實施例中，本發明提供編碼以下抗CD1a抗體及其抗原結合片段中之任一者之胺基酸序列的多核苷酸：Ab138、Ab491、Ab492、Ab504、Ab514、Ab555、Ab556、Ab559、Ab560、Ab571、Ab572、Ab579、Ab585、Ab599、Ab609、Ab610、Ab616、Ab623、Ab624、Ab656、Ab657、Ab660、Ab673、Ab681及Ab689(例如如表14

中所揭示)。在一個實施例中，存在編碼以下抗CD1a抗體及其抗原結合片段中之任一者之胺基酸序列的多核苷酸：Ab138、Ab571及Ab673。在一些實施例中，本發明包括編碼Ab571之胺基酸序列的多核苷酸。

【0379】 在一些實施例中，本發明提供編碼一或多種包含選自由以下組成之群之胺基酸序列之抗CD1a抗體HC多肽的多核苷酸：SEQ ID NO: 14、29、39、47、51、54、56、58、61、65、68、73及75。在一些實施例中，本發明提供編碼包含SEQ ID NO: 54或SEQ ID NO: 73之胺基酸序列或由其組成之抗CD1a抗體HC多肽的多核苷酸。

【0380】 在一些實施例中，本發明提供編碼一或多種包含選自由以下組成之群之胺基酸序列之抗CD1a抗體LC多肽的多核苷酸：SEQ ID NO: 7、24、33、36、43、70及78。在一些實施例中，本發明提供編碼包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列或由其組成之抗CD1a抗體LC多肽的多核苷酸。

【0381】 在一些實施例中，本發明提供編碼一或多種包含選自由以下組成之群之胺基酸序列之抗CD1a抗體VH域多肽的多核苷酸：SEQ ID NO: 22、32、42、50、53、55、57、60、64、67、69、74及77。在一些實施例中，本發明提供編碼包含SEQ ID NO: 55或SEQ ID NO: 74之胺基酸序列或由其組成之抗CD1a抗體VH域多肽的多核苷酸。

【0382】 在一些實施例中，本發明提供編碼一或多種包含選自由以下組成之群之胺基酸序列之抗CD1a抗體VL域多肽的多核苷酸：SEQ ID NO: 12、28、35、38、46、72及79。在一些實施例中，本發明提供編碼包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列或由其組成之抗CD1a抗體VL域多肽的多核苷酸。

【0383】 在一些實施例中，本發明提供編碼特異性結合人類CD1a之抗體或其抗原結合片段之經分離核酸分子，其中該核酸分子包含選自由以下組成之群之一或多個核酸序列：(i) SEQ ID NO: 80之核酸序列；(ii) SEQ ID NO: 81之核酸序列；(iii) SEQ ID NO: 82之核酸序列；(iv) SEQ ID NO: 83之核酸序列；(v) SEQ ID NO: 84之核酸序列；(vi) SEQ ID NO: 85之核酸序列；(vii)以ATCC寄存編號PTA-126810作為Ab571-VH寄存之載體之插入片段之核酸序列及以ATCC寄存編號PTA-126811作為Ab571-VL寄存之載體之插入片段之核酸序列。

【0384】 在一些實施例中，本發明提供包含以下或由以下組成之經分離核酸分子：SEQ ID NO: 80之核酸序列、SEQ ID NO: 81之核酸序列或兩者。

【0385】 在一些實施例中，本發明提供包含以下或由以下組成之經分離核酸分子：SEQ ID NO: 82之核酸序列、SEQ ID NO: 83之核酸序列或兩者。

【0386】 在一些實施例中，本發明提供編碼特異性結合人類CD1a之抗體或其抗原結合片段之經分離核酸分子，其中該核酸分子包含經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126810之質體之插入片段的核酸序列。

【0387】 在一些實施例中，本發明提供編碼特異性結合人類CD1a之抗體或其抗原結合片段之經分離核酸分子，其中該核酸分子包含經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126811之質體之插入片段的核酸序列。

【0388】 在一些實施例中，本發明提供編碼特異性結合人類CD1a之抗體或其抗原結合片段之經分離核酸分子，其中該核酸包含經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126810之質體之插入片段的核酸序列及經ATCC寄

存且具有寄存編號PTA-126811之質體之插入片段的核酸序列。

【0389】 在一些實施例中，本發明提供經分離核酸分子，其包含經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126810之質體之插入片段的核酸序列。在一些實施例中，本發明提供經分離核酸分子，其包含經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126811之質體之插入片段的核酸序列。在一些實施例中，本發明提供經分離核酸分子，其包含經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126810之質體之插入片段的核酸序列及經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126811之質體之插入片段的核酸序列。

【0390】 在一些實施例中，本發明提供包含由編碼Ab571之VH域的經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126810之質體之DNA插入片段編碼之胺基酸序列的多肽。本發明進一步提供包含由編碼Ab571之VL域的經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126811之質體之插入片段編碼之胺基酸序列的多肽。

【0391】 在一些實施例中，本發明亦提供多核苷酸，其包含編碼Ab571之HCDR-1、HCDR-2及HCDR-3的經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126810之質體之插入片段的核酸序列及編碼Ab571之LCDR-1、LCDR-2及LCDR-3的經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126811之質體之插入片段的核酸序列。

【0392】 在一些實施例中，本發明亦提供多核苷酸，其包含編碼Ab571之VH域的經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126810之質體之插入片段的核酸序列及編碼Ab571之VL域的經ATCC寄存且具有寄存編號PTA-126811之質體之插入片段的核酸序列。

【0393】 在一些實施例中，本發明提供編碼特異性結合人類CD1a

之抗體或其抗原結合片段之VH的經分離核酸分子，其包含與SEQ ID NO: 80或SEQ ID NO: 84之核酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之核酸。

【0394】 在一些實施例中，本發明提供編碼特異性結合人類CD1a之抗體或其抗原結合片段之VL的經分離核酸分子，其包含與SEQ ID NO: 81之核酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之核酸。

【0395】 在一些實施例中，本發明提供編碼特異性結合人類CD1a之抗體或其抗原結合片段之HC的經分離核酸分子，其包含與SEQ ID NO: 82或SEQ ID NO: 85之核酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之核酸。

【0396】 在一些實施例中，本發明提供編碼特異性結合人類CD1a之抗體或其抗原結合片段之LC的經分離核酸分子，其包含與SEQ ID NO: 83之核酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之核酸。

【0397】 在一些實施例中，本發明提供編碼抗CD1a抗體之多核苷酸及其變異體，其中該等變異多核苷酸與表14中所揭示之核酸序列中之任一者共有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少87%、至少89%、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%核酸序列一致性。此等量不意圖為限制性的，且所敘述百分比之間的增量經特定地設想為本發明之一部分。

【0398】 在一個實施例中，VH及VL域或其抗原結合片段或全長HC

或LC由獨立多核苷酸編碼。可替代地，VH及VL或其抗原結合片段或HC及LC由單一多核苷酸編碼。

【0399】 本發明亦涵蓋與任何該等序列互補之多核苷酸。多核苷酸可為單股的(編碼或反義)或雙股的，且可為DNA (基因體、cDNA或合成)或RNA分子。RNA分子包括：HnRNA分子，其含有內含子且以一對一方式對應於DNA分子；及mRNA分子，其不含有內含子。額外編碼或非編碼序列可但不必存在於本發明之多核苷酸內，且多核苷酸可但不必連接至其他分子及/或支撐材料。

【0400】 多核苷酸可包含編碼抗體或其片段之核酸序列或可包含此類序列之變異體。多核苷酸變異體含有一或多個取代、添加、缺失及/或插入，以使得經編碼多肽之結合特徵相對於天然抗體分子而言不會減弱。一般可如本文所描述評估對由變異核酸序列編碼之多肽之結合特徵的影響。在一些實施例中，多核苷酸變異體展現與編碼不包含任何取代、添加、缺失及/或插入之原始(親本)抗體或其片段的多核苷酸序列之至少約70%一致性、至少約80%一致性、至少約90%一致性、至少約95%一致性、至少98%一致性或至少99%一致性。此等一致性百分比不意圖為限制性的，且所敘述百分比之間的增量經特定地設想為本發明之一部分。

【0401】 當如本文所描述針對最大一致性比對時，若兩個多核苷酸或多肽序列中之核苷酸或胺基酸序列相同，則稱該兩個序列「一致」。兩個序列之間的比較通常藉由在比較窗上比較該等序列以識別且比較具有序列類似性之局部區來執行。如本文所使用之「比較窗」係指具有至少約20個連續位置，通常30至約75個、或40至約50個連續位置的區段，其中在最佳比對一序列與具有相同數目個連續位置之參考序列之後，可將兩個序

列進行比較。在一些實施例中，多核苷酸與本文所揭示之多核苷酸至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%一致。

【0402】 或可替代地，多核苷酸變異體亦可與基因或其片段或補體實質上同源。該等多核苷酸變異體在中等嚴格條件下能夠與編碼抗體之天然存在之DNA序列(或互補序列)雜交。

【0403】 合適的「中等嚴格條件」包括在5×SSC、0.5% SDS、1.0 mM EDTA (pH 8.0)之溶液中預洗滌；在約50°C至65°C下使5×SSC (0.75 M NaCl, 0.075 M檸檬酸鈉)雜交隔夜；接著在65°C下用含有0.1% SDS之2×、0.5×及0.2×SSC中之各者洗滌兩次達20分鐘。

【0404】 如本文所使用之「高度嚴格條件」或「高嚴格度條件」如下：(1)採用低離子強度及高溫用於洗滌，例如在50°C下0.015 M氯化鈉/0.0015 M檸檬酸鈉/0.1%十二烷基硫酸鈉；(2)在雜交期間採用諸如甲醯胺之變性劑，例如在42°C下具有0.1%牛血清白蛋白之50% (v/v)甲醯胺/0.1% Ficoll/0.1%聚乙烯吡咯啶酮/具有750 mM氯化鈉、75 mM檸檬酸鈉之50 mM磷酸鈉緩衝液pH 6.5；或(3)在42°C下採用50%甲醯胺、5×SSC、50 mM磷酸鈉(pH 6.8)、0.1%焦磷酸鈉、5×登哈特氏溶液(Denhardt's solution)、經音波處理之鮭魚精子DNA (50 µg/mL)、0.1% SDS及10%硫酸葡聚糖，其中在42°C下在0.2×SSC (氯化鈉/檸檬酸鈉)中及在55°C下在50%甲醯胺中洗滌，接著在55°C下用由含EDTA之0.1×SSC組成之高嚴格度洗液洗滌。熟習此項技術者將認識到如何視需要調整溫度、離子強度等以適應諸如探針長度及其類似因素之因素。

【0405】 一般熟習此項技術者應瞭解，由於遺傳密碼之簡併性，因此存在許多編碼如本文所描述之多肽之胺基酸序列的核苷酸序列。此等多

核苷酸中之一些攜帶與任何天然基因之核苷酸序列之最小同源性。亦即，存在用以編碼20個天然胺基酸之64個不同密碼子，其中一些胺基酸具有多個編碼其之密碼子(例如6個不同密碼子編碼白胺酸)。因此，大量核酸序列可編碼相同蛋白質序列以使得編碼相同多肽胺基酸序列之兩個核酸可共有極低的核酸序列一致性。因此，本發明特定地涵蓋因密碼子使用差異而變化之多核苷酸。

【0406】 此外，包含本文所提供之多核苷酸序列之基因的等位基因係在本發明之範疇內。等位基因為由於核苷酸之一或多個諸如缺失、添加及/或取代之突變而經更改之內源基因。所得mRNA及蛋白質可但不必具有經更改之結構或功能。等位基因可使用標準技術(諸如雜交、擴增及/或資料庫序列比較)來識別。

【0407】 本發明之多核苷酸可使用化學合成、重組方法或PCR獲得。化學多核苷酸合成方法為此項技術中熟知的且不必詳細描述於本文中。熟習此項技術者可使用本文所提供之序列及商用DNA合成器以產生所需DNA序列。

【0408】 為了使用重組方法製備多核苷酸，可將包含所需序列之多核苷酸插入合適載體中，且繼而可將載體引入合適宿主細胞中以進行複製及擴增，如本文進一步論述。可藉由此項技術中已知之任何方法將多核苷酸插入宿主細胞中。藉由利用直接吸收、內吞作用、轉染、F-交配或電穿孔引入外源性多核苷酸來使細胞轉型。一旦引入，則可將外源性多核苷酸作為非整合型載體(諸如質體)維持在細胞內或整合至宿主細胞基因體中。可藉由此項技術中熟知之方法使如此擴增之多核苷酸與宿主細胞分離。參見例如Sambrook等人, 1989。

【0409】可替代地，PCR允許DNA序列複製。PCR技術為此項技術中熟知的且描述於美國專利第4,683,195號、第4,800,159號、第4,754,065號及第4,683,202號以及PCR: The Polymerase Chain Reaction, Mullis等人編, Birkauswer Press, Boston, 1994中。

【0410】RNA可藉由使用適當載體中之經分離DNA且將其插入合適宿主細胞中獲得。當細胞複製且DNA經轉錄成RNA時，接著可使用熟習此項技術者熟知之方法分離RNA，例如如Sambrook等人，1989中所闡述。

【0411】如本文所使用之術語「載體」意謂能夠在宿主細胞中遞送且較佳地表現一或多種所關注之基因或序列(例如編碼抗CD1a抗體之HC、LC、VH、VL及/或其片段之核酸)的構築體。載體之實例包括但不限於病毒載體(例如AAV)、裸DNA或RNA表現載體、質體、黏質體或噬菌體載體、與陽離子縮合劑締合之DNA或RNA表現載體、囊封於脂質體中之DNA或RNA表現載體及諸如生產細胞之某些真核細胞。

【0412】合適的選殖及表現載體可包括諸如啟動子、強化子及其他轉錄調節序列之多種組分。載體亦可經構築以允許隨後將抗體可變域選殖至不同載體中。合適的選殖載體可根據標準技術來構築，或可選自此項技術中可用之大量選殖載體。儘管所選選殖載體可根據意欲使用之宿主細胞變化，但適用的選殖載體一般將能夠自我複製，可具有特定限制性核酸內切酶之單一目標，及/或可攜帶用於可用以選擇含有該載體之殖株之標記物的基因。合適實例包括質體及細菌病毒，例如pUC18、pUC19、Bluescript (例如pBS SK+)及其衍生物、mp18、mp19、pBR322、pMB9、ColE1、pCR1、RP4、噬菌體DNA及諸如pSA3及pAT28之穿梭載

體。此等及許多其他選殖載體可獲自諸如 BioRad、Stratagene 及 Invitrogen 之商業供應商。

【0413】進一步提供表現載體。表現載體一般為含有本發明之多核苷酸之可複製多核苷酸構築體。此意味著表現載體作為游離基因體 (episome) 或作為染色體 DNA 之整體部分必須在宿主細胞中可複製。合適表現載體包括但不限於質體、包括腺病毒、腺相關病毒、反轉錄病毒之病毒載體、黏接質體及 PCT 公開案第 WO 87/04462 號中所揭示之表現載體。載體組分一般可包括但不限於以下中之一或多者：信號序列；複製起點；一或多種標記基因；合適的轉錄控制元件(諸如啟動子、強化子及終止子)。對於表現(亦即轉譯)，通常亦需要一或多種諸如核糖體結合位點、轉譯起始位點及終止密碼子之轉譯控制元件。

【0414】在一些實施例中，細胞(例如經分離或在生物體內)經重組 AAV (rAAV) 及 AAV 衣殼轉導，該 rAAV 包含編碼異源多核苷酸(例如抗 CD1a 抗體之 HC、LC、VH 域、VL 域或其抗原結合片段)之重組核酸。重組核酸可進一步包含用於在經轉導細胞內表現異源多核苷酸之調節元件(例如啟動子、強化子、內含子、外顯子、polyA)。重組核酸可進一步包含病毒反向串聯重複(ITR)序列。在一些實施例中，AAV 衣殼為 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10 或此項技術中已知之任何其他野生型或重組 AAV 衣殼。ITR 序列可為 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10 或此項技術中已知之任何其他野生型或重組 ITR 序列(例如 AAV2)。在一些實施例中，rAAV 包括編碼抗 CD1a 抗體、啟動子、AAV ITR 及病毒衣殼之 HC、LC、VH 域、VL 域或其抗原結合片段的重組核

酸。該rAAV適用於在細胞中表現抗CD1a抗體或其抗原結合片段以治療或預防個體(例如患者)之由CD1a介導之疾病、病症或病況(例如AD)。

【0415】 含有所關注之多核苷酸之載體及/或多核苷酸自身可藉由多種適當方式中之任一者引入宿主細胞中，該等方式包括電穿孔、採用氯化鈣或聚乙烯亞胺(PEI)、氯化銣、磷酸鈣、DEAE-聚葡萄糖或其他物質進行之轉染；微彈轟擊(microprojectile bombardment)；脂質體轉染；及感染(例如其中載體為諸如痘瘡病毒之感染物)。引入載體或多核苷酸之選擇常常將視宿主細胞之特點而定。

【0416】 在一些實施例中，載體包含有包含選自由SEQ ID NO: 80、81、82、83、84及85組成之群之核酸序列的多核苷酸。在一些實施例中，載體包含有包含與選自由SEQ ID NO: 80、81、82、83、84及85組成之群之核酸序列至少70%、80%、85%、90%、95%、98%或99%一致之核酸序列的多核苷酸。

【0417】 在一些實施例中，載體包含有包含以下之多核苷酸：i) SEQ ID NO: 80之核酸序列；ii) SEQ ID NO: 81之核酸；或iii)兩者。在一些實施例中，載體包含有包含以下之多核苷酸：i) SEQ ID NO: 82之核酸序列；ii) SEQ ID NO: 83之核酸；或iii)兩者。在一些實施例中，載體包含有包含以下之多核苷酸：i) SEQ ID NO: 84之核酸序列；ii) SEQ ID NO: 81之核酸；或iii)兩者。在一些實施例中，載體包含有包含以下之多核苷酸：i) SEQ ID NO: 85之核酸序列；ii) SEQ ID NO: 83之核酸；或iii)兩者。

【0418】 如本文所使用之術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用且意謂可為或已為用於多核苷酸及/或併有多

核苷酸插入片段之載體之受體的個別細胞或細胞培養物。宿主細胞包括有包括原代經轉型或經轉導細胞及在不考慮繼代次數之情況下自其衍生之後代的「轉型體」、「經轉型細胞」及「經轉導細胞」。由於自然、偶然或故意突變，宿主細胞後代可能未必與原始親本細胞完全相同(在形態中或在基因體DNA補體中)。宿主細胞包括經本發明之多核苷酸(例如編碼抗CD1a抗體之胺基酸序列之多核苷酸)或包含其之載體活體內轉染及/或轉型的細胞。

【0419】 宿主細胞可為原核細胞或真核細胞。例示性真核細胞包括哺乳動物細胞，諸如靈長類動物或非靈長類動物細胞；真菌細胞，諸如酵母；植物細胞；以及昆蟲細胞。

【0420】 抗體或其抗原結合片段可使用合適宿主細胞以重組方式製造。編碼本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段之核酸可經選殖至表現載體中，該表現載體隨後可經引入宿主細胞中，其中該細胞不會另外產生免疫球蛋白，從而獲得於重組宿主細胞中之抗體合成。對細胞培養及蛋白質或多肽表現敏感之任何宿主細胞均可根據本發明使用。在某些實施例中，宿主細胞為哺乳動物。可作為宿主獲得用於表現之哺乳動物細胞株為此項技術中熟知的且包括可獲自美國菌種中心(American Type Culture Collection；ATCC)之許多永生化細胞株。非限制性例示性哺乳動物細胞包括但不限於NS0細胞、HEK 293及中國倉鼠卵巢(CHO)細胞以及諸如293-6E及CHO DG44細胞、CHO DXB11之其衍生物及Potelligent® CHOK1SV細胞(BioWa/Lonza, Allendale, NJ)。哺乳動物宿主細胞亦包括但不限於人類子宮頸癌細胞(HeLa，ATCC CCL 2)、嬰兒倉鼠腎(BHK，ATCC CCL 10)細胞、猴腎細胞(COS)及人類肝細胞癌細胞(例如Hep

G2)。可根據本發明使用之哺乳動物細胞之其他非限制性實例包括人類視網膜母細胞(PER.C6®；CruCell, Leiden, The Netherlands)；經SV40轉型之猴腎CV1株(COS-7，ATCC CRL 1651)；經次選殖以用於在懸浮培養物中生長之人類胎腎細胞株293 (HEK 293)或293細胞(Graham等人, J. Gen Virol. 1997; 36:59)；小鼠塞特利氏細胞(mouse sertoli cell) (TM4, Mather, Biol. Reprod. 1980; 23:243-251)；猴腎細胞(CV1 ATCC CCL 70)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76，ATCC CRL-1 587)；犬腎細胞(MDCK，ATCC CCL 34)；水牛鼠肝細胞(BRL 3A，ATCC CRL 1442)；人類肺細胞(W138，ATCC CCL 75)；人類肝細胞(Hep G2，HB 8065)；小鼠乳房腫瘤(MMT 060562，ATCC CCL51)；TR1細胞(Mather等人, Annals N.Y. Acad. Sci. 1982; 383:44-68)；MRC 5細胞；FS4細胞；人類肝腫瘤株(Hep G2)；及許多骨髓瘤細胞株，包括但不限於BALB/c小鼠骨髓瘤株(NS0/1，ECACC編號：85110503)、NS0細胞及Sp2/0細胞。

【0421】另外，任何數目之市售及非市售之表現多肽或蛋白質之細胞株可根據本發明使用。熟習此項技術者應瞭解，不同細胞株可具有不同營養需求及/或可需要不同培養條件以獲得最佳生長及多肽或蛋白質表現，且將能夠視需要修改條件。

治療方法

【0422】在一些實施例中，本發明提供用於降低或抑制CD1a活性之治療方法，其中治療方法包含投與治療有效量之抗CD1a抗體或其抗原結合片段、或包含抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物。所治療之病症為藉由去除、抑制或降低CD1a活性來改善、緩解、抑制或預防之任何疾病或病況(例如AD)。

【0423】 CD1a活性之實例包括但不限於(a) CD1a與T細胞受體之結合；(b)針對T細胞之CD1a介導之脂質呈現及T細胞後續活化；(c) CD1a依賴性CD69表現；(d) CD1a依賴性IL-2生產；(e) CD1a依賴性血清IgE含量增加；(f) CD1a依賴性抗原特異性IgE抗體增加；及/或(g) CD1a依賴性異位性皮膚炎相關基因(例如但不限於TSLP、FLG、IL-33、CCL-26、IL-23p40、CCL-20及/或CCL-20)表現量增加。

【0424】 在一些實施例中，本發明提供其中將抗體或其抗原結合片段投與之前的CD1a活性與投與之後的CD1a活性位準進行比較之方法。

【0425】 在一些實施例中，本發明提供用於降低有需要之個體之CD1a含量之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之抗體或其抗原結合片段、或包含抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物。

【0426】 在一些實施例中，本發明提供用於治療及/或預防與CD1a表現及/或CD1a與配位體之結合相關或由其介導之疾病、病症及/或病況的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之抗體或其抗原結合片段、或包含抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物。

【0427】 可藉由抗CD1a抗體或其抗原結合片段治療、預防、改善、緩解或抑制之疾病、病症及/或病況之實例包括但不限於：發炎性腸病、過敏、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、春季角膜結膜炎、季節性過敏、寵物過敏、氣喘、食物過敏、花生過敏、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、慢性鼻竇炎伴鼻息肉(CRSwNP)、過敏性鼻炎、支氣管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、呼吸道疾病病毒性惡化、兒童及成人病毒性感染(呼吸道融合病毒(RSV)、鼻病毒、流行性感冒)、蕁麻疹、嗜酸性球性食道炎、慢性纖維化、肝纖維化、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、慢性腎病、特發性

肺纖維化(IPF)、硬皮病、全身性硬化症、急性腎損傷、敗血症、胰臟炎、1型糖尿病、移植物抗宿主疾病(GVHD)、組織移植、阿茲海默症、類風濕性關節炎、腸躁症候群(IBS)、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、多發性硬化症、牛皮癬、乳糜瀉及雷諾氏疾病或現象。

【0428】 在一些實施例中，本發明提供治療發炎性疾病之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之抗體或其抗原結合片段、或包含抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物。

【0429】 在一些實施例中，本發明提供治療異位性皮膚炎之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之抗體或其抗原結合片段、或包含抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物。

【0430】 在一些實施例中，本發明提供治療發炎性腸病(IBD)之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之抗體或其抗原結合片段、或包含抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物。

【0431】 使用本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段進行治療之方法包括預防性及/或治療性治療。若治療係在病況臨床顯現之前投與，則治療視為預防性的。舉例而言，當用作AD之預防性治療(例如一或多次劑量，經一段時間)時，抗CD1a抗體或其抗原結合片段投與可用於預防重度搔癢。治療性治療包括例如緩解或減輕疾病之嚴重程度或縮短疾病時長。舉例而言，抗CD1a抗體或其抗原結合片段投與可用於藉由縮短重度搔癢之持續時間、降低重度搔癢之強度及/或嚴重程度來治療患有AD之患者的重度搔癢。在一些實施例中，本文所描述之方法不為預防性的。

【0432】 在一些實施例中，待治療之個體可為哺乳動物，且特定言之，人類患者，例如患有諸如但不限於AD、接觸性皮膚炎、牛皮癬或

IBD之發炎性疾病之患者。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段或醫藥組合物係皮下投與。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段或醫藥組合物係靜脈內投與。

【0433】 本發明進一步涵蓋用作藥劑之如本文所定義之抗CD1a抗體或其抗原結合片段或醫藥組合物。在一些實施例中，本發明涵蓋用於確定治療及/或預防方法中之如本文所定義之抗CD1a抗體或其抗原結合片段或醫藥組合物。在一些實施例中，本發明涵蓋用於發炎性疾病(例如但不限於異位性皮膚炎)之至少一種徵象及/或症狀之確定治療及/或預防方法中之如本文所定義之抗CD1a抗體或其抗原結合片段或醫藥組合物。

【0434】 本發明亦包括如本文所定義之抗CD1a抗體或其抗原結合片段或醫藥組合物用於製造用以治療與CD1a表現、活性及/或CD1a與T細胞受體之結合相關或由其介導之疾病、病症或病況之藥劑的用途。

組合療法

【0435】 本發明之抗體或其抗原結合片段可與有效治療及/或預防與CD1a表現、活性及/或CD1a與T細胞受體之結合相關或由其介導之疾病、病症或病況之至少一種徵象及/或症狀之一或多種額外治療活性化合物或儀器治療組合投與。在一些實施例中，如此處所定義之抗CD1a抗體或其抗原結合片段或醫藥組合物可與有效治療及/或預防發炎性疾病(例如但不限於異位性皮膚炎)之至少一種徵象及/或症狀之一或多種額外治療活性化合物或儀器治療組合投與。

【0436】 實施例亦涵蓋治療及/或預防AD之至少一種徵象及/或症狀之方法，該方法包含向有需要之患者投與一定量之抗CD1a抗體或其抗原結合片段及一定量之有效治療及/或預防AD之至少一種徵象及/或症狀之

治療活性化合物或儀器治療，其中該等量一起有效治療及/或預防AD之至少一種徵象及/或症狀。

【0437】 在一些實施例中，本發明包括治療及/或預防AD之至少一種徵象及/或症狀之方法，該方法包含向有需要之患者投與一定量之抗CD1a抗體或其抗原結合片段及一定量之有效治療及/或預防AD之至少一種徵象及/或症狀之治療活性化合物或儀器治療，其中該等量一起在AD之至少一種徵象及/或症狀之治療及/或預防中達成協同作用，亦即，組合為「協同的」(亦即，組合提供大於兩種或更多種個別療法之僅累加作用的作用)。該等協同組合療法可有利地利用較低劑量之所投與之治療劑，因此避免了與各種單一療法相關之可能毒性或併發症。

【0438】 適用於治療及/或預防AD之至少一種徵象及/或症狀之額外治療活性化合物包括例如針對IL-1a、IL-1b、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-17、IL-18、IL-21、IL-23、IL-25、IL-26、IL-31、IL36 IFN α 、IFN γ 中之一或多者之拮抗劑或其各別受體之拮抗劑、抗炎劑、重組干擾素 γ 、NSAID、類固醇、鈣調神經磷酸酶抑制劑及/或皮質類固醇。在一些實施例中，額外治療活性化合物包含度匹魯單抗。

【0439】 本發明涵蓋用於治療及/或預防AD之至少一種徵象及/或症狀之醫藥組合物，該醫藥組合物包含：抗CD1a抗體或其抗原結合片段；有效治療及/或預防AD之至少一種徵象及/或症狀之治療活性化合物或儀器治療；及醫藥學上可接受之載劑。本發明涵蓋用於治療及/或預防AD之至少一種徵象及/或症狀之醫藥組合物，該醫藥組合物包含：協同治療有效量之抗CD1a抗體；協同治療有效量之有效治療及/或預防AD之至少一

種徵象及/或症狀之治療活性化合物或儀器治療；及醫藥學上可接受之載劑。組合物可進一步包含額外治療劑，該額外治療劑諸如但不限於有效治療及/或預防AD之至少一種徵象及/或症狀之至少一種其他治療活性化合物或儀器治療。

【0440】 熟習此項技術者應理解，基於其中所提供之揭示內容，治療及/或預防AD之至少一種徵象及/或症狀之方法涵蓋向先前經用於治療及/或預防AD之至少一種徵象及/或症狀之至少一種額外治療劑治療或當前正接受該至少一種額外治療劑之患者投與協同治療有效量之抗CD1a抗體及協同治療有效量之有效治療及/或預防AD之至少一種徵象及/或症狀之治療活性化合物或儀器治療。

【0441】 該額外治療劑涵蓋作為用於治療及/或預防AD之至少一種徵象及/或症狀之標準照護的藥劑。亦即，可將組合療法添加至已接受不同療法之AD患者之治療方案中，該療法包括但不限於度匹魯單抗及此項技術中已知之任何其他療法。

【0442】 考慮諸如年齡、體重、一般健康狀況、所投與之化合物、投與途徑、AD治療之性質及進展以及其他藥物之存在的因素，熟習此項技術者將能夠根據已知方法確定如本發明之組合中所使用之各化合物向患有AD之患者投與的適當量、劑量(dose/dosage)。

【0443】 包括抗CD1a抗體或其抗原結合片段之組合療法之預防劑或治療劑可在同一醫藥組合物中投與個體(例如，療法係共同調配的)。可替代地，組合療法之預防劑或治療劑可在獨立醫藥組合物中同時向個體投與(例如，療法係共同投與的)。組合療法之預防劑或治療劑可根據相同給藥方案投與(例如，兩種療法係每天投與)或根據不同給藥方案投與(例

如，一種療法係每天投與，另一療法係每週投與)。預防劑或治療劑可藉由相同或不同投與途徑向個體投與。

【0444】 本發明進一步涵蓋用於確定治療及/或預防方法中的包括如本文所定義之抗CD1a抗體或其抗原結合片段之組合療法之預防劑或治療劑。在提及如本文所描述之治療及/或預防方法之實施例中，該等實施例亦包括關於組合療法之另外實施例，該組合療法包括抗CD1a抗體或其抗原結合片段或醫藥組合物，該組合療法係用於治療及/或預防AD之至少一種徵象及/或症狀或可替代地用於製造用以治療及/或預防AD之至少一種徵象及/或症狀的藥劑。

【0445】 本發明提供單獨或與其他療法組合向有需要之個體投與之包含本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物的方案。本發明之組合療法中之療法(例如預防劑或治療劑)可向個體同時或依序投與。本發明之組合療法中之療法(例如預防劑或治療劑)亦可循環投與。循環療法涉及投與第一療法(例如第一預防劑或治療劑)達一段時間，接著投與第二療法(例如第二預防劑或治療劑)達一段時間，且重複此連續投與，亦即循環，以便減少針對該等療法(例如藥劑)中之一者之抗性發展，從而避免或減少該等療法(例如藥劑)中之一者之副作用及/或提高該等療法之功效。

【0446】 本發明之組合療法中之療法(例如預防劑或治療劑)可同時向個體投與。術語「同時」不限於在恰好相同的時間內投與療法(例如預防劑或治療劑)，而實際上意指以一定順序且在一定時間間隔內向個體投與包含本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物，以使得本發明之抗體或其結合物可與另一(另外)療法共同起作用，從而提供與在以其他方式投與其之情況下之效益相比增加的效益。舉例而言，各療法可同

時或按任何次序在不同時間點依序向個體投與；然而，若未同時投與，則各療法應在時間上充分接近地投與以便提供所需治療性或預防性作用。各療法可以任何適當形式及藉由任何合適途徑分別向個體投與。在各種實施例中，療法(例如預防劑或治療劑)可相隔少於15分鐘、少於30分鐘、少於1小時，相隔約1小時、相隔約1小時至約2小時，相隔約2小時至約3小時，相隔約3小時至約4小時，相隔約4小時至約5小時，相隔約5小時至約6小時，相隔約6小時至約7小時，相隔約7小時至約8小時，相隔約8小時至約9小時，相隔約9小時至約10小時，相隔約10小時至約11小時，相隔約11小時至約12小時，相隔24小時，相隔48小時，相隔72小時或相隔1週向個體投與。在其他實施例中，兩種或更多種療法(例如預防劑或治療劑)係在同一患者訪視內投與。

【0447】 組合療法之預防劑或治療劑可在同一醫藥組合物中向個體投與。可替代地，組合療法之預防劑或治療劑可在獨立醫藥組合物中同時向個體投與。預防劑或治療劑可藉由相同或不同投與途徑向個體投與。

診斷用途

【0448】 本文所描述之抗CD1a抗體、抗體組合物及方法具有活體外及活體內效用，該等效用包括免疫分析及用於診斷及評估CD1a介導之病症治療之用途。該等方法尤其適用於診斷、評估及治療患有與CD1a存在相關之病症的人類患者。與CD1a存在相關之此病症包括但不限於諸如AD、接觸性皮膚炎、牛皮癬及IBD之發炎性疾病。

【0449】 在一些實施例中，存在用於偵測樣本中之CD1a之存在的方法，該方法包含使疑似包含CD1a之樣本與對CD1a具有特異性之抗體接觸及偵測與抗體結合之CD1a之存在，由此偵測樣本中之CD1a。用於偵測

與抗體結合之CD1a之方法為此項技術中熟知的，包括但不限於其中使CD1a結合至固體載體且向其中添加樣本，從而允許抗體結合樣本中之CD1a的分析。添加與結合至固體載體之抗體相同或不同之第二CD1a抗體，且其可藉由直接標記來偵測(亦即，第二抗體與可偵測標記結合)或藉由添加例如來自另一物種之第三抗體來偵測，該另一物種與第二抗體之恆定域反應且包含可偵測標記。因此，該分析可用於偵測樣本中之CD1a之存在或不存在。

【0450】 在一些實施例中，存在用於測定樣本中之CD1a濃度之方法，該方法包含：提供包含偶合至可偵測標記之CD1a之經標記競爭物；提供特異性結合CD1a之抗體或其抗原結合片段；將樣本、抗體及經標記競爭物組合，其中樣本中之CD1a與經標記競爭物競爭結合至抗體；及藉由利用標記偵測來量測未結合至抗體之經標記競爭物之量，從而測定該樣本中之CD1a濃度。將在樣本不存在之情況下結合至抗體之經標記競爭物之量與在添加樣本時結合至抗體之經標記競爭物之量進行比較。在樣本存在之情況下經結合之經標記競爭物之減少量為存在於樣本中之未經標記CD1a之量的指標，以使得分析可用於評估樣本中之CD1a之存在及含量。在一些實施例中，CD1a為可溶性CD1a。在一些實施例中，CD1a為膜結合之E CD1a。

【0451】 在一個實施例中，存在用於評估與個體之CD1a含量增加相關之疾病或病症治療之有效性的方法，該方法包含向個體投與治療及將自治療之前的個體獲得之樣本中之CD1a含量與自治療之後的個體獲得之其他相同樣本中之CD1a含量進行比較，其中使用CD1a特異性抗體評估樣本中之CD1a含量，且此外其中與自治療之前的個體收集之樣本中之CD1a

含量相比較低的自治療之後的個體收集之樣本中之CD1a含量指示治療過程的有效性。

【0452】 關於CD1a特異性抗體或經標記競爭物之術語「經標記」包括藉由使可偵測物質偶合(亦即物理上連接)至抗體或經標記競爭物進行之直接標記以及藉由使抗體或經標記競爭物與經直接標記之另一試劑偶合進行之抗體或經標記競爭物之間接標記。間接標記之實例包括使用經螢光標記之二級抗體偵測一級抗體。用於偵測多肽之活體外技術包括酶聯免疫吸附分析(ELISA)、西方墨點法(Western blot)、免疫沈澱及免疫螢光。

【0453】 術語「樣本」意欲包括自個體分離之組織、細胞及生物流體(例如血液、CSF、尿液等)以及存在於個體內之組織、細胞及流體。

【0454】 本文所描述之抗體、經標記競爭物及潛在治療化合物亦適用於與具有一系列偵測系統之多種其他均質及異質免疫分析中之任一者一起使用。

組合物

【0455】 本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段可經調配為醫藥組合物。醫藥組合物可進一步包含呈經凍乾調配物或水溶液形式之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑及/或穩定劑(Remington: The Science and practice of Pharmacy第21版, 2005, Lippincott Williams and Wilkins, Ed. K. E. Hoover)。如本文所使用之術語「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」包括在與活性成分組合時使成分保留生物活性且對個體免疫系統不具有反應性之任何材料。

【0456】 實例包括但不限於諸如磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、水、生理食鹽水(0.9%)、乳液(例如油/水乳液)及各種類型之潤濕劑的標準醫藥載劑

中之任一者。用於噴霧器或非經腸投與之較佳稀釋劑為PBS及生理食鹽水。

【0457】 可接受之載劑、賦形劑或穩定劑在一定劑量及濃度下對接受者無毒，且可包含：緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八烷基二甲基苯甲銨；氯化六羥季銨；苯紮氯銨、苜索氯銨；酚、丁醇或苯甲醇；對羥苯甲酸烷酯，諸如對羥苯甲酸甲酯或對羥苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及包括葡萄糖、甘露糖或聚葡萄糖之其他醣類；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬複合物(例如Zn-蛋白質複合物)；及/或非離子型界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯80 (PS80)、聚山梨醇酯60 (PS60)、聚山梨醇酯20 (PS20))或聚乙二醇(PEG)。本文進一步描述醫藥學上可接受之賦形劑。

【0458】 本發明之醫藥化合物可包括一或多種醫藥學上可接受之鹽。該等鹽之實例包括酸加成鹽及鹼加成鹽。酸加成鹽包括衍生自以下之鹽：無毒無機酸，諸如鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸、亞磷酸及其類似酸；以及無毒有機酸，諸如脂族單甲酸及脂族二甲酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、芳族酸、脂族磺酸及芳族磺酸及其類似酸。鹼加成鹽包括衍生自以下之鹽：鹼土金屬，諸如鈉、鉀、鎂、鈣及其類似鹼土金屬；以及無毒有機胺，諸如N,N'-二苯甲基乙二胺、N-甲基還原葡萄糖

胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、普魯卡因(procaine)及其類似胺。

【0459】 本發明之醫藥組合物亦可包括醫藥學上可接受之抗氧化劑。醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基甲氧苯(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、五倍子酸丙酯、 α -生育酚及其類似物；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

【0460】 可用於本發明之醫藥組合物中之合適的水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其合適混合物、諸如橄欖油之植物油及諸如油酸乙酯之可注射有機酯。適當流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之塗佈材料、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。

【0461】 此等組合物亦可含有諸如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑之佐劑。防止微生物體存在可藉由滅菌程序及藉由包括例如對羥苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸及其類似物之各種抗細菌劑及抗真菌劑來確保。亦可能需要在組合物中包括諸如糖、氯化鈉及其類似物之等張劑。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括諸如單硬脂酸鋁及明膠之延遲吸收劑來達成。

【0462】 醫藥組合物在製造及儲存條件下通常必須為無菌且穩定的。組合物可經調配為溶液、微乳液、脂質體或適合於高藥物濃度之其他有序結構。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液

體聚乙二醇及其類似物)及其合適混合物之溶劑或分散介質。舉例而言，可藉由使用諸如卵磷脂之塗料、藉由維持在分散液情況下之所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。在多數情況下，組合物中適合包括例如糖、諸如甘露醇、山梨醇之多元醇或氯化鈉的等張劑。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包括例如單硬脂酸鹽及明膠之延遲吸收劑來實現。

【0463】 無菌可注射溶液可藉由視需要以所需量將活性化合物與上文所枚舉之一種成分或成分組合一起併入適當溶劑中，接著進行滅菌微過濾來製備。

【0464】 一般而言，分散液係藉由將活性化合物併入無菌媒劑中來製備，該無菌媒劑含有基礎分散介質及來自上文所枚舉之成分的所需其他成分。在無菌粉末用於製備無菌可注射溶液之情況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥(凍乾)，該等方法自其預先經無菌過濾之溶液產生活性成分加上任何額外所需成分之粉末。

【0465】 本發明之醫藥組合物可以適用於經眼投與之調配物形式來製備、封裝或出售。該等調配物可例如呈在水性或油性液體載劑中包括例如0.1%-1.0% (w/w)活性成分溶液或懸浮液之滴眼劑形式。該等滴眼劑可進一步包含本文所描述之緩衝劑、鹽或一或多種其他額外成分。其他適用的可經眼投與之調配物包括包含呈微晶形式或脂質體製劑形式之活性成分的調配物。

【0466】 如本文所使用之「額外成分」包括但不限於以下中之一或多者：賦形劑；界面活性劑；分散劑；惰性稀釋劑；粒化劑及崩解劑；結合劑；潤滑劑；甜味劑；調味劑；著色劑；防腐劑；生理學上可降解之組

合物，諸如明膠；水性媒劑及溶劑；油性媒劑及溶劑；懸浮劑；分散劑或潤濕劑；乳化劑、緩和劑；緩衝劑；鹽；增稠劑；填充劑；乳化劑；抗氧化劑；抗生素；抗真菌劑；穩定劑；及醫藥學上可接受之聚合或疏水性材料。可包括於本發明之醫藥組合物中之其他「額外成分」為此項技術中已知的且描述於例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Genaro 編, Mack Publishing公司, Easton, PA (1985)中，該文獻以引用之方式併入本文中。

【0467】 在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段係在含有於1 mL緩衝水溶液中之100 mg抗CD1a抗體(例如AB571)或其抗原結合片段之小瓶中經調配。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段係在含有於1 mL緩衝水溶液中之150 mg抗CD1a抗體(例如AB571)或其抗原結合片段之小瓶中經調配。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段係在含有於1 mL緩衝水溶液中之15 mg、40 mg、100 mg、300 mg或600 mg抗CD1a抗體(例如Ab571)或其抗原結合片段之小瓶中經調配，視情況用於皮下投與。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段係在含有於1 mL緩衝水溶液中之500 mg抗CD1a抗體(例如Ab571)或其抗原結合片段之小瓶中經調配，視情況用於靜脈內投與。

【0468】 在一些實施例中，醫藥組合物包含約25 mg/mL、50 mg/mL、75 mg/mL、100 mg/mL、125 mg/mL、150 mg/mL抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，醫藥組合物包含約100 mg/mL抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，適用於SC及/或IV投與之醫藥組合物包含約100 mg/mL抗CD1a抗體(例如Ab571)或其抗原結合片段。

【0469】 在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段係以靜

脈內或皮下調配物形式投與，該靜脈內或皮下調配物為包含有包含SEQ ID NO: 54或SEQ ID NO: 73之胺基酸序列之多肽的無菌水溶液。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段係以靜脈內或皮下調配物形式投與，該靜脈內或皮下調配物為包含有包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之多肽的無菌水溶液。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段係以靜脈內或皮下調配物形式投與，該靜脈內或皮下調配物為包含有包含SEQ ID NO: 54或SEQ ID NO: 73之胺基酸序列之多肽及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之多肽的無菌水溶液。

【0470】 在一些實施例中，抗CD1a抗體(例如Ab571)或其抗原結合片段係以靜脈內或皮下調配物形式投與，該靜脈內或皮下調配物為含有約5 mg/mL、約10 mg/mL、約15 mg/mL、約20 mg/mL抗體、約25 mg/mL、約50 mg/mL、約75 mg/mL、約100 mg/mL、約125 mg/mL或約150 mg/mL抗體或其抗原結合片段之無菌水溶液。在一些實施例中，靜脈內或皮下調配物為包含乙酸鈉、聚山梨醇酯80及在於約5至6範圍內之pH下之氯化鈉的無菌水溶液。在一些實施例中，靜脈內調配物為含有5或10 mg/mL抗體以及20 mM乙酸鈉、0.2 mg/mL聚山梨醇酯80及140 mM在pH 5.5下之氯化鈉的無菌水溶液。此外，在許多其他化合物當中，包含抗體或其抗原結合片段之溶液可包含麩胺酸、組胺酸、甘露醇、蔗糖、海藻糖、甘胺酸、聚(乙烯)二醇、EDTA、甲硫胺酸、聚山梨醇酯80及其任何組合以及相關技術中已知之許多其他化合物。

【0471】 在一個實施例中，本發明之醫藥組合物包含以下組分：50 mg/mL或100 mg/mL本發明之抗CD1a抗體(例如Ab571)或抗原結合片段、20 mM組胺酸、8.5%蔗糖及0.02%聚山梨醇酯80、0.005%在pH 5.8

下之EDTA。在一個實施例中，醫藥組合物包含以下組分：100 mg/mL本發明之抗CD1a抗體(例如Ab571)或抗原結合片段、10 mM組胺酸、5%蔗糖及0.01%在pH 5.8下之聚山梨醇酯80。

【0472】 在一些實施例中，醫藥組合物以1.0 mL之標稱填充體積包含濃度為100 mg/mL之抗CD1a抗體或其抗原結合片段(例如Ab571)、1.12 mg/mL L-組胺酸、2.67 mg/mL L-組胺酸鹽酸鹽單水合物、85 mg/mL蔗糖、0.05 mg/mL依地酸二鈉二水合物及0.2 mg/mL在pH 5.8下之聚山梨醇酯80。該醫藥組合物適用於SC或IV投與。

【0473】 該等醫藥組合物可以液體調配物或凍乾粉末形式提供。當粉末以完整體積復原時，組合物保持相同配方。可替代地，粉末可以一半體積復原，在該情況下組合物包含相同組分，但組分濃度為兩倍。

【0474】 關於其中藥劑為例如待用於組合療法中之小分子之治療劑，其可以生理學上可接受之酯或鹽形式，諸如與如此項技術中熟知之生理學上可接受之陽離子或陰離子組合存在於醫藥組合物中。

【0475】 本文所描述之醫藥組合物之調配物可藉由藥理學技術中已知或此後研發之任何方法來製備。一般而言，該等製備型方法包括使活性成分與載劑或一或多種其他附屬成分締合，且隨後必要時或需要時將產物塑形或封裝成所需單次劑量單位或多次劑量單位之步驟。

【0476】 在一些實施例中，本發明之組合物為實質上不含內毒素及/或相關熱解物質之無熱原質調配物。內毒素包括限制於微生物體內且當微生物體分解或死亡時經釋放之毒素。熱解物質亦包括來自細菌及其他微生物體外膜之致熱、熱穩定物質(醣蛋白)。若向人類投與，則此等物質可導致發熱、低血壓及休克。由於潛在有害影響，因此自靜脈內投與之醫藥藥

物溶液移除甚至較低量之內毒素係有利的。食品藥物管理局(「FDA」)已設定在單個一小時時段內用於靜脈內藥物應用之上限為5個內毒素單位(EU)/劑量/公斤體重(The United States Pharmacopeial Convention, Pharmacopeial Forum 26 (1):223 (2000))。當治療蛋白以幾百或幾千毫克/公斤體重之量投與時，移除甚至痕量之內毒素係有利的。在一個實施例中，組合物中之內毒素及熱原質含量小於10 EU/mg或小於5 EU/mg或小於1 EU/mg或小於0.1 EU/mg或小於0.01 EU/mg或小於0.001 EU/mg。在另一實施例中，組合物中之內毒素及熱原質含量小於約10 EU/mg或小於約5 EU/mg或小於約1 EU/mg或小於約0.1 EU/mg或小於約0.01 EU/mg或小於約0.001 EU/mg。

給藥及投與

【0477】為了製備包括本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段之醫藥或無菌組合物，使抗體與醫藥學上可接受之載劑或賦形劑混合(參見上文)。治療劑及診斷劑之調配物可藉由與呈例如凍乾粉末、漿液、水溶液、洗劑或懸浮液形式之生理學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑混合來製備(參見例如 Hardman, 等人 (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N. Y.; Avis, 等人(編) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, 等人(編) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, 等人(編) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY;

Weiner及Kotkoskie (2000) *Excipient Toxicity and Safety*, Marcel Dekker 公司, New York, N.Y.)。

【0478】 選擇用於治療劑之投與方案視若干因素而定，該等因素包括實體之血清或組織周轉率、症狀程度、實體之免疫原性及生物基質中之目標細胞之可及性。在某些實施例中，投與方案使與副作用之可接受含量一致之遞送至患者之治療劑之量最大化。因此，所遞送之生物製劑之量部分視特定實體及所治療之病況嚴重程度而定。選擇抗體、細胞介素及小分子之適當劑量之指導係可獲得的(參見例如Wawrzynczak, 1996, *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub.有限公司, Oxfordshire, UK; Kresina (編), 1991, *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, New York, N.Y. ; Bach (編), 1993, *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, New York, N. Y. ; Baert,等人, *New Engl. J. Med.* 2003; 348:601-608 ; Milgrom,等人, *New Engl. J. Med.* 1999; 341:1966-1973 ; Slamon,等人, *New Engl. J. Med.* 2001; 344:783-792 ; Beniaminovitz, 等人, *New Engl. J. Med.* 2000; 342:613-619 ; Ghosh,等人, *New Engl. J. Med.* 2003; 348:24-32 ; Lipsky, 等人, *New Engl. J. Med.* 2000; 343:1594-1602)。

【0479】 適當劑量係由臨床醫師例如使用此項技術中已知或疑似影響治療或經預測影響治療之參數或因素來確定。一般而言，劑量係以略小於最佳劑量之量開始，且隨後其以較小增量增加直至達成相對於任何負面的副作用而言所需或最佳作用。特定劑量方案可為涉及避免顯著非所需副作用之最大劑量或給藥頻率的劑量方案。

【0480】 在一些實施例中，投與有效劑量之抗CD1a抗體以降低、

中和、抑制諸如以下之CD1a功能活性：(a) CD1a與T細胞受體之結合；(b)針對T細胞之CD1a介導之脂質呈現及T細胞後續活化；(c) CD1a依賴性CD69表現；(d) CD1a依賴性IL-2生產；(e) CD1a依賴性血清IgE含量增加；(f) CD1a依賴性抗原特異性IgE抗體增加；及(g) CD1a依賴性異位性皮膚炎相關基因(例如但不限於TSLP、FLG、IL-33、CCL-26、IL-23p40、CCL-20及/或CCL-20)表現量增加。

【0481】 如本文所使用之藥物、化合物或醫藥組合物之「有效劑量(effective dosage/effective dose)」、「有效量」、或「治療有效量」為足以實現任一或多種有益或所需結果之量。對於預防性用途，有益或所需結果包括消除或降低疾病之風險、減輕疾病之嚴重程度或延緩疾病發作，該疾病包括疾病、其併發症及在疾病發展期間所呈現之中間病理性表現型之生物化學、組織及/或行為症狀。對於治療性用途，有益或所需結果包括諸如以下之可偵測臨床結果：減少體重減輕或降低體重減輕速率、或減輕由CD1a表現造成之一或多種症狀、減少治療疾病所需之其他藥物之劑量、增強另一藥物之作用及/或延緩患者疾病之發展。有效劑量可在一或多次投與中投與。出於本發明之目的，藥物、化合物或醫藥組合物之有效劑量為足以直接或間接實現預防性或治療性治療之量。如在臨床情形下所理解，藥物、化合物或醫藥組合物之有效劑量可結合或可不結合另一藥物、化合物或醫藥組合物來達成。因此，在投與一或多種治療劑之情形下可考慮「有效劑量」，且若結合一或多種其他藥劑可達成或已達成所需結果，則可考慮以有效量給予單一藥劑。

【0482】 在一些實施例中，向患有諸如但不限於AD、接觸性皮膚炎、牛皮癬及IBD之發炎性疾病之患者投與有效劑量之抗CD1a抗體。

【0483】 在一些實施例中，投與有效劑量之抗CD1抗體(例如Ab571)以治療及/或預防與CD1a表現及/或CD1a活性相關或由其介導之疾病、病症及病況，該等疾病、病症及病況包括但不限於發炎性疾病，該發炎性疾病諸如但不限於AD、接觸性皮膚炎、牛皮癬及IBD。

【0484】 在一些實施例中，投與有效劑量之抗CD1a抗體(例如Ab571)以預防AD之徵象或症狀或減少AD之徵象或症狀的發生。在一些實施例中，一次性投與抗CD1a抗體(例如Ab571)之預防性投與。在一些實施例中，在持續基礎上投與抗CD1a抗體(例如Ab571)之預防性投與(例如一次或超過一次劑量，經一段時間)。

【0485】 在一些實施例中，該方法或用途包含投與約1 mg至約1000 mg之劑量。在一些實施例中，該方法或用途包含投與作為初始固定劑量之約1 mg至1000 mg之劑量。在一些實施例中，該方法或用途包含投與視情況作為初始固定劑量之約1 mg至約2 mg、約2 mg至約5 mg、約5 mg至約10 mg、約10 mg至約20 mg、約20 mg至約30 mg、約30 mg至約40 mg、約40 mg至約50 mg、約50 mg至約60 mg、約60 mg至約70 mg、約70 mg至約80 mg、約80 mg至約90 mg、約90 mg至約100 mg、約100 mg至約150 mg、約150 mg至約200 mg、約200 mg至約300 mg、約300 mg至約400 mg、約400 mg至約500 mg、約500 mg至約600 mg、約600 mg至約700 mg、約700 mg至約800 mg、約800 mg至約900 mg或約900 mg至約1000 mg之劑量。在一些實施例中，該方法或用途包含投與約15 mg、30 mg、40 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、300 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg或1000 mg抗CD1a抗體或其抗原結合片段或其醫藥組合物之劑量。在一些實施例中，劑量為初始固定劑

量。

【0486】 在一些實施例中，該方法或用途包含投與約2 mg、10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg或150 mg本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段或其醫藥組合物之劑量。在一些實施例中，該方法或用途包含在每週基礎上投與約2 mg、10 mg、30 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg或150 mg本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段或其醫藥組合物之劑量。在一些實施例中，該方法或用途包含在每週基礎上下投與約2 mg、10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg或150 mg抗CD1a抗體(例如Ab571)或其抗原結合片段或其醫藥組合物之劑量。

【0487】 在一些實施例中，該方法或用途包含投與視情況作為初始劑量之約0.01 mg/kg至約300 mg/kg、約1 mg/kg至約250 mg/kg、約10 mg/kg至約200 mg/kg、約50 mg/kg至約150 mg/kg或約75 mg/kg至約100 mg/kg抗體或其抗原結合片段或醫藥組合物之劑量。在初始劑量之後可為一或多次後續劑量。在一些實施例中，一或多次後續劑量可按每週、每隔一週、每三週、每四週、每五週、每六週、每七週、每八週、每九週、每十週、每十一週或每十二週中之至少任一者投與。

【0488】 在初始劑量之後可為一或多次後續劑量。在一些實施例中，與初始劑量相比，後續劑量為相同劑量、較低劑量或較高劑量之抗CD1a抗體。在一些實施例中，一或多次後續劑量可按每週、每隔一週、每三週、每四週、每五週、每六週、每七週、每八週、每九週、每十週、每十一週或每十二週中之至少任一者投與。特定劑量方案為涉及避免顯著非所需副作用之最大劑量或給藥頻率的劑量方案。

【0489】 本發明之醫藥組合物亦可經由一或多種投與途徑、使用此項技術中已知之多種方法中之一或多者來投與。如熟習此項技術者應瞭解，投與途徑及/或模式將視所需結果而變化。用於本發明之抗體之所選投與途徑包括靜脈內、肌內、皮內、腹膜內、皮下、脊髓或其他非經腸投與途徑，例如藉由注射或輸注。非經腸投與可表示除經腸及局部投與外之通常藉由注射進行之投與模式，且包括但不限於靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊髓內、硬膜外及胸骨內注射及輸注。可替代地，本發明之組合物可經由諸如局部、表皮或經黏膜投與途徑，例如鼻內、經口、經陰道、經直腸、舌下或局部之非非經腸途徑投與。

【0490】 在一些實施例中，本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段係靜脈內投與。在一些實施例中，本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段係皮下投與。在一些實施例中，本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段係局部投與。

【0491】 在一些實施例中，本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段係在每週基礎上靜脈內或皮下投與。在一些實施例中，本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段係在每週基礎上以約15 mg、約30 mg、約40 mg、約100 mg、約150 mg、約300 mg或約600 mg之單位劑量皮下投與。在一些實施例中，本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段係在每週基礎上以約150 mg或約500 mg之單位劑量靜脈內投與。

【0492】 在一些實施例中，在每週基礎上向個體投與本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段，及每天、每週、每兩週、每月或根據需求向個體投與有效治療及/或預防疾病(例如AD)之至少一種徵象及/或症狀的

治療活性化合物或儀器治療。本發明提供單獨或與其他療法組合向有需要之個體投與之包含本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物的方案。本發明之組合療法中之療法(例如預防劑或治療劑)可向個體同時或依序投與。本發明之組合療法中之療法(例如預防劑或治療劑)亦可循環投與。

【0493】 在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段或包含其之醫藥組合物係約一週兩次、一週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每五週一次、每六週一次、每七週一次、每八週一次、每九週一次、每十週一次、一月兩次、一月一次、每兩個月一次、每三個月一次、每四個月一次、每五個月一次、每六個月一次、每七個月一次、每八個月一次、每九個月一次、每十個月一次、每十一個月一次或每十二個月一次投與。在一些實施例中，抗CD1a抗體或其抗原結合片段或包含其之醫藥組合物係約每四週一次投與。

【0494】 在一些實施例中，本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段係每兩週一次、每三週一次、每四週一次或每五週一次靜脈內或皮下投與。在一些實施例中，本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段係每兩週一次、每三週一次或每四週一次以約15 mg、約30 mg、約40 mg、約100 mg、約150 mg、約300 mg或約600 mg之單位劑量皮下投與。在一些實施例中，本發明之抗CD1a抗體或其抗原結合片段係每四週一次(Q4W)以約30 mg之單位劑量皮下投與。

【0495】 在一些實施例中，劑量之一部分係藉由靜脈內推注來投與且劑量之其餘部分係藉由抗體調配物輸注來投與。舉例而言，0.01 mg/kg抗CD1a抗體或其抗原結合片段之靜脈內注射可以推注形式給予，且抗體

劑量之其餘部分可藉由靜脈內注射來投與。預定劑量之抗CD1a抗體或其抗原結合片段可例如經一個半小時至兩小時至五小時之時段投與。

【0496】必要時，組合物亦可包括助溶劑及諸如利多卡因(lidocaine)之局部麻醉劑以減輕注射部位處之疼痛。另外，亦可例如藉由使用吸入器或霧化器及具有噴霧劑之調配物採用經肺投與。參見例如美國專利第6,019,968號、第5,985,320號、第5,985,309號、第5,934,272號、第5,874,064號、第5,855,913號、第5,290,540號及第4,880,078號；及PCT公開案第WO 92/19244號、第WO 97/32572號、第WO 97/44013號、第WO 98/31346號及第WO 99/66903號，該等案中之各者以全文引用之方式併入本文中。

套組

【0497】本發明亦提供包含本文所描述之抗CD1a抗體或其抗原結合片段中之任一者或全部的套組。本發明之套組包括一或多個容器及根據本文所描述之本發明方法中之任一者之使用說明書，該一或多個容器包含本文所描述之抗CD1a抗體或其抗原結合片段。一般而言，此等說明書包含對用於上文所描述之治療性治療之抗體投與的描述。在一些實施例中，提供用於產生單次劑量投與單位之套組。在某些實施例中，套組可含有具有乾燥蛋白之第一容器及具有水性調配物之第二容器。在某些實施例中，包括含有例如單室及多室預填充注射器或裝置(例如液體注射器及凍乾注射器)之施用器的套組。

【0498】在一些實施例中，套組含有包含抗CD1a抗體或其抗原結合片段之施用器，其中施用器經設計或可接受用於患者(例如患有AD之患者)之自行投與。在一些實施例中，自行投與係藉由皮下投與來進行。

【0499】 與抗CD1a抗體或其抗原結合片段之使用相關之說明書一般包括關於預期治療之劑量、給藥時程及投與途徑(例如SC或IV)之資訊。容器可為單位劑量、散裝封裝(例如多劑量封裝)或次單位劑量。本發明之套組中所供應之說明書通常為在標籤或藥品說明書(例如套組中所包括之紙片)上之書面說明書，但機器可讀說明書(例如磁性或光學儲存盤上載有之說明書)亦為可接受的。

【0500】 本發明之套組處於合適封裝件中。合適封裝件包括但不限於小瓶、瓶子、罐、軟質封裝件(例如密封美拉(Mylar)或塑膠袋)及其類似封裝件。亦涵蓋用於與諸如吸入器、經鼻投與裝置(例如噴霧機)或諸如小型泵之輸注裝置之特定裝置組合使用的封裝。套組可具有無菌出入口(例如，容器可為靜脈內溶液袋或具有可經皮下注射針刺穿之塞子之小瓶)。容器亦可具有無菌出入口(例如，容器可為靜脈內溶液袋或具有可經皮下注射針刺穿之塞子之小瓶)。組合物中之至少一種活性劑為本發明之抗CD1a抗體。容器可進一步包含額外治療劑。

【0501】 在一個實施例中，存在進一步包含有效治療或預防諸如但不限於AD之發炎性疾病之症狀之第二治療活性化合物或儀器治療的套組，其中一定量之抗CD1a抗體及第二化合物或儀器治療一起在發炎性疾病之症狀治療或預防中達成協同作用，亦即，組合為「協同的」(亦即，組合提供大於兩種或更多種個別療法之僅累加作用的作用)。此類包含協同組合療法之套組可有利地利用較低劑量之所投與治療劑，因此避免了與各種單一療法相關之可能毒性或併發症。

【0502】 在一些實施例中，套組可進一步包含適用於治療或預防AD之徵象及/或症狀之至少一種額外治療活性化合物，該治療活性化合物

包括例如針對IL-1a、IL-1b、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-17、IL-18、IL-21、IL-23、IL-25、IL-26、IL-31、IL36 IFN α 、IFN γ 中之一或多者之拮抗劑或其各別受體之拮抗劑、抗炎劑、重組干擾素 γ 、NSAID、類固醇、鈣調神經磷酸酶抑制劑、度匹魯單抗及/或皮質類固醇。

【0503】 套組可視情況提供諸如緩衝劑之額外組分及解釋資訊。通常，套組包含容器及在容器上或與容器相關之標籤或藥品說明書。

【0504】 本發明亦提供包含本文所描述之抗體或其抗原結合片段中之任一者或全部的診斷套組。診斷套組適用於例如偵測樣本中之CD1a之存在。在一些實施例中，診斷套組可用於識別患有潛伏疾病、病症或病況之個人，該潛伏疾病、病症或病況可將個人置於罹患CD1a介導之疾病、病症或病況之風險下。在一些實施例中，診斷套組可用於偵測疑似患有CD1a介導之疾病、病症或病況之個人中之CD1a之存在及/或含量。

【0505】 本發明之診斷套組包括一或多個容器及根據本文所描述之本發明方法中之任一者之使用說明書，該一或多個容器包含本文所描述之抗CD1a抗體或其抗原結合片段。一般而言，說明書包含CD1a抗體或其抗原結合片段用於偵測處於患有諸如AD之CD1a介導之疾病、病症或病況之風險下或疑似患有該疾病、病症或病況之個人中CD1a之存在的用途描述。在一些實施例中，例示性診斷套組可經組態以含有諸如CD1a抗體或其抗原結合片段之試劑、陰性對照樣本、陽性對照樣本及套組使用說明書。

生物寄存

【0506】 抗CD1a Ab571之重鏈及輕鏈係依據符合布達佩斯條約

(Budapest Treaty)之條款經美國菌種中心(ATCC)寄存，10801 University Boulevard, Manassas, Va. 20110-2209, USA, 2020年7月29日。

抗體	描述	SEQ ID NO:	ATCC寄存編號
Ab571	Ab571-VH (Ab571之重鏈可變區)	55	PTA-126810
Ab571	Ab571-VL (Ab571之輕鏈可變區)	28	PTA-126811

【0507】 寄存係依據國際承認用於專利程序目的之微生物體寄存布達佩斯條約及其下條例(Budapest Treaty on the International Recognition of the Deposit of Microorganisms for the Purpose of Patent Procedure and Regulations thereunder) (布達佩斯條約)之規定進行。此確保維持自寄存之日起30年之寄存物之活力培養。寄存將由ATCC依據布達佩斯條約之條款提供，且受制於輝瑞公司與ATCC之間的協定，該協定確保在相關美國專利發佈後或在任何美國或外國專利申請案對公眾公佈後，以上不分先後，公眾可永久且無限制地利用寄存培養物之後代，且確保可利用由經授權之美國專利及商標局委員根據35 U.S.C.第122節及依據其之委員規則(包括特定參考886 OG 638之37 C.F.R.第1.14節)所確定之寄存培養物之後代。

【0508】 本申請案之受讓人已同意，若在合適條件下培養時，所寄存之物質培養物死亡或丟失或受到毀壞，則將通知以即時用另一相同物質置換該等物質。所寄存之物質之可用性不應解釋為許可在違反由任何政府部門根據其專利法授予之權利之情況下實踐本發明。

通用技術

【0509】 應理解，本發明不限於特定合成製造方法，該等方法當然可有所變化。除非本文另外定義，否則結合本發明使用之科學及技術術語應具有一般熟習此項技術者通常所理解之含義。此外，除非上下文另有需

要，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。一般而言，結合本文所描述之細胞及組織培養、分子生物學、免疫學、微生物學、遺傳學及蛋白質與核酸化學及雜交以及其技術使用之命名法為此項技術中熟知且常用的命名法。

【0510】 除非另外指示，否則本發明之實施將採用在此項技術內之分子生物學(包括重組技術)、微生物學、細胞生物學、生物化學及免疫學之習知技術。該等技術完整闡述於諸如以下之文獻中：Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第二版 (Sambrook 等人, 1989) Cold Spring Harbor Press；Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait, 編, 1984)；Methods in Molecular Biology, Humana Press；Cell Biology: A Laboratory Notebook (J.E. Cellis, 編, 1998) Academic Press；Animal Cell Culture (R.I. Freshney, 編, 1987)；Introduction to Cell and Tissue Culture (J.P. Mather 及 P.E. Roberts, 1998) Plenum Press；Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J.B. Griffiths 及 D.G. Newell, 編, 1993-1998) J. Wiley and Sons；Methods in Enzymology (Academic Press 公司)；Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir 及 C.C. Blackwell, 編)；Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller 及 M.P. Calos, 編, 1987)；Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel 等人編, 1987)；PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis 等人編, 1994)；Current Protocols in Immunology (J.E. Coligan 等人編, 1991)；Sambrook 及 Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第3版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (2001)；Ausubel 等人, Current Protocols in

Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (2002) ; Harlow and Lane Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (1998) ; Coligan等人, Short Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY (2003) ; Short Protocols in Molecular Biology (Wiley 及 Sons, 1999) ; Immunobiology (C.A. Janeway及P. Travers, 1997) ; Antibodies (P. Finch, 1997) ; Antibodies: a practical approach (D. Catty.,編, IRL Press, 1988-1989) ; Monoclonal antibodies: a practical approach (P. Shepherd 及 C. Dean,編, Oxford University Press, 2000) ; Using antibodies: a laboratory manual (E. Harlow 及 D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999) ; The Antibodies (M. Zanetti 及 J.D. Capra,編, Harwood Academic Publishers, 1995)。

【0511】 酶促反應及純化技術係根據製造商說明書如此項技術中通常所實現或如本文所描述來執行。結合本文所描述之分析化學、生物化學、免疫學、分子生物學、合成有機化學以及醫學及醫藥化學、及其實驗室程序及技術使用之命名法為此項技術中熟知且常用的命名法。標準技術係用於化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及遞送以及患者治療。

等效方案

【0512】 前述描述及以下實例詳述本發明之某些特定實施例且描述本發明人考慮之最佳模式。然而，應瞭解，無論以文字呈現之前述內容可如何詳細，本發明均可以許多方式實踐且本發明均應根據所附申請專利範圍及其任何等效方案來解釋。

【0513】 儘管已參考各種申請案、方法、套組及組合物描述所揭示

之教示內容，但應瞭解，在不背離本文中之教示內容及下文所主張之揭示內容之情況下可作出各種改變及修改。提供以下實例以更好地說明所揭示之教示內容，且不意欲限制本文所呈現之教示內容之範疇。儘管已就此等例示性實施例而言描述本發明之教示內容，但熟習此項技術者將容易理解在無不當實驗情況下此等例示性實施例之大量改變及修改係可能的。所有該等改變及修改皆在本發明教示內容之範疇內。

【0514】 包括專利、專利申請案、論文、教科書及其類似者之本文所引用之所有參考文獻及其中引用之參考文獻至其尚未引用之程度，特此以全文引用之方式併入。在所併入文獻及類似材料中之一或多者與包括但不限於所定義之術語、術語用法、所描述之技術或其類似者之本申請案不同或抵觸之情況下，以本申請案為準。

實例

【0515】 為了可更好地理解本發明，闡述以下實例。此等實例僅出於說明目的且不應解釋為以任何方式限制本發明之範疇。

實例1：識別來自大鼠融合瘤之抗CD1a抗體及測試嵌合IgG。

【0516】 使雌性史泊格多利大鼠(Sprague Dawley rat)免疫接種人類單鏈CD1a- β_2 M重組蛋白(SEQ ID NO: 2)以及RIBI佐劑，每週兩次，達4週。經由腹膜內注射向動物給予抗原-佐劑混合物。在給藥期結束時，自經免疫接種之動物收集測試血液，且藉由ELISA測定針對人類及食蟹獼猴CD1a- β_2 M重組蛋白之力價。另外，亦藉由流動式細胞測量術檢驗測試血液對於細胞表面上穩定表現人類或食蟹獼猴CD1a蛋白之CHO細胞以及對不表現CD1a之親本CHO之反應性。

【0517】 選擇在重組CD1a蛋白及細胞表面CD1a蛋白上均具有強力

價之動物用於融合瘤生產。簡言之，自經免疫接種之動物採集脾臟，且使經分離之脾細胞與小鼠P3X63Ag8.653骨髓瘤細胞(ATCC，目錄號為CRL-1580)融合。所得融合體係藉由使其在含有HAT (次黃嘌呤鈉、胺基喋呤及胸苷)之培養基中生長來加以選擇。首先對經成功融合之融合瘤針對人類或食蟹獼猴CD1a- β_2 M重組蛋白之反應性進行篩檢。為了消除特異性辨識融合蛋白之 β_2 M部分之融合瘤，在含有 β_2 M多肽之人類FcRn蛋白上對其進行反篩檢。對人類及食蟹獼猴CD1a反應性融合瘤對CHO/人類CD1a細胞及CHO/cyno CD1a細胞之反應性進行進一步篩檢以便識別特異性辨識細胞表面CD1a之融合瘤。另外，為了進一步消除展現針對其他CD1家族成員之交叉反應性之融合瘤，亦在穩定表現人類CD1b或CD1c蛋白之CHO細胞上對其進行篩檢。隨後，針對最後一組產生CD1a特異性單株抗體之融合瘤之如下文所描述之活體外抑制經工程改造T細胞株之CD1a依賴性活化的能力對其進行測試。

【0518】 為了進行T細胞活化分析，將經人類CD1a轉染之C1R細胞(C1R-huCD1a細胞)與表現特異性辨識CD1a之T細胞受體(TCR)等位基因BK6之Jurkat 76 (J76)細胞一起培育(Birkinshaw等人Nature Immunol 2015年3月;16(3):258-66)。在融合瘤上清液及對照抗體不存在或存在之情況下J76-BK6細胞之活化係藉由以下來評估：如下文所描述，藉由Mesoscale Discovery (MSD，K151QQD-4)分析量測分泌至培養基中之介白素2 (IL-2)，及藉由流動式細胞測量術量測細胞表面分化簇-69 (CD69)表現(CD69⁺細胞%)。阻斷CD1a與BK6 TCR之結合之抗體引起對IL-2分泌及CD69表現之抑制。

【0519】 將C1R-huCD1a細胞與滴定量之融合瘤上清液或經純化抗

體一起預培育，接著在37°C下與J76-BK6細胞共同培養隔夜。次日，將分析盤離心，移除上清液，在-20°C下冷凍且之後使用MSD分析來分析IL-2之存在。將剩餘細胞再懸浮於緩衝液中且使用特異性抗體(分別為BioLegend 344816、300110及310920)染色以用於CD3、CD1a及CD69之細胞表面表現。將細胞染色30分鐘，洗滌且在流式細胞儀上運作。隨後，選擇來自抑制CD1a依賴性T細胞活化(亦即，抑制IL-2分泌及CD69表現)之融合瘤之可變重鏈(VH)及可變輕鏈(VL)基因用於分子選殖及後續分析。

實例2：大鼠抗CD1a抗體重鏈及輕鏈可變區之選殖。

【0520】 使用SMART® cDNA合成系統(Clontech Laboratories公司)選殖抗CD1a抗體之重鏈及輕鏈可變區，接著進行PCR擴增。使用RNEasy套組(Qiagen)及SMART® IIA寡核苷酸(Clontech Laboratories公司)以及Superscript™ III反轉錄酶(Invitrogen)由自約500,000個融合瘤細胞分離之1 µg總RNA合成cDNA。隨後，藉由PCR使用黏合至SMART® IIA寡核苷酸序列之引子及大鼠恆定區特異性引子(對於輕鏈，為大鼠κ；及對於重鏈，為大鼠IgG1)、用Q5®高保真2×主混合物(New England Biolabs公司)來擴增cDNA。將重鏈及輕鏈PCR產物次選殖至pCR4-TOPO載體(Invitrogen)中且測定核酸序列。隨後，將可變重鏈區選殖至含有經突變以消除效應功能(Leu234Ala、Leu235Ala及Gly237Ala，EU編號；美國專利第5,624,821號)之人類IgG1恆定區(SEQ ID NO: 86)的pTT5哺乳動物表現載體中，產生了嵌合重鏈。將可變輕鏈區選殖至含有人類κ恆定區(SEQ ID NO: 11)之pTT5哺乳動物表現載體中以產生嵌合輕鏈。

【0521】 隨後，使用標準技術在人類胎腎(HEK)細胞中表現嵌合抗

體且自人類胎腎(HEK)細胞純化嵌合抗體，且在上文所描述之T細胞活化分析中再測試其活性。T細胞活化分析之代表性結果示於圖1A、圖1B及表1中。如藉由CD1a依賴性CD69表現減少(圖1A)及表現BK6之J76細胞對IL-2生產之抑制(圖1B)所表明，嵌合抗CD1a抗體強效抑制CD1a依賴性T細胞活化。圖1A及圖1B中所示之實驗之IC₅₀值示於表1中。OKT6為市售CD1a阻斷抗體。OKT6序列係自獲自ATCC之融合瘤(CRL8020™)選殖且以嵌合人類IgG1形式製成。

表1.圖1A及圖1B中所示之實驗之IC₅₀值。

抗體	CD69表現， IC ₅₀ (nM)	IL-2分泌， IC ₅₀ (nM)
Ab2	0.043	0.018
Ab8	0.051	0.018
Ab20	0.040	0.012
Ab29	0.036	0.013
Ab36	0.093	0.031
Ab40	0.069	0.022
人類IgG1 (EFN)同型對照	>100	>100
OKT6-人類IgG1 (EFN)	0.042	0.028

EFN = 零效應功能

實例3.大鼠抗CD1a抗體之人類化。

【0522】 四種大鼠抗CD1a抗體(Ab8、Ab36、Ab40及Ab80)之可變區之人類化係使用此項技術中已知之CDR移植策略來執行(例如Hwang等人, 2005; Methods 36, 第35-42頁)。抗CD1a抗體之互補決定區(CDR)係基於Kabat定義來確定(Kabat EA, Wu TT, Perry HM, Gottesman KS, Foeller C. *Sequences of Proteins of Immunological Interest*. 美國衛生與人群服務部, NIH出版物第91-3242號, 1991), 其中環之始端係自H31(Kabat)延伸至H26之CDR-H1除外。將親本大鼠Ab之CDR插入(移植)至人類接受體構架序列中, 對於重鏈, 該等序列為IGHV3-7*01, 且對於輕

鏈，該等序列為IGKV1-39*01，且使該等CDR分別在含有人類IgG1（經突變以消除效應功能，如下：Leu234Ala、Leu235Ala及Gly237Ala，EU編號；美國專利第5,624,821號）或人類κ恆定區之載體中合成。基於結構模型化，在VH域及VL域之構架區中引入針對親本大鼠序列之有限回復突變。如下文所描述，在HEK細胞中產生Ab變異體，且使用針對親本嵌合（非CDR移植）抗體之競爭ELISA量測Ab變異體結合活性之保留。

【0523】 為了進行競爭ELISA，高結合Costar ELISA盤在4°C下用0.1 µg/孔(100 µL之1 µg/mL)的CD1a蛋白在PBS緩衝液中塗佈隔夜。隨後，洗滌盤且在室溫下用PBS + 3%牛血清白蛋白(BSA)阻斷盤3小時。將各種濃度(通常在3倍稀釋度下)之抗體變異體與固定濃度之經生物素標記之親本(嵌合)抗體預混合，且將混合物添加至經阻斷盤之孔中。培育2小時之後，洗滌盤且將盤與鏈黴抗生物素蛋白-HRP二級試劑一起培育1小時。洗滌之後，將盤與單組分HRP受質一起培育且使用Envision盤讀取器(Perkin Elmer)量測在450 nm下之顯色顏色。

【0524】 如圖2中所示，人類化殖株Ab138及Ab140在此分析中展現與親本嵌合(非CDR移植) Ab40極類似之活性，此表明其充分保留結合親和力。基於與其他殖株相比，Ab138之人類/cyno CD1a親和力及對等性(parity)總體可接受，所預測T細胞抗原決定基及化學責任位點數目合理，從而選擇Ab138用於進一步最佳化。

實例4.具有人類CD1a之Ab138 Fab之共晶體結構測定。

【0525】 藉由用木瓜酶裂解全長IgG且使用蛋白A樹脂移除Fc來獲得抗CD1a抗體Ab138之Fab片段(Fab138)。在HEK細胞中表現人類β2M-CD1a-His6蛋白(SEQ ID NO:95)且使用標準技術將其純化。使用X射線結

晶學以確定與人類CD1a蛋白複合之Ab138之Fab域的結構。

【0526】 為了進行結晶試驗，將人類 β 2M-CD1a-His6蛋白與Fab138以1:1.5莫耳比混合，且在TBS緩衝液pH 7.5中將複合物濃縮至10 mg/ml。藉由在含有100 mM二甲胂酸鈉pH 6.5、100 mM乙酸鎂及15% PEG 6000之條件下之懸滴式蒸氣擴散法獲得晶體。晶體與單斜晶空間群 $P2_1$ 具有一致對稱性，其中單位晶胞參數 $a=42.23 \text{ \AA}$ ； $b=174.13 \text{ \AA}$ ； $c=120.16 \text{ \AA}$ 、 $\beta=90.1^\circ$ 且在結晶不對稱單元中具有CD1a-Fab138複合物之兩個複本。自在阿岡國家研究所(Argonne National Laboratory)之IMCA光束線17-ID處之單一冷凍晶體收集設定成 2.14 \AA 解析度之資料。

【0527】 對資料進行處理且使用自動PROC按比例調整。藉由用PHASER進行分子置換來解析結構，以來自pdb=4x6f之CD1a模型及基於來自吾等內部結構資料庫之最近同源結構建構之Fab138之同源模型開始。藉由搜索CD1a之兩個複本及Fab138之兩個複本獲得解決方案。以複合物之兩個複本作為模型進行計算之所得電子密度圖具有明確品質。使用COOT進行若干輪反覆的手動調整及模型重建，以及使用自動BUSTER進行結晶優化，產生CD1a-Fab138之最終模型，其中結晶 R_{work} 為21.1%且 R_{free} 為25.8%，其中 $R_{\text{work}} = \frac{\|F_{\text{obs}}\| - |F_{\text{calc}}|}{|F_{\text{obs}}|}$ 及 R_{free} 等效於 R_{work} ，但經計算用於自優化過程省略掉之隨機選擇之5%的反射。共晶體結構顯露CD1a與Ab138之間的相互作用(圖3)。若相互作用殘基對符合以下5個準則中之任一者，則將其識別為相互作用的：1)在3.8埃內之跨界面重原子-重原子(非氫)接觸；2)跨界面鹽橋接觸；3)跨界面氫鍵接觸；4)在3.8埃內之與跨越界面之共用水分子之極性接觸；5)自由態與結合態之間的殘基可及表面積(ASA)減小超過20平方埃，以及對應誘導之跨界面的殘基之自由

態與結合態之間的ASA減小至少10平方埃。識別包含以下總共54個胺基酸殘基之56種CD1a/Ab138殘基對相互作用：26個在CD1a抗原上、14個在Ab138重鏈上及14個在抗體輕鏈上。

【0528】 基於相互作用殘基對界面之貢獻來將相互作用殘基進一步分成三個層級。第1層殘基(列於表2中)符合以下3個準則中之至少一者：1) > 80平方埃之藉由界面埋入之ASA；2) > 90%之藉由界面埋入之呈自由態之ASA以及> 30平方埃之藉由界面埋入之ASA；3) > 6個在3.8埃內之跨界面重原子-重原子接觸以及> 1個跨界面鹽橋或氫鍵接觸。第2層殘基不符合第1層準則中之任一者，但符合以下4個寬鬆準則中之至少一者：1) > 40平方埃之藉由界面埋入之ASA；2) > 50%之藉由界面埋入之呈自由態之ASA；3) > 4個在3.8埃內之跨界面重原子-重原子接觸；4) > 1個跨界面鹽橋或氫鍵接觸。將不符合第1層或第2層準則之相互作用殘基分類為第3層。第1層界面殘基及其相互作用特性連同整個界面之特性彙總於表2中。所有3個層級類別之殘基在表3中之序列中經突出顯示。

【0529】 表2：在CD1a/Ab138界面內之18個第1層相互作用殘基清單。「特異性相互作用」欄中之值表示涉及給定殘基之各相互作用類型之所有觀測結果的總和。三個「可及/埋入表面積」欄中以平方埃(\AA^2)為單位之值表示呈自由狀態之給定殘基之可及表面積(ASA)、呈結合態之殘基之ASA及兩者之差：殘基之埋入表面積(BSA)。最後一欄記錄在複合物形成後埋入之殘基之自由態ASA百分比。完整界面之相關值包括於表格最末列中。

殘基			特異性相互作用				可及/埋入表面積(Å ²)			呈ASA %形式 之 BSA， 自由態
鏈(A： CD1a 鏈，H： 重鏈， L：輕鏈)	位置	胺基酸	在3.8 Å內之 重原子	鹽橋	H鍵(排除 鹽橋)	共用水	ASA， 自由態	ASA ，結 合態	BSA	
A	78	GLU	14	1	1	2	140.9	26.9	114.0	80.9
A	81	LYS	8	1	1		125.0	51.6	73.4	58.7
A	82	GLU	9		1	1	112.7	1.6	111.1	98.6
A	85	THR	4		2		63.7	2.8	60.8	95.5
A	89	ILE	1			1	79.6	7.6	72.0	90.4
A	93	ARG	10	1	1		111.9	36.7	75.2	67.2
A	170	HIS	18		2		118.8	2.8	116.0	97.6
A	173	ASP	13	1	2		74.3	1.5	72.8	98.0
A	177	ASN	6		1		75.1	3.8	71.3	95.0
H	99	ILE	5				109.7	9.1	100.6	91.7
H	100	PRO	8		1		51.7	0.2	51.5	99.6
H	100A	THR	2			1	31.3	0.0	31.3	100.0
H	100C	TRP	2				46.7	1.0	45.7	97.9
L	30	SER	7		1	1	61.1	14.8	46.2	75.7
L	49	TYR	3			1	61.6	1.5	60.1	97.5
L	53	ARG	14	1	3		146.2	32.8	113.3	77.5
L	56	ASP	10	1	1		135.9	75.8	60.1	44.2
L	94	TYR	12		1		107.4	49.9	57.6	53.6
完整界面BSA			115	6	15	5			2397.1	

【0530】表3：突出顯示之CD1a及Ab138之第1層、第2層及第3層相互作用殘基之部分序列表。第1層殘基(亦示於表2中)加粗且帶下劃線，第2層殘基加粗而不帶下劃線，且第3層殘基呈斜體。CD1a包括9個第1層殘基、7個第2層殘基及10個第3層殘基。Ab138輕鏈包括5個第1層殘基、6個第2層殘基及3個第3層殘基。Ab138重鏈包括4個第1層殘基、8個第2層殘基及2個第3層殘基。

SEQ ID NO	描述	序列
1	人類CD1a蛋白 (具有信號肽)	MLFLLLPLLA VLPGDGNADG LKEPLSFHVT WIASFYNHSW KQNLVSGWLS DLQHTWSDN SSTIVFLCPW SRGNFSNEEW <u>KELET</u> <u>TLFRIR</u> T <u>RS</u> FEGIRR YAHQLQFEYP FEIQVTGGCE LHSQKVSQSF LQLAYQGSDF VSFQNNSWLP YPVAGNMAKH FCKVLN <u>QNH</u> EN <u>DITHN</u> LLS <u>DTCPR</u> FILGL LDAGKAHLQR QVKPEAWLSH GPSPGPGHLQ LVCHVSGFYP KPVWVMWMRG EQEQQGTQRG DILPSADGTW YLRATLEVAA GEAADLSCRV KHSSLEGQDI VLYWEHHSSV GFILAVIVP LLLIGLALW FRKRCFC
7	Ab138_全LC	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIS NDLAWYQQKP GKAPKLLI <u>YG</u> AN <u>RLKD</u> GVPS RFSGSGSGTD YLTISLQP EDFATYYCQQ <u>SYKY</u> PYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEK
14	Ab138_全HC	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT <u>DFYMN</u> WVRQA PGKGLEWVAF <u>IRNKANG</u> YTT ESNPSVKGRF TISRDNKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR <u>ETTGIPTGWF</u> AYWGQGLT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYPPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLG PG(K)

【0531】 CD1a (與Ab138相互作用之殘基)上之抗原決定基區很大程度上受限於蛋白質之第1螺旋區及第3螺旋區，該等螺旋區一起包含26個相互作用殘基中之23個及第1層相互作用殘基中之所有9個。抗體-抗原界面處之僅有的其他CD1a殘基為作為用於第3螺旋區之封端殘基之Q167及N168 (根據SEQ ID NO: 1之編號)及在第2螺旋區前處於最後β轉角(N端域之β摺疊中之最末轉角)之N146。Ab138上之對應互補位區包括來自所有6個CDR以及來自構架-L2殘基Y49之貢獻殘基。除H1及L1之外的所有CDR

第 159 頁(發明說明書)

均對互補位貢獻至少5個殘基，其中涉及最多的為H3（7個相互作用殘基、4個第1層相互作用殘基）。

【0532】 在第1層相互作用殘基內，3個殘基尤其參與界面相互作用，其中BSA > 100平方埃且> 90%殘基ASA在結合後埋入。在抗體側上，重鏈上之I99在自由態下高度暴露且在結合態下嵌入界面中心附近之第1 CD1a螺旋與第3 CD1a螺旋之間。在抗原側上，H170模擬此行為；其亦在自由態下高度暴露且在結合態下嵌入Ab-重鏈與Ab-輕鏈之間，從而製作總共18個在3.8埃內之跨鏈接觸，其中2個為氫鍵。另外，在抗原側上，E82經抗體H3環環繞，與該環內之4個殘基相互作用；其亦與來自抗體輕鏈之一個殘基相互作用。

【0533】 在界面上存在6個鹽橋，其中6個鹽橋中之5個處於界面周邊；第6個鹽橋，亦即A-R93/L-D32更加處於中心。除與鹽橋並行之氫鍵之外，亦存在20個橋接界面之氫鍵；此等氫鍵中之5個由共用水分子介導。總體而言，界面埋入2397平方埃之CD1a與Ab138之間的面積。如由蛋白質資料庫晶體結構4X6C顯露，CD1a/Ab138界面類似於CD1a/BK6 TCR界面(描述於 Birkinshaw 等人, Nature Immunol. 16 (3), 258-266, 2015中)。CD1a上之Ab138及BK6抗原決定基之重疊繪示於圖4中。BK6 α 鏈佔據類似於Ab138重鏈之相對於CD1a之相對位置；BK6 β 鏈及Ab138輕鏈不類似，但略微重疊，尤其在CDR3內。BK6製作與16個CD1a殘基之3.8埃接觸。其中，13亦製作與Ab138之3.8埃接觸；來自該組之剩餘3個CD1a殘基中之2個不在3.8埃Ab138內，但藉由其他方式相互作用；最後剩餘殘基(Glu-171)不與Ab138相互作用。BK6 α 鏈更涉及兩個TCR鏈，其中所有3個CDR中之9個殘基與CD1a接觸。BK6 β 鏈僅具有全部在CDR3內

之5個接觸CD1a之殘基。

實例5.藉由噬菌體展示，使用基於晶體結構之合理設計之Ab138之親和力成熟及序列最佳化。

【0534】 接下來，執行Ab138之序列最佳化以降低如下文所描述之潛在免疫原性風險。

免疫原性風險預測

【0535】 使用用於預測MHCII肽結合之電腦模擬工具來預測人類化抗CD1a抗體Ab138之免疫原性風險。使用此等工具：(1)以用於序列中各個別肽之潛在MHCII結合之抗原決定基識別；(2)以用於抗原決定基分類，從而評估潛在MHCII肽結合子之風險；及(3)以用於總體序列評分，從而預測具有MHCII結合相關免疫原性風險之整個序列之總體風險。方法描述於下文。

抗原決定基識別

【0536】 使用兩種方案(下文所描述之經標記「方案1」及「方案2」)分析序列以識別抗原決定基。對於任一方案，由本文所描述之規則標記之任何序列視為抗原決定基。識別方法主要在胺基酸9聚體之位準下檢驗序列。

方案1：ISPRI/EpiMatrix

【0537】 序列經提交用於在ISPRI套裝軟體中進行EpiMatrix分析(ISPRI 1.8.0版，EpiVax公司，Providence, RI (2017).；Schafer JRA, Jesdale BM, George JA, Kouttab NM, De Groot AS. Prediction of well-conserved HIV-1 ligands using a matrix-based algorithm, EpiMatrix. Vaccine 16(19), 1880-84 (1998))。原始結果提供針對8種不同HLA類型之

各9聚體胺基酸片段之結合可能性等級(基於標準化標度呈百分位形式)。因此，存在8個針對各9聚體之預測結果(「觀測結果」)。在序列之各個別線性編號位置處開始生成9聚體(因此，同一9聚體有可能在同一序列中出現超過一次)。若任何4個觀測結果指示9聚體係在結合子前5%中(此意指，預測其係在用於至少4個HLA類型之結合子前5%中)，則9聚體視為所預測抗原決定基(「抗原決定基」)。可替代地，若8個預測結果中之任1個指示9聚體係在結合子前1%中，則9聚體亦視為所預測抗原決定基。

方案2：IEDB共識法

【0538】序列經提交用於使用MHC-II結合共識法(Wang P, Sidney J, Kim Y, Sette A, Lund O, Nielsen M, Peters B. Peptide binding predictions for HLA DR, DP and DQ molecules. BMC Bioinformatics 11, 568 (2010)；Wang P, Sidney J, Dow C, Mothé B, Sette A, Peters B. A systematic assessment of MHC class II peptide binding predictions and evaluation of a consensus approach. PLoS Comput Biol. 4(4), e1000048 (2008).)在IEDB中(Vita R, Overton JA, Greenbaum JA, Ponomarenko J, Clark JD, Cantrell JR, Wheeler DK, Gabbard JL, Hix D, Sette A, Peters B. The immune epitope database (IEDB) 3.0. Nucleic Acids Res. 1月28日 (43), D405-12 (2015).；IEDB MHC-II Binding Predictions, <http://www.iedb.org>)進行分析。軟體之輸出係根據15聚體排列結果。提供15聚體及HLA類型之各組合的共識分數及百分位等級。推導出各15聚體之共識之個別分數為15聚體中存在之某些9聚體之等級：各用於共識之方法報導9聚體之百分位等級，其中最緊密之百分位等級預測15聚體內之HLA結合。視為總體15聚體之值之共識為對在所有用於共識之方法中具

有中值分數之9聚體之預測。若(a)選擇9聚體作為15聚體之共識代表及(b)9聚體在用於所考慮之HLA類型之結合子前10%中具有百分位等級以及若對於同一9聚體，三種或更多種不同HLA類型存在準則(a)及(b) (亦即，三個觀測結果)，則將9聚體分類為抗原決定基。所考慮之HLA類型為DRB1*01、1*03、1*04、1*07、1*08、1*11、1*13及1*15，以上為標準ISPRI/EpiMatrix報告中之相同HLA類型。因此，儘管該方法之主要輸出為15聚體等級，但為了易於與方案1進行比較，重新解譯資料以獲得所預測9聚體抗原決定基清單。

抗原決定基分類

【0539】 各抗原決定基經分類為生殖系抗原決定基或非生殖系抗原決定基。對於抗體，吾等基於各抗原決定基在抗體內之位置(CDR或非CDR)來進一步分類各抗原決定基。

【0540】 吾等過濾自IMGT (www.imgt.org)獲得之人類V域之序列以移除經註解為偽基因之生殖系或開放閱讀框架(ORF)。剩餘序列中存在之任何所預測9聚體抗原決定基視為生殖系抗原決定基。J區或C區(包括IgG1、IgG2、IgG3及IgG4)中存在之抗原決定基或此等區之間的接合點亦經分類為生殖系抗原決定基。否則，抗原決定基經分類為非生殖系抗原決定基。可變域殘基係基於Kabat編號系統(Kabat EA, Wu TT, Perry HM, Gottesman KS, Foeller C. Sequences of Proteins of Immunological Interest. 美國衛生與人群服務部, NIH出版物第91-3242號(1991))加以編號。編號之後，CDR經界定為包括以下殘基：CDR-H1 (H26-H35，包括諸如H35A至H36但不包括H36之插入片段)、CDR-H2 (H50-H65，包括端點)、CDR-H3 (H95-H102，包括端點)、CDR-L1 (L24-L34，包括端

點)、CDR-L2 (L50-L56, 包括端點)、CDR-L3 (L89-L97, 包括端點)。若所預測9聚體抗原決定基之胺基酸中之任一者為CDR區之一部分, 則該抗原決定基為CDR抗原決定基。應注意, 吾等選擇之CDR-H1之起始位置(H26)不同於使用Kabat註解之一些其他公開案。

總序列免疫原性分數(調控T細胞抗原決定基調整分數)

【0541】對於個別鏈或對於抗體VH域及VL域之配對, 可如下藉由對成分9聚體中之各者進行求和來計算總分數:

【0542】檢驗9聚體及HLA類型之所有個別組合(「觀測結果」), 無論9聚體是否為抗原決定基。若特定觀測結果指示肽係在用於給定HLA類型之結合子前5%中, 則將此觀測結果之EpiMatrix Z-分數新增至與整個蛋白質序列相關之運行總計中。亦記錄所檢驗之觀測結果之總數目。唯一例外為, 假定由ISPRI識別為「調控T細胞抗原決定基」(T-reg)之9聚體之所有觀測結果均具有零EpiMatrix分數。

【0543】在運行總計中, 自各觀測結果(包括調控T細胞抗原決定基)減去 0.05×2.2248 之基線分數。最終分數計算如下:

T-reg調整分數 = (運行總計) \times 1000 / (觀測結果數目)。

【0544】較低分數指示較低所預測之免疫原性潛在性。應注意, 分數僅包括來自ISPRI/EpiMatrix之預測結果, 且不包括來自IEDB之資訊。因此, 由IEDB而非ISPRI預測之任何強HLA結合子均不影響分數。理論上, 若EpiMatrix亦不預測序列為可能結合子, 則相同序列可含有許多IEDB預測之HLA結合子且仍具有有利的T-reg調整分數。

免疫原性風險降低

【0545】以上方案識別出抗CD1a抗體Ab138序列中之8個非生殖系

T細胞抗原決定基-VH中4個(始於殘基H29、H32、H47及H50)及VL中4個(始於殘基L45、L46、L48及L86)。此等8個抗原決定基之9聚體胺基酸序列如下：FTDFYMNWV (Seq ID No.87)、FYMNWVRQA (SEQ ID NO: 88)、WVAFIRNKA (SEQ ID NO: 89)、FIRNKANGY (SEQ ID NO: 90)、KLLIYGANR (SEQ ID NO: 91)、LLIYGANRL (SEQ ID NO: 92)、IYGANRLKD (SEQ ID NO: 93)及YYCQQSYKY (SEQ ID NO: 94)。另外，總體序列免疫原性(Epivax)分數為-37.94。抗原決定基數目減少及總體序列分數降低經預測為降低序列之總體免疫原性風險。

【0546】 為了降低免疫原性風險，將突變引入8個所識別之非生殖系T細胞抗原決定基中之一些中以使得在吾等電腦模擬方案中不再將經突變序列登記為T細胞抗原決定基。移除非生殖系T細胞抗原決定基之突變組係由以下衍生：1)合理的基於結構之設計或2)作為經由合理設計之噬菌體展示庫(下文描述)進行之半隨機突變誘發之經篩檢輸出。

合理的基於結構之設計

【0547】 CD1a/抗CD1a抗體Ab138之共晶體結構係用於識別將不破壞結合相互作用且因此可用於調節T細胞抗原決定基之突變。兩種計算方案係用於預測Ab138 CDR內所有可能點突變對CD1a/Ab138結合($\Delta\Delta G$)之影響：1) Rosetta ddG (3.5版)係用於預測突變複合物相對於CD1a/Ab138複合物之穩定性的變化；2) foldX係用於預測突變複合物與CD1a/Ab138複合物之間的結合自由能的變化。若突變在Rosetta ddG中記錄低於1 kcal/mol之 $\Delta\Delta G$ 值或在foldX中記錄低於0.75 kcal/mol之 $\Delta\Delta G$ 值，則將其表示為「耐受的」；否則，將其丟棄。隨後，排列該組耐受突變以生成用於各含有Ab138序列之至多2種突變之抗原決定基區的替代序列，針對吾

等電腦模擬免疫原性方案對該等替代序列進行測試；丟棄不移除所關注之T細胞抗原決定基之序列。

使用噬菌體展示之最佳化策略

【0548】 如下文所描述，基於所獲得之結構資訊，應用合理設計及基於噬菌體之庫選擇策略來分離具有經增加親和力之抗CD1a Ab138之變異體、其他人類化CDR區、經改善之生物物理學特性及經降低之序列責任。

【0549】 在第一基於噬菌體庫之方法中，將人類化Ab138之VH域及VL域之DNA序列組合以在噬菌體表現載體中產生具有新增C端6×His (SEQ ID NO: 102)及Myc標籤之單鏈可變片段(scFv)。軟隨機突變及/或簡併密碼子經設計於Ab138之VH及VL CDR中之結構上重要的位點處。合成用於使此等殘基選擇性突變之寡核苷酸，且隨後使其用於在scFv核酸模板中生成突變序列庫。

【0550】 在第二合理設計方法中，點突變體經設計於Ab138 CDR之經界定位點處，且隨後以高通量方式經表現且以hIgG1格式經純化。使用競爭ELISA及/或Biacore評估經工程改造之變異體之結合親和力。

【0551】 在基於噬菌體庫之方法中，使用經生物素標記之CD1a蛋白執行選擇。將上文所描述之噬菌體池及鏈黴抗生物素蛋白磁珠(Dynabeads M-280鏈黴抗生物素蛋白)之等分試樣在室溫下在旋轉混合器(20 rpm)中在3%乳劑/PBS中分開阻斷1小時。將經阻斷噬菌體池在4000 rpm下離心10分鐘，將上清液轉移至新鮮管中且與6%阻斷緩衝液混合。將經阻斷噬菌體與過量莫耳濃度之去選擇試劑(例如dsDNA、胰島素及/或膜提取物)一起培育，在室溫下在旋轉振盪器(20 rpm)上培育1小時，與經

阻斷鏈黴抗生物素蛋白磁珠混合且培育1小時。藉由使用磁分離器使珠粒粒化來收集經去選擇之庫。

【0552】 使用Kingfisher磁性純化儀器(ThermoFisher)將各種濃度之經生物素標記之人類或cyno CD1a與經去選擇之噬菌體庫一起在室溫下在週期性混合之情況下在96深孔盤中培育1小時。在Kingfisher儀器上使用磁分離器來分離珠粒且在單獨96深孔盤中將其用PBS/0.1% Tween-20洗滌7次且用PBS洗滌11次。藉由在新鮮96孔盤中將經結合噬菌體與100 mM三乙胺(TEA)一起培育8分鐘，接著自磁珠分離來溶離經結合噬菌體。用2 M Tris-HCl pH 7.5中和經溶離噬菌體。使用經溶離噬菌體以使10 mL已生長至對數中期之大腸桿菌ER2738 (Lucigen，目錄號NC0292392)培養物(對應於~0.5之OD₆₀₀)受到感染。在37°C下在振盪之情況下在150 rpm下使細菌感染噬菌體1小時，在離心步驟之後將其濃縮且塗鋪於含有2%葡萄糖及100 µg/mL安比西林(ampicillin) (2X YTAG)之2X YT瓊脂盤上。亦將感染輸入或輸出噬菌體之大腸桿菌培養物之各種稀釋液塗鋪於2X YTAG瓊脂上以測定噬菌體力價。在30°C下生長隔夜之後，將10 mL 2X YTAG培養基添加至各生物分析盤中，且藉由刮擦菌苔使細胞再懸浮。將甘油添加至此細胞懸浮液中，得到17%最終濃度且將其在-80°C下儲存於等分試樣中直至進一步使用。為了拯救噬菌體以用於下輪選擇，使用100 mL此細胞懸浮液接種20 mL 2X YTAG培養基，該培養基在37°C (300 rpm)下生長至0.3-0.5之OD₆₀₀。隨後，使細胞重複感染3.3 mL MK13K07輔助噬菌體且將其在37°C (150 rpm)下培育1小時。接著，離心細胞，且使集結粒再懸浮於含康黴素/非葡萄糖之培養基(具有50 mg/mL康黴素及100 µg/mL安比西林之2X YT)中。使此培養物在30°C (300 rpm)下生長隔夜。離心

後，在上清液中採集噬菌體，且使其備用於如上文所描述之下輪選擇。

【0553】噬菌體淘選之後，藉由如下文所描述之HTRF (均相時差式螢光)分析使用經表現且自peri-prep提取之scFv評估輸出噬菌體殖株。

實例6：均相時差式螢光(HTRF)分析

用於HTRF分析中之periprep材料製備

【0554】視所用生長條件而定，scFv可於噬菌體粒子之表面上或於細菌周質空間中之溶液中表現。為了誘導scFv釋放至周質中，使用QPix菌落選取器(Molecular Devices)使含有具有0.1%葡萄糖/100 mg/mL安比西林之2X YT培養基之96深孔盤接種經解凍甘油儲備液(一種殖株/孔)且使盤在37°C (850 rpm)下生長~4小時。以0.1 mM最終濃度用異丙基 β -D-1-硫代半乳哌喃糖苷(IPTG)誘導培養物且使培養物在30°C (850 rpm)下生長隔夜。藉由滲壓衝擊來釋放細菌周質內容物(亦即periprep)。簡言之，將盤離心且使集結粒再懸浮於150 mL HEPES周質緩衝液(50 mM HEPES、0.5 mM EDTA、20%蔗糖，pH 7.4)中，接著添加150 mL 1:5 HEPES:水且將其在冰上培育30分鐘。將盤在4000 rpm下離心20分鐘且採集含scFv上清液。

HTRF分析

【0555】建立高通量競爭HTRF分析以便於識別親和力提高之殖株。根據製造商說明書，使用標記套組(CisBio)用螢光供給物鈹(Tb)標記親本抗體Ab138。使CD1a抗原經生物素標記，且隨後藉由添加鏈黴抗生物素蛋白-d2使其經螢光接受體d2標記。最終分析混合物由呈某一濃度比之經生物素標記之人類CD1a及Tb標記親本抗體組成，該抗體衍生自交叉滴定以達成最大信號-雜訊比。將含有所關注之scFv之periprep提取物以四

種不同稀釋度(至多10倍)以20 μ L於1 \times 分析緩衝液(50 mM磷酸鈉pH 7.5、400 mM氟化鉀、0.1% BSA)中之總反應體積添加至此結合系統中。培育一小時後，在Envision多標記盤讀取器(Perkin Elmer)上量測在665 nm及620 nm下之螢光。HTRF比經計算為在665 nm下之螢光/在620 nm下之螢光 \times 10,000。最大信號經定義為在scFv不存在之情況下具有經d2標記之CD1a之經Tb標記之Ab138的HTRF比，最小最大信號經定義為僅經d2標記之CD1a之HTRF比。若測試scFv產生比親本Ab138低之信號，則表明此抗體之親和力可高於親本Ab138之親和力。識別出顯示比親本Ab138潛在地高之親和力之獨特scFv殖株(圖5)且將其重新格式化成全長人類IgG。隨後，使用經純化IgG如上文重複分析，且將所得資料與親本抗體之資料進行比較。

【0556】 使用競爭ELISA，用如先前所描述之類似程序進一步確認針對Ab138具有強競爭之所選抗體。

【0557】 在下一步驟中，使用混合匹配(mix-and-match)法組合來自若干個別殖株之有利突變。純化各批次中之組合混合匹配突變體；在7個批次中製得總共305種不同殖株且藉由競爭ELISA及Biacore對其進行測試。使用上文所描述之方案，藉由計算所預測T細胞抗原決定基數目及總Epivax分數，執行電腦模擬序列分析以估計此等變異體之潛在免疫原性。另外，識別諸如用於轉譯後修飾(例如去醯胺化、異構化、氧化)之潛在位點之序列責任。執行額外分析以進一步表徵新的抗體變異體之物理化學特性。特定言之，對DNA及胰島素進行多反應性ELISA結合分析，且進行自相互作用AC-SINS分析(描述於下文)。此等分析評估此等IgG分子之非特異性或自相互作用之幾率，預期該等幾率與該等IgG分子之活體內特性

(例如清除率)相關。

實例7：DNA及胰島素多反應性ELISA分析

【0558】 在4 °C 下用含 10 mg/mL 來自鮭魚睪丸之DNA (Sigma-Aldrich, D1626)或5 mg/mL 人類胰島素(Sigma-Aldrich, I9278)之PBS pH 7.5塗佈三百八十四孔ELISA盤(Nunc Maxisorp)隔夜。在PerkinElmer Janus自動化工作台液體搬運機器人上進行ELISA。將孔用水洗滌，在室溫下用50 µL多反應性ELISA緩衝液(含有0.05% Tween-20、1 mM EDTA之PBS)阻斷1小時且用水沖洗三次。將25 µL經連續稀釋之mAb一式四份添加至孔中且在室溫下培育1小時。用水洗滌盤三次，且向各孔中添加25 µL與辣根過氧化酶結合之10 ng/mL山羊抗人類IgG (Fc特異性) (Jackson ImmunoResearch, 109-035-008)。將盤在室溫下培育1小時，用80 µL水洗滌三次，且向各孔中添加25 µL TMB受質(Sigma-Aldrich, T-0440)。約7分鐘後藉由向各孔中添加25 µL 0.18 M正磷酸來停止反應，且讀取在450 nm下之吸光度。DNA結合分數及胰島素結合分數(示於表5中)經計算為10 mg/mL抗體之ELISA信號與含有緩衝液代替初級抗體之孔之信號的比率。

【0559】 如表5中所示，Ab138之DNA及胰島素ELISA分數分別為5及7。5或更低之分數視為低/有利的。Ab571顯示兩個分數之改善(分別為4及3)。此外，在此多反應性分析中所測試之Ab138之所有其他經最佳化變異體展現< 5之有利分數(表5)。

實例8：親和力捕捉自相互作用奈米粒子光譜(AC-SINS)分析

【0560】 在Perkin-Elmer Janus液體搬運機器人上以384孔格式標準化AC-SINS分析。用80%山羊抗人類Fc (Jackson ImmunoResearch

Laboratories 公司 109-005-098) 與 20% 非特異性山羊多株抗體 (Jackson ImmunoResearch Laboratories 公司 005-000-003) 之混合物塗佈 20 nm 金奈米粒子 (Ted Pella 公司, 15705), 將該等金奈米粒子緩衝更換為 20 mM 乙酸鈉 pH 4.3 且稀釋至 0.4 mg/mL。在室溫下培育一小時之後, 用硫醇化聚乙二醇 (2 kD) 阻斷金奈米粒子上未佔據之位點。隨後, 使用針筒過濾器對經塗佈之奈米粒子進行 10 倍濃縮, 且將 10 μ L 添加至 100 μ L 含 0.05 mg/mL mAb 之 PBS pH 7.2。將經塗佈之奈米粒子與所關注之抗體一起在 96 孔聚丙稀盤中培育 2 小時且隨後轉移至 384 孔聚苯乙稀盤中且在 Tecan M1000 分光光度計上對其進行讀取。讀取增量為 2 nm 之 450-650 nm 之吸光度, 且使用 Microsoft Excel 巨集來識別最大吸光度, 使資料平滑, 且使用二階多項式擬合資料。自抗體樣本之經光滑最大吸光度減去平均空白 (單獨 PBS) 之經光滑最大吸光度以測定抗體 AC-SINS 分數 (示於表 5 中)。

【0561】 < 5 之 AC-SINS 分數視為有利/低的。Ab138 顯示 -1 之 AC-SINS 分數, 而 Ab571 具有 +1 之分數。在此分析中所測試之所有經最佳化抗體顯示小於或等於 5 之分數 (表 5)。

【0562】 VH 域及 VL 域之特定變化之作用如下 (基於 Kabat 之編號): 在 VH 域中, F32H 及 N35H/T 突變移除潛在 T 細胞抗原決定基且提高對 CD1a 之結合親和力。突變 F50H、I51T 及 N52aD 一起移除 2 個 T 細胞抗原決定基。突變 N53G 移除去醯胺化位點且 S62A 移除醣化位點。G98R/T 突變很大程度上提高抗體對 CD1a 之結合親和力。

【0563】 在 VL 域中, S30Y 及 N31F 突變移除去醯胺化位點且提高針對 CD1a 之結合親和力。突變 A51G、N52D/S、L54P 及 D56E 一起移除 2 個 T 細胞抗原決定基、1 個異構化位點且改善 CD1a 結合。Y92E 及 K93S 移除 1

個T細胞抗原決定基。最後，VH突變T28D、T30E、R52S、K52BS及輕鏈突變R53T、K55Q經設計以降低抗體多反應性(例如在DNA及胰島素ELISA分析中)。

【0564】表4：VH域CDR之序列比對(根據Kabat之編號)(表4按各欄之次序揭示SEQ ID NO 15、30、30、40、40、40、40、40、40、30、30、30、40、40、62、66、62、62、66、66、40、40、40、40、40、16、31、31、41、48、48、48、41、41、41、41、48、59、59、63、63、59、63、63、63、63、76、63、63、63、17、17、17、17、49、49、49、52、52、17、17、49、49、49、49、49、49、49、49、49、49、49、49、49、49及49，以上所有係各別的)。

VH CDR比對：

抗體	CDR-L1					CDR-L2					CDR-L3					T細胞抗原決定基數目	責任數目	Biacore KD(nM)	DNA ELISA 分數	胰島素 ELISA 分數	AC-SINS 分數	Epivax 分數												
	24	25	26	27	28	28	30	31	32	33	34	50	51	52	53								54	55	56	89	90	91	92	93	94	95	96	97
Ab138	L	A	S	E	D	I	S	N	D	L	A	G	A	N	R	L	K	D	Q	Q	S	Y	K	Y	P	Y	T	8	4	3.87	5	7	-1	-37.94
Ab491							Y	F				G	D				E				S						3	2	0.62			1	-54.36	
Ab492							Y	F				G	D				E			E	S						3	2	0.77			1	-56.18	
Ab504							Y	F				G	D							E	S						3	2	0.53			0	-60.54	
Ab514							Y	F					S	T	P					E							2	3	0.28	5	4	1	-61.07	
Ab555							Y	F				G	D				E			E	S						3	2	0.27	4	4	3	-58.8	
Ab556							Y	F				G	D				E			E	S						3	2	0.1	5	3	5	-60.62	
Ab559							Y	F				G	D				E			E	S						3	1	0.39			0	-57.43	
Ab560							Y	F				G	D				E			E	S						3	1	0.35			0	-59.25	
Ab571							Y	F				G	D				E			E	S						3	1	0.17	4	3	1	-57.37	
Ab572							Y	F				G	D				E			E	S						3	1	0.39	3	3	0	-59.19	
Ab579							Y	F				G	D				E			E	S						3	2	0.27			4	-58.74	
Ab585							Y	F					S	T	P					E							1	2	0.32	3	2	-1	-76.11	
Ab599							Y	F				G	D				E			E	S						2	1	0.52	2	1	2	-75.66	
Ab609							Y	F				G	D				E			E	S						1	1	0.56	3	2	-1	-75.98	
Ab610							Y	F				G	D				E			E	S						1	1	0.21	3	2	-1	-77.04	
Ab616							Y	F				G	D				E			E	S						2	1	0.46	3	2	-1	-75.11	
Ab623							Y	F				G	D				E			E	S						1	1	0.56	3	1	-1	-74.16	
Ab624							Y	F				G	D				E			E	S						1	1	1.3	3	2	-1	-75.22	
Ab656							Y	F				G	D				E			E	S						1	1	0.54	3	1	-1	-75.56	
Ab657							Y	F					S	T	P	Q				E							0	2	0.41	3	3	0	-75.16	
Ab660							Y	F					S	T	P					E							1	2	0.57	5	2	1	-67.36	
Ab673							Y	F				G	D				E			E	S						1	1	0.21	2	3	1	-72.89	
Ab681							Y	F				G	D				E			E	S						1	1	1.22	3	2	1	-75.05	
Ab689							Y	F				G	D				E			E	S						1	1	3.59	3	2	0	-73.23	

實例9.經最佳化抗體在對CD1a依賴性Jurkat T細胞活化之抑制中之活性。

【0566】 將表現CD1a之細胞與滴定量之抗體一起預培育，接著與表現BK6 T細胞受體之Jurkat (J76-BK6)細胞共同培養。培育隔夜之後，針對CD69表現及培養物上清液中IL-2之存在對細胞進行評估，如實例1中詳細描述。在經最佳化抗體之情況下觀測到對CD69表現及IL-2生產之強效抑制。該等經最佳化抗體之效力與親本Ab138相當或比其更好(表6)。

表6.對CD1a依賴性Jurkat T細胞活化之抗體依賴性抑制。

抗體	對CD69表現之抑制，IC ₅₀ (nM)	對IL-2生產之抑制，IC ₅₀ (nM)
Ab138	1.97	N.T.
Ab491	1.18	N.T.
Ab492	1.18	N.T.
Ab504	1.69	N.T.
Ab514	0.99	N.T.
Ab555	0.99	N.T.
Ab556	0.73	N.T.
Ab559	1.29	N.T.
Ab560	1.61	N.T.
Ab571	1.11	N.T.
Ab572	0.85	N.T.
Ab579	0.73	N.T.
Ab585	0.38	0.14
Ab599	0.30	0.08
Ab609	0.39	0.12
Ab610	0.44	0.09
Ab616	0.41	0.11
Ab623	0.35	0.17
Ab624	0.35	0.17
Ab656	0.48	0.22
Ab657	0.51	0.19
Ab660	0.33	0.15
Ab673	0.30	0.18
Ab681	0.42	0.12
Ab689	0.41	0.17

IC₅₀ =抑制最大反應之50%所需之濃度；nM =奈莫耳濃度；N.T. =未經測試

實例10：藉由表面電漿子共振(Biacore)測定針對CD1a之抗體Ab571親和

力

【0567】在Biacore 8K儀器(GE Healthcare)上以10 Hz收集率在37 °C下進行SPR動力學分析。根據製造商方案由共價偶合至CM5感測器晶片(GE Healthcare, 29-1496-03)上之抗人類IgG (Fc特異性)抗體(GE Healthcare, BR-1008-39)捕捉抗體Ab571。Ab571之最終捕捉量低於35個共振單位(RU)。使用HBS-EP+ pH 7.4 (10 mM HEPES pH 7.4、150 mM NaCl、3 mM EDTA、0.05% Tween 20)作為樣本及運行緩衝液。使用流動細胞1作為參考流動細胞。製備人類CD1a (批號SJ_20180420_01)及食蟹獼猴(cyno) CD1a (批號SJ_20160901_001)之兩倍連續稀釋液，其中對於cyno CD1a而言，人類CD1a之濃度在50 nM至1.56 nM及25 nM至0.2 nM範圍內。手動地及用Janus自動化工作台(Perkin Elmer)來一式三份地製備稀釋液。以50毫升/分鐘之流動速率在所有流動細胞上注入稀釋液90秒。監測解離900秒，且在三次30秒注入3M MgCl₂之情況下使表面再生。藉由使用Biacore Insight評估軟體2.0.15.12933版(GE Healthcare)將所得感測器圖譜資料擬合至朗謬1:1模型來測定速率常數及親和力(參見圖6及表7)。

表7：Ab571之Biacore結果彙總。

化合物(配位體)	分析物	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K _D , +/- SD (pM)	n
Ab571	人類CD1a	1.26E+06	2.28E-04	181.38 ± 11.92	6
Ab571	Cyno CD1a	1.64E+06	9.80E-05	60.35 ± 11.04	6

Biacore係用於測定Ab571對人類及食蟹獼猴CD1a之結合親和力(K_D)。所示資料為6個獨立稀釋之平均值，3個係手動執行且3個係使用Janus液體處置器執行，以上係並行進行。
Cyno =食蟹獼猴；ka =縮合常數；kd =解離常數；
K_D =平衡解離常數；n =測定次數

實例11.比較主導經最佳化抗體Ab571與親本Ab138。

【0568】相比於Ab138而言Ab571中之若干胺基酸變化(參見表4及第177頁(發明說明書))

表5)引起相比於Ab138而言Ab571對CD1a之親和力增加。特定言之，基於分子模型化，確定(抗體編號係基於Kabat，而CD1a位置係根據SEQ ID NO: 1之編號)：a)突變S(L30)Y強化與CD1a Arg93之現有接觸；及b)突變N(L31)F強化與CD1a Ile92之現有接觸。同時，K(L93)S及N(H53)G之變化分別減弱或消除與CD1a殘基Asn168及Asn146之現有接觸。此等變化繪示於圖7中。

【0569】基於此等研究，亦預期與突變S(L30)Y及N(L31)F類似，VL位置L30及L31處之替代突變引起親和力增加。特定言之，預期位置L30 (對應於SEQ ID NO: 8中之位置7)處之Leu、Arg或Trp之突變或位置L31 (對應於SEQ ID NO: 8中之位置8)處之Glu、Ile、Lys、Leu、Met、Gln、Arg、Trp或Tyr之突變產生與在Ab571中所觀測之親和力效應類似的親和力效應。

實例12：使用Octet分析比較人類CD1a上之抗體Ab571、Ab673及OKT6之抗原決定基

【0570】使用競爭性Octet結合分析來比較人類CD1a上之抗體Ab571、Ab673及OKT6之結合抗原決定基。OKT6為美國專利4364933中所描述之針對人類CD1a之小鼠單株抗體(Kung PC及Goldstein G. Monoclonal antibody to a human thymocyte antigen and methods of preparing same)，且可作為融合瘤株ATCC® CRL-8020™獲得。

【0571】簡言之，競爭性Octet分析涉及使第一抗體(Ab1)共價偶合至Octet生物感測器端部，接著添加抗原(CD1a)，隨後添加第二抗體(Ab2)。若Ab1與Ab2之抗原決定基重疊(亦即，對於CD1a結合，該等抗體彼此完整)，則Ab2不能進行結合。本文所描述之研究表明，Ab571及

Ab673辨識與OKT6不同/非競爭性的CD1a上之抗原決定基。

【0572】 使用Octet RED384儀器，使用製造商(ForteBio)提供之試劑執行此實驗。為了進行競爭性Octet分析，將第1抗體以100 nM稀釋於上樣緩衝液中，隨後使其在胺反應性AR2G感測器端部上共價固定(偶合)。首先藉由將端部浸漬於活化溶液中300秒來活化端部，隨後使其與第1抗體反應480秒且在淬滅緩衝液中淬滅240秒。淬滅後，藉由將抗體偶合之端部浸漬於1×動力學緩衝液中120秒，接著在動力學緩衝液中捕捉200 nM人類CD1a 480秒來建立基線。藉由將感測器端部浸漬於動力學緩衝液中來執行30秒短暫解離。最後，藉由將感測器端部浸漬於100 nM抗體中300秒，接著在動力學緩衝液中最終解離100秒來量測第2抗體之結合。所有結合曲線均在1000/s之振盪速度下生成。在平行實驗中，使用Ab571或OKT6作為固定於AR2G感測器端部上之第1抗體。使用抗體Ab571、Ab673、OKT6或同型對照IgG作為第2抗體。

【0573】 如圖8A中所示，在CD1a蛋白與感測器偶合之OKT6結合之後，其可進一步與Ab571或Ab673結合，但不與OKT6或同型對照IgG結合。此結果表明，Ab571及Ab673辨識與OKT6不同、非競爭的抗原決定基。

【0574】 如圖8B中所示，在CD1a蛋白與感測器偶合之Ab571結合之後，其可進一步與OKT6結合，但不與Ab571本身、Ab673或同型對照IgG結合。此結果確認，Ab571及Ab673辨識與OKT6不同的抗原決定基，但彼此競爭CD1a結合。

實例13.在人類CD1a TG小鼠中使用家塵蟎AD模型之活體內功效。

【0575】 在家塵蟎 (HDM) 抗原 (Greer Laboratories ,

XPB81D3A2.5)致敏之前，對8週齡與10週齡之間的性別匹配及年齡匹配之CD1a基因轉殖小鼠(Kobayashi, C.等人GM-CSF-independent CD1a expression in epidermal Langerhans cells: evidence from human CD1A genome-transgenic mice. *J. Invest. Dermatol.* 132, 241-244 (2012))進行刮毛4天。致敏前一天，小鼠接受相關抗體(抗CD1a抗體Ab571或Ab673或同型對照)之注射，且隨後每2天注射額外劑量，總共經9天。對於HDM抗原致敏，將4%十二烷基硫酸鈉(SDS)溶液施用至經刮毛皮膚，且3小時後將粗HDM抗原施用於皮膚上。遵循相同程序經16天時段每4天進行向HDM抗原之額外暴露。在各輪抗原致敏之前監測小鼠之病變，且皮膚炎分數經計算為以下分數之總和：紅斑、癢痕形成/乾燥、水腫及皮膚糜爛(圖9)。

【0576】 如圖9中所示，在實驗之18天過程內，與同型對照相比，Ab571或Ab673投與引起皮膚炎分數顯著減小。在研究過程內及在研究完成時(第18天)，Ab571治療引起發炎減輕及較低皮膚炎分數；經同型對照治療之小鼠之平均皮膚炎分數為8 ($SD \pm 1$)，而Ab571引起顯著抑制及2 ($SD \pm 0.71$ ， p 值 = 4×10^4)之皮膚炎分數。

【0577】 在此活體內實驗結束時，收集小鼠血清以監測總IgE及抗原特異性IgE抗體之含量。遵循製造商說明書使用BD OptEIA小鼠IgE ELISA組(BD Biosciences, 555248)定量血清樣本中之總IgE含量(圖10)，同時藉由用HDM提取物塗佈ELISA盤來定量HDM特異性IgE抗體(圖11)。洗滌及阻斷盤之後，添加經稀釋之血清樣本。培育之後，藉由辣根過氧化酶(HRP)結合之山羊抗小鼠IgE抗體(Southern Biotech, 1110-05)偵測經結合抗體之存在。洗滌盤且藉由添加TMB受質對盤進行目測。藉

由添加硫酸停止反應之後，讀取在450 nm下之光學密度。使用3×背景光學密度之截止值計算終點力價。中和抗體(Ab571及Ab673)投與引起總血清IgE含量顯著減少(圖10)及抗HDM IgE力價顯著降低(圖11)。

【0578】 總IgE含量顯著減少；經同型對照抗體治療之致敏CD1aTg小鼠具有平均 1.10×10^4 ng/mL (SD $\pm 1.08 \times 10^3$ ng/mL)之高含量總血清IgE，而經Ab571治療之小鼠具有平均719 ng/mL (SD ± 105 ng/mL，p值 $< 1 \times 10^4$)之顯著較低含量之總IgE。與總IgE含量類似，與經同型對照治療之小鼠中 3.18×10^5 (SD $\pm 1.45 \times 10^5$ ，p值 $< 1 \times 10^4$)之平均力價相比，當經Ab571治療之小鼠具有556 (SD ± 832)之平均力價時，HDM特異性IgE力價顯著較低。

【0579】 為了評估何種細胞介素分泌於皮膚中，將自小鼠皮膚樣本獲得之單細胞製劑懸浮於cRPMI培養基中，且在設定於37°C下之CO₂培育箱中用含50 ng/ml PMA (Sigma Aldrich P8139)、1 μM離子黴素及10 μg/mL布雷非德菌素A (Brefeldin A)之cRPMI刺激 2×10^6 個細胞4小時。培育之後，洗滌細胞兩次，將其再懸浮於200 μL cRPMI中且用Viablity染料(1:1000稀釋於PBS中)對其進行染色5分鐘。其後，將細胞在500× g下離心5分鐘且再懸浮於100 μL FACS緩衝液(含有5% BSA之PBS)中，且將其與1 μg抗CD16/32抗體(以1 μg/ 2×10^6 個細胞使用)一起在4°C下培育10分鐘。其後，將抗CD4-太平洋藍(Pacific Blue) (1:100最終稀釋度)抗體添加至細胞中且在4°C下培育15分鐘。隨後，將細胞用200 μL FACS緩衝液洗滌，在500× g下離心5分鐘，且藉由在4°C下將細胞再懸浮於200 μL cytofix/cytoperm緩衝液中20分鐘來使細胞固定。其後，用200 μL 1×洗滌/滲透緩衝液(1:10稀釋於H₂O中)洗滌細胞兩次，且如先前所描述將細胞離

心。將細胞再懸浮於200 μ L 1 \times 洗滌/滲透緩衝液中，隨後同等地分至兩個試管中且在4 $^{\circ}$ C下用抗小鼠IL-4 PE-Cy7及IL-13-PerCP-eFluor 710 (第1試管)或IFN γ -PE及GM-CSF-PerCP抗體(第2試管)對細胞進行染色30分鐘。所有抗體均以1:100最終稀釋度使用。培育之後，藉由添加200 μ L FACS緩衝液洗滌細胞2次，且如上文所描述將細胞離心。洗滌之後，將細胞再懸浮於200 μ L FACS緩衝液中以在FACS Canto II流式細胞儀上進行分析。為了計算顆粒球百分比，如上文所描述，在單獨試管中，將來自小鼠皮膚樣本之 2×10^6 個細胞與1 μ g抗CD16/32抗體(以1 μ g/ 2×10^6 個細胞使用)一起在4 $^{\circ}$ C下培育10分鐘10分鐘，接著在PBS中進行活力染料染色5分鐘。其後，在4 $^{\circ}$ C下用以1:100最終稀釋度添加之以下抗體之混合液對細胞進行染色20分鐘：抗小鼠CD45-PerCP、CD11b-FITC及Gr-1-太平洋藍。如上文所描述用FACS緩衝液洗滌細胞兩次且將細胞懸浮於200 μ L FACS緩衝液中以獲取資料。首先在BD Canto流式細胞儀上獲取資料，隨後藉由使用Flowjo軟體分析資料。

【0580】 皮膚發炎可能由駐留免疫細胞之擴增或循環細胞之浸潤造成。如所描述處理皮膚樣本，且藉由流動式細胞測量術針對發炎性(CD11b $^+$ Gr-1 $^+$)細胞之存在對皮膚樣本進行評估。HDM致敏之後，經同型對照治療之動物相對於經Ab571治療之動物(13.7% \pm 3.34%)而言在皮膚中具有較高平均百分比之發炎性細胞(28.8% \pm 4.36%)。亦針對諸如IL-13 $^+$ 細胞之將驅動過敏反應且促進IgE分泌之細胞介素分泌細胞之存在對皮膚進行評估。經同型對照治療之小鼠具有平均12.2% \pm 2.70%之IL-13 $^+$ 細胞，而經Ab571治療之動物具有平均3.19% \pm 1.86%之顯著較低百分比之IL-13 $^+$ 細胞。

【0581】 在相同活體內實驗中，藉由遵循製造商說明書使用Trizol試劑自小鼠皮膚分離總RNA。使用NanoDrop 2000分光光度計定量RNA且根據製造商說明書對RNA進行加工以用於反轉錄及即時RT-PCR分析。在Ab7300即時PCR系統上使用SYBR綠色主混合物運行反應。使用β-肌動蛋白作為參考基因，且使用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法計算平均變化倍數(Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-(\Delta\Delta C(T))}$ Method. Methods 2001; 25(4):402-8)。測定包括TSLP、FLG、IL-33、CCL-26、CCL-20及CXCL-1之構成異位性皮膚炎(AD)標籤之基因的表現(圖12)。經同型對照治療之動物之所有查詢基因皆增加，其中最低為CCL-26表現之 8.60 ± 0.60 倍增加且最高為TSLP基因表現之 28.0 ± 7.55 倍增加。CD1a中和抗體Ab571及Ab673投與相對於經同型對照治療之動物而言引起對AD基因標籤之顯著抑制。對於所評估之每一基因，經Ab571治療之動物之基因表現受到顯著抑制。舉例而言，CCL-26僅增加 1.63 ± 1.40 倍(p 值 = 6×10^{-4})，而TSLP表現僅增加 2.30 ± 1.69 倍(p 值 < 1×10^{-4})。組合此等資料證實此等CD1a中和抗體活體內明顯抑制CD1a依賴性發炎及AD疾病活動性之能力。

實例14：非臨床藥理學

【0582】 活體外一級藥力學研究指示，Ab571為結合人類及食蟹獼猴CD1a之針對CD1a之高親和力選擇性mAb。活體外研究展現與重組人類或食蟹獼猴CD1a蛋白之劑量依賴性結合；當CD1a經轉染且表現於CHO細胞上及當內源性表現於原代單核球衍生之樹突狀細胞上時。Ab571以劑量依賴型方式抑制作為T細胞活化標記物之CD69之CD1a依賴性上調及由

Jurkat-BK6 T細胞進行之IL-2分泌。另外，Ab571抑制由自食蟹獼猴、健康志願者、AD患者或健康志願者人類皮膚分離之原代周邊血液CD3+細胞進行之CD1a依賴性IL-17分泌。

【0583】 使用人類CD1a基因轉殖小鼠之AD小鼠模型中之活體內研究係用以評估Ab571抑制HDM誘發之發炎的功效。Ab571預防性投與引起對CD1a依賴性HDM誘發之發炎之統計學上顯著之抑制。

如藉由ELISA所測定之Ab571對重組人類CD1a之結合特異性

【0584】 為了評估Ab571之特異性，用CD1a或3個相關家族成員CD1b、CD1c或CD1d中之1個之重組形式塗佈ELISA盤。在阻斷盤以防止非特異性結合之後，將經塗佈之盤與滴定量之Ab571一起培育。藉由與相關二級HRP結合抗體一起培育來偵測經結合測試物。藉由添加TMB受質對經結合抗體進行目測。藉由添加硫酸來停止比色反應，且讀取在450 nm下之吸光度。藉由變換資料($\text{Ab濃度} X = \log[X]$)測定 EC_{50} ，隨後使用相對於OD450 nm之 $\log[\text{Ab}]$ 之4參數可變斜率執行非線性回歸分析。測定針對人類CD1a之Ab571之 EC_{50} 為 6.52×10^{-3} nM。當用CD1b、CD1c或CD1d塗佈盤時，未偵測到與Ab571之結合，此表明Ab571特異性結合至CD1a。

Ab571與於CHO細胞上過度表現之人類或食蟹獼猴CD1a之結合

【0585】 為了評估Ab571與表現CD1a之細胞表面之結合，用人類或食蟹獼猴CD1a穩定轉染CHO細胞且將該等CHO細胞與滴定量之Ab571一起培育。細胞與二級山羊抗人類IgG-玫瑰紅-X抗體一起培育係用於偵測經結合測試物。藉由流動式細胞測量術分析經染色細胞，且測定幾何平均螢光強度。在所測試之抗體濃度範圍內，Ab571與未經轉染之親本CHO細

胞具有極少結合，其中gMFI範圍為 4.98×10^2 至 5.60×10^2 。Ab571展現與表現人類或食蟹獼猴CD1a蛋白之CHO細胞之劑量依賴性結合。Ab571與人類CD1a CHO細胞之結合產生範圍在 4.67×10^5 至 1.95×10^6 之間的gMFI值。Ab571與CHO/cyCD1a細胞之結合產生範圍在 1.45×10^5 至 2.52×10^5 之間的gMFI值。組合此等資料證實Ab571結合至表現CD1a之細胞表面。

原代單核球衍生之樹突狀細胞上Ab571與人類CD1a之結合

【0586】 為了評估Ab571與表現CD1a之內源性細胞表面之結合，自健康志願者獲得全血，且藉由密度梯度離心分離PBMC。隨後，根據製造商說明書，藉由陽性選擇，使用Miltenyi泛單核球分離套組自PBMC純化單核球。將單核球與20 ng/mL IL-4及25 ng/mL GM-CSF一起活體外培養5天以促進樹突狀細胞分化。在第2天，以相同最終濃度將新鮮IL-4及GMCSF添加至培養物中。在第5天，採集細胞，將其洗滌且再懸浮於TruStain FcX™受體阻斷溶液中。隨後，將樹突狀細胞與滴定量之AF-647結合之人類IgG1或Ab571一起培育。在BD LSRFortessa流式細胞儀上分析細胞。分析所輸出之資料，且藉由使用4參數邏輯回歸曲線對AF-647信號之gMFI進行曲線擬合來測定EC50。平均EC₅₀為 7.83 ± 6.75 nM，其中值在3.67 nM至15.6 nM範圍內。此等情況證實Ab571以高親和力結合至經內源性表現之人類CD1a。

原代單核球衍生之樹突狀細胞上Ab571與食蟹獼猴CD1a之結合

【0587】 為了評估Ab571與表現CD1a之內源性細胞表面之結合，獲得食蟹獼猴全血，且藉由密度梯度離心分離PBMC。隨後，根據製造商說明書，藉由陽性選擇，使用Miltenyi抗CD14珠粒自PBMC純化單核球。將單核球與40 ng/mL IL-4及25 ng/mL GM-CSF一起活體外培養7天以促進

樹突狀細胞分化。每3天移除培養基之1/3且用含有3×濃度之IL-4及GM-CSF之新鮮培養基置換該培養基。在第7天，採集細胞，將其洗滌且與滴定量之FITC結合之人類IgG1或Ab571一起培育。在Novocyte流式細胞儀上分析細胞。進行FITC-Ab571結合之濃度反應之非線性回歸分析以計算Ab571之EC₅₀值。平均EC₅₀為2.06 ± 1.58 nM。此等情況證實Ab571以高親和力結合至經內源性表現之食蟹獼猴CD1a。

如藉由CD69上調及IL-2分泌所評估之對Jurkat BK6細胞之CD1a依賴性活化之抑制

【0588】 T細胞活化引起許多蛋白質之上調，該上調包括如CD69之標記物之表面表現及諸如IL-2之細胞介素之分泌。Jurkat76-BK6細胞為表現CD1a限制性T細胞受體(BK6)之T細胞株，且當在諸如表現CD1a之C1R細胞(C1R-CD1a)之CD1a+抗原細胞存在之情況下共同培養時將上調CD69表現且分泌IL-2。

【0589】 為了評估Ab571在功能上抑制T細胞活化之能力，在滴定量之Ab571存在之情況下培養C1RCD1a及Jurkat76BK6細胞。藉由利用流動式細胞測量術量測表面CD69表現表現及利用MSD分析量測IL-2分泌來評估T細胞活化。將C1RCD1a細胞與滴定量之Ab571或同型對照抗體一起在室溫下預培育30分鐘。培育之後，添加Jurkat76BK6細胞且將其共同培養隔夜。第二天，將分析盤離心以集結細胞。採集培養物上清液，且根據製造商說明書，藉由MSD針對IL-2對該等上清液進行分析。將細胞再懸浮於0.5% BSA/DPBS中且用針對CD3、CD1a及CD69之抗體對細胞進行染色；在染色完成之後，使用BD LSRFortessa細胞計數器分析細胞。針對CD3+CD1a-細胞上之CD69表現對所輸出之資料進行分析且使用4參數

邏輯回歸曲線分析進行IC₅₀測定。

【0590】 Ab571添加引起平均IC₅₀為0.894 (n = 2)之CD69表現之劑量依賴性減少及平均IC₅₀為及0.268 (n = 2)之IL-2分泌之劑量依賴性減少。

如藉由ELISpot所評估之對由原代人類CD3+細胞進行之CD1a依賴性IL-17分泌之抑制

【0591】 為了確認Ab571可在功能上抑制原代人類T細胞活化，藉由ELISpot分析，使用表現人類CD1a之K562細胞及原代CD3+細胞來評估Ab571中和CD1a誘導之由CD3+細胞進行之IL-17A分泌的能力。根據製造商說明書藉由陽性選擇純化CD3+細胞。自AD患者或健康志願者衍生之PBMC或自健康皮膚分離CD3+細胞。以50 µg/mL最終濃度將經轉染以表現人類CD1a之K562細胞與Ab571或同型對照抗體一起在室溫下預培育30分鐘，之後添加CD3+細胞。亦將CD3+細胞與未經轉染之細胞一起培養以量測CD1a非依賴性IL-17A分泌，該分泌在後續分析中經背景減除。根據製造商說明書，將ELISpot盤培育隔夜且第二天使其顯影。Ab571減少自健康供體及AD患者分離之CD3+細胞中39%與80%之間的CD1a誘導之斑點形成。

如藉由ELISpot所評估之對由原代食蟹獼猴CD3+細胞進行之CD1a依賴性IL-17分泌之抑制

【0592】 為了支援食蟹獼猴作為藥理學上相關之物種，藉由ELISpot分析，使用表現食蟹獼猴CD1a之K562細胞及原代CD3+細胞來評估Ab571中和CD1a誘導之由原代食蟹獼猴CD3+細胞進行之IL-17A分泌的能力。自健康食蟹獼猴之PBMC分離CD3+細胞。以50 µg/mL最終濃度將

穩定地表現食蟹獼猴CD1a之K562細胞與Ab571或同型對照抗體一起在室溫下預培育30分鐘，之後添加CD3+細胞。亦將CD3+細胞與未經轉染之細胞一起培養以量測CD1a非依賴性IL-17A分泌，該分泌在後續分析中經背景減除。根據製造商說明書，將ELISpot盤培育隔夜且第二天使其顯影。Ab571減少自食蟹獼猴分離之CD3+細胞中19%與53% (n = 7)之間的斑點形成。Ab571之關鍵藥理學特性彙總於表8中。

表8. Ab571之關鍵藥理學特性彙總

分析	藥力學活性
表面電漿子共振	
人類CD1a	$K_D = 0.181 \pm 0.012 \text{ nM}$
食蟹獼猴CD1a	$K_D = 0.060 \pm 0.011 \text{ nM}$
ELISA (結合特異性)	
人類CD1a	$EC_{50} = 6.52 \times 10^{-3} \text{ nM}$
人類CD1b	無結合
人類CD1c	無結合
人類CD1d	無結合
基於細胞之結合分析(流動式細胞測量術)	
經人類CD1a傳染之CHO細胞	gMFI : 4.67×10^5 至 1.95×10^6 RFU
經食蟹獼猴CD1a傳染之CHO細胞	gMFI : 1.45×10^5 至 2.52×10^5 RFU
原代人類單核球衍生之樹突狀細胞	$EC_{50} : 7.83 \pm 6.75 \text{ nM}$
原代食蟹獼猴單核球衍生之樹突狀細胞	$EC_{50} : 2.06 \pm 1.58 \text{ nM}$
對CD1a依賴性T細胞活化之中和	
人類Jurkat T細胞活化：CD69表現及IL-2分泌	IC_{50} CD69表現：0.894 nM IC_{50} IL-2：0.268 nM
由原代人類CD3+細胞進行之IL-17分泌	39%-80% CD3反應減少
由原代食蟹獼猴CD3+細胞進行之IL-17分泌	19%-53% CD3反應減少
活體內分析	
CD1a基因轉殖小鼠中之家塵蟎(HDM)發炎模型之阻斷	用Ab571進行之預治療顯著地減輕HDM誘發之發炎

動物中之藥物動力學及產物代謝

【0593】 Ab571之非臨床PK與典型IgG mAb之PK概況一致。在食蟹獼猴中單次IV給藥後，觀測到與TMDD一致之非線性PK。在13週優良

實驗室操作規範(GLP)重複劑量毒性研究中，重複SC及IV給藥後全身性暴露量不存在表觀性別相關差異(如藉由C_{max}及AUC所評估)。全身性暴露量隨劑量增加而增加且在重複SC及IV給藥後較高。在所有劑量組中，針對Ab571之ADA誘導之發生率為18%。

【0594】 預期人類中Ab571之PK與典型治療性IgG mAb之PK相同，且使用用群體藥物動力學模型化方法推導出之公開人類PK參數值來預測Ab571之PK。基於作用部位PK/PD模型、人類PK預測及靶向>95% CD1a受體佔有率，人類中Ab571之所預測有效劑量為30 mg SC Q4W (亦即每4週)。有效劑量位準之所預測穩態人類AUC_{tau}為1730 µg•h/mL，且所預測C_{max}及C_{av}值分別為3.67及2.58 µg/mL。

分析方法

【0595】 在食蟹獼猴中之13週GLP重複劑量毒性研究中使用經驗證之配位體結合分析(LBA)來支援Ab571定量及ADA偵測。

食蟹獼猴中之Ab571定量

【0596】 驗證使用Gyrolab平台之LBA以定量食蟹獼猴血清中之Ab571。在此分析中，由經生物素標記之重組蛋白捕捉Ab571，該經生物素標記之重組蛋白由與塗佈於Gyrolab Bioaffy™ CD內之鏈黴抗生物素蛋白珠粒管柱上之β2-微球蛋白連接的人類單鏈CD1a組成。在作為猴吸附抗體之經Alexa Fluor 647標記之山羊抗人類IgG H+L之情況下偵測到經結合Ab571。藉由自校準曲線之內插測定樣本濃度，該校準曲線係使用加權因子為1/y²之5參數邏輯回歸模型來擬合。100%食蟹獼猴血清中之定量範圍為0.040至5.12 µg/mL。

食蟹獼猴中之抗藥物抗體之偵測

【0597】 使用MSD分析平台驗證LBA以偵測食蟹獼猴血清中ADA之存在。在此方法中，將經生物素標記之Ab571及經釘標記之Ab571與研究樣本及對照共同培育。樣本中存在之抗Ab571抗體必須結合至Ab571之經生物素標記之型式及經釘標記之型式以在此分析中進行偵測。經由結合至經鏈黴抗生物素蛋白塗佈之MSD Multi-Array®盤之經生物素標記之Ab571捕捉ADA複合物。藉由使用經釘標記之Ab571及含有TPA之讀取緩衝液進行最終偵測以產生在MSD儀器內採用之ECL信號。使用分層策略針對ADA測試研究樣本，且基於給藥前及給藥後樣本結果之比較得出關於ADA誘導之結論。

藥物動力學

單次劑量藥物動力學

【0598】 在Tg32小鼠及食蟹獼猴中評估Ab571之單次劑量PK。PK資料簡單彙總於表9中。在以5 mg/kg向小鼠(n = 4)單次IV給藥之後，Ab571展現分別為約0.004公升/天/公斤、0.081公升/公斤及17天之平均全身性CL、平均 V_{ss} 及平均 $t_{1/2}$ 。在以0.1、0.3、1及3 mg/kg在食蟹獼猴(n = 1/劑量)中單次IV給藥之後，在整個劑量中，CL值隨劑量增加而自約0.010減小至0.003公升/天/公斤，且 V_{ss} 範圍為0.031至0.053公升/公斤。由於非線性PK及表觀TMDD，因此此研究未報導 $t_{1/2}$ 值。

表9：在Tg32小鼠及食蟹獼猴中單次靜脈內給藥Ab571後的藥物動力

學參數

物種	劑量(mg kg)	AUC _{最後} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC _{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL (公升/天/公斤)	V _{ss} (公升/公斤)	t _{1/2} (h)
小鼠 ^a	5	24900	29100	0.0035S	0.0807	17
猴 ^b	0.1	241	243	0.00989	0.0425	NR
	0.3	745	747	0.00965	0.0534	NR
	1	3960	3970	0.00605	0.0431	NR
	3	27300	27300	0.00264	0.0313	NR

a. n = 4 (雄性/4隻/劑量)；平均CL、V_{ss}及t_{1/2}值(n = 3)。

b. n = 1 (雌性/1隻/劑量)。

重複劑量毒物動力學

【0599】 在作為GLP重複劑量毒性研究之一部分，向食蟹獼猴以10或30毫克/公斤/週每週一次SC給藥Ab571或以200毫克/公斤/週每週IV給藥Ab571達13週之後進行毒物動力學(TK)及ADA評估。在各劑量組中全身性暴露量不存在表觀性別相關差異(如藉由C_{max}及AUC₁₆₈所評估)；因此，使用雄性及雌性食蟹獼猴之組合資料論述且呈現群組平均TK參數(表10)。

【0600】 SC給藥後，平均全身性暴露量隨劑量增加而以約劑量成比例方式增加。單次SC劑量之後，生物可用性為約60%-70%。在各劑量組中，重複給藥後的全身性暴露量較高，其中平均累積比率(AUC₁₆₈，第85天/第1天)在2.9至3.9範圍內。在所有劑量組中，針對Ab571之ADA誘導之總發生率為18% (4/22隻動物)。與ADA陰性動物相比，ADA陽性動物中之血清暴露量一般類似。應注意，樣本中存在之Ab571之循環量可能會干擾ADA偵測。

表10：食蟹獼猴中之Ab571之總體平均毒物動力學參數

劑量 毫克/公斤/週(途徑) ^a	研究日	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₁₆₈ (µg·h/mL)
10 (SC) ^b	1	91.2	72	12900
	85	317	48	48000
30 (SC) ^b	1	234	80	32800
	85	894	32	127000
200 (IV) ^c	1	4780	1.5	361000
	85	10200	1.4	1060000

a. 在第1、8、15、22、29、36、43、50、57、64、71、78、85及92天向動物給藥。

b. 3隻動物/性別/劑量組。

c. 5隻動物/性別/劑量組

人類藥物動力學之預測

【0601】基於針對非臨床物種中之Ab571觀測到之血清PK參數值，預期人類中之所預測之2室PK參數值與典型治療性IgG mAb之2室PK參數值相同。此等值先前已經報導(例如Dirks, N.L.及B. Meibohm, Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010; 49(10):633-59 ; Betts, A, 等人 Linear pharmacokinetic parameters for monoclonal antibodies are similar within a species and across different pharmacological targets: A comparison between human, cynomolgus monkey and hFcRn Tg32 transgenic mouse using a population-modeling approach. MAbs 2018; 10(5):751-764)且用於如下之Ab571人類PK預測結果：中心體積為3.2 L，周邊體積為2.2 L，中心CL為0.25公升/天，分佈性清除率為0.45公升/天，SC吸收速率常數為0.26 1/天且SC生物可用性為60%。所預測之體積及清除率值產生17天 $t_{1/2}$ 及5.4 L V_{ss} 。

PK/PD及人類有效劑量及暴露量之預測結果

【0602】作用部位模型係用於使用Ab571 K_D 及所預測之人類PK參數、皮膚中之CD1a濃度及CD1a內化/周轉率使Ab571暴露量與CD1a受體

佔有率相關。異位性皮膚炎中之功效所需之CD1a目標調節位準為未知的；因此，在作用部位(皮膚)處在穩態最低濃度下達成>95% CD1a受體佔有率之劑量用作有效劑量之估計值。使用此方法估計Ab571之所預測有效人類劑量為30 mg SC Q4W。與所預測有效劑量位準相關之計劃AUC、 C_{av} 及 C_{max} 值呈現於下表11中。

表11：在有效及最大劑量下人類血清中之Ab571之計劃AUC、 C_{av} 及

劑量類型	劑量途徑及方案	劑量 (mg)	生物可用性 (%)	AUC _{tau} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	C_{av} (µg/mL)	C_{max} (µg/mL)
有效 ^a	SC Q4W	30	60	1730	NA	2.58 ^b	3.67
最大 ^c	IV單次劑量	1000	100	NA	96000	143 ^d	310

AUC_{tau} = 在給藥時間間隔內血清濃度-調節曲線下面積；AUC_{inf} = 自0時至無限時間之血清濃度-調節曲線下面積； C_{av} = 平均濃度； C_{max} = 最大觀測濃度；IV = 靜脈內
NA = 不適用；SC = 皮下。

- 在計劃有效臨床劑量下之所預測穩態暴露量
- C_{av} = 用於Q4W劑量方案之AUC_{tau}/672小時，實際模型輸出。
- 在計劃最大臨床劑量下之所預測單次劑量暴露量
- C_{av} = AUC_{inf}/672小時；用於1000 mg IV Q4W劑量之預期暴露量。

毒理學

【0603】 在表12中所概述之非臨床研究中評估Ab571。藉由SC及IV注射投與劑量。嚙齒動物不表現CD1a基因且因此不視為用於評估Ab571之潛在毒性之相關模型。出於以下原因，食蟹獼猴經選擇為毒性物種：Ab571與食蟹獼猴單核球衍生之樹突狀細胞之結合效力類似於針對人類單核球衍生之樹突狀細胞所觀測到之結合效力(表8)；Ab571中和由人類及食蟹獼猴CD3+ T細胞進行之CD1a依賴性IL-17A生產。

表12：毒性測試程式之概述

研究	濃度或劑量	GLP 狀態 ^a
重複劑量毒性		
關鍵研究		
食蟹獼猴中之13週(14次劑量) IV及SC毒性研究，其中恢復2個月	0 (IV及SC)、10 (SC)、30 (SC)、200 (IV)毫克/公斤/週	是
其他研究		
正常人類及食蟹獼猴組織中之組織交叉反應性研究	0.1及0.3 µg/mL	是
活體外人類C1q及FcγR結合分析	至多30 µg/mL (C1q)；	否
活體外細胞介素釋放分析(可溶性及固相)	100 µg/mL (FcγR) 0.1、1、10、100 µg/mL (可 溶性相)；0.1、1、10、100 µg孔(固相)	否

a. 在毒性研究中評估之研究設計及參數與如ICH、OECD指南及國家法規(US FDA、歐洲共同體指令(European Community Directive)及日本法規)中所概述之公認原理及規範一致。除非另外指出，否則所有確定性研究均根據OECD MAD成員國之US FDA GLP法規進行。

【0604】在每週一次向食蟹獼猴投與Ab571達13週之後，未識別到測試物相關作用或目標器官。因此，關鍵13週猴研究中之NOAEL為最高測試劑量200毫克/公斤/週(IV)。Ab571血清濃度及相關暴露裕度提供於表13中。暴露裕度係基於在30 mg所預測有效人類劑量(SC Q4W)及1000 mg最大預期單次臨床劑量(IV)下之計劃C_{max}及C_{av}值來計算。

【0605】其他研究之發現包括用人類垂體中之Ab71對神經內分泌細胞進行之染色(在猴垂體中未觀測到染色)及Ab571誘導之IFN γ 自人類PBMC之釋放。

重複劑量毒性

【0606】在關鍵重複劑量毒性研究中，每週一次向雄性及雌性食蟹獼猴(n = 3隻/性別/劑量)投與0 (SC及IV)、10 (SC)、30 (SC)或200 (IV)毫克/公斤/週Ab571達13週(總計14次劑量)。對體重、攝食量、眼科學、ECG參數、血液學、凝血、臨床化學、尿分析、器官重量或宏觀發現或微觀發現不存在測試物相關臨床徵象或影響。NOAEL為200毫克/公斤/週

(IV)。在Ab571劑量組中，ADA之發生率為18%，然而，ADA陽性動物與ADA陰性動物之間的暴露量一般類似。

局部耐受性

【0607】 尚未對Ab571進行局部耐受性研究。然而，在食蟹獼猴中之關鍵13週重複劑量毒性研究中宏觀及微觀地評估SC及IV注射部位，且未觀測到Ab571相關發現。

抗原性

【0608】 在食蟹獼猴中之關鍵13週重複劑量毒性研究中評估Ab571誘導抗體反應之潛能。對於10 (SC)、30 (SC)及200 (IV)毫克/公斤/週劑量組，ADA誘導之發生率分別為17%、17%及20%。ADA陽性動物與ADA陰性動物之間的血清Ab571暴露量一般類似。

免疫毒性

【0609】 在C1q及FcγR活體外結合分析中評估Ab571以分別測定其引發CDC或ADCC活性之潛能。在Ab571之情況下未觀測到C1q或FcγR結合，此表明引發CDC或ADCC活性之潛能較低。

【0610】 在活體外可溶性相(全血)及固相(PBMC)人類CRA中測試Ab571。Ab571在可溶性相CRA中不誘導IL-6、TNF或IFN γ 釋放。在固相CRA中，Ab571在來自8個供體中之1個之PBMC樣本中誘導IFN γ 釋放。

組織交叉反應性

【0611】 使用人類及食蟹獼猴組織樣本對Ab571進行組織交叉反應性研究。在FITC-Ab571之情況下觀測人類及猴胸腺中單核細胞以及相當比例之人類及猴組織中樹突狀細胞及上皮細胞之細胞質至膜性陽性染色。

【0612】 僅對人類觀測到垂體之神經內分泌細胞之細胞質至膜性陽

性染色。

【0613】 多個組織中包括蘭格漢氏細胞之胸腺細胞及樹突狀細胞中之單核細胞染色與CD1a表現之預期模式一致。基於所報導之CD1a表現，未預期到垂體之一些組織及神經內分泌細胞中之上皮細胞染色。

發現與藥物動力學之關係

【0614】 在食蟹獼猴中之關鍵13週重複劑量毒性研究中所測定之Ab571之平均全身性暴露量(C_{max} 及 AUC_{168})隨劑量增加而增加且在2次SC劑量下約為劑量成比例的。在各劑量組中，Ab571全身性暴露量不存在一致的性別相關差異；因此，雄性及雌性暴露量資料係一起呈現。在200毫克/公斤/週(IV)劑量組中觀測到可定量濃度之Ab571直至回收階段(收集最後樣本)之第51天。在各劑量組中，第1天與第85天之間的平均累積比率(基於 AUC_{168})在 $2.9\times$ 至 $3.9\times$ 範圍內。

表13：藥物動力學與所預測臨床暴露量之關係

研究	劑量 (毫克/公斤 /週)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^a	AUC_{168} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) ^a	C_{av} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^b	基於30 mg所預測人類有效劑量(SC Q4W)之暴露裕度 ^c		基於1000 mg最高預期單次人類劑量(IV)之暴露裕度 ^d	
					C_{max}	C_{av}	C_{max}	C_{av}
					食蟹獼猴中之13週(14次劑量) IV及SC毒性研究，其中恢復2個月	10 (SC) 30 (SC) 200 (IV) NOAEL	317 S94 10200	48000 127000 1060000

a. 在13週毒性研究之第S5天時之暴露量值。

b. $C_{av}=AUC_{168}/168$ 小時。

c. 基於在30 mg所預測人類有效劑量(SC Q4W)下之計劃 C_{max} (3.67 $\mu\text{g}/\text{mL}$)及 C_{av} (2.58 $\mu\text{g}/\text{mL}$)之暴露裕度。

d. 基於在1000 mg最高預期單次人類劑量(IV)下之計劃 C_{max} (310 $\mu\text{g}/\text{mL}$)及 C_{av} (143 $\mu\text{g}/\text{mL}$)之暴露裕度。

目標器官毒性

【0615】 在關鍵13週重複劑量毒性研究中未識別到目標器官。其他研究之發現包括用人類垂體中之Ab571對神經內分泌細胞進行之染色及

Ab571誘導之IFN γ 自人類PBMC之釋放。

【0616】 人類垂體中之神經內分泌細胞染色

【0617】 在組織交叉反應性研究中，人類與猴組織之間的使用FITC-Ab571對細胞類型進行之陽性染色一般一致，僅對人類觀測到神經內分泌細胞之染色的垂體除外。基於可在GTEX入口網站(全球資訊網gtexportal.org)及人類蛋白質圖譜(全球資訊網proteinatlas.org)公開獲得之人類基因表現資料，預期CD1a及其他CD1家族蛋白質不在人類垂體中表現。

【0618】 對於在TCR研究中顯示陽性FITC-Ab571染色之許多組織(例如膀胱、腎、胰臟、前列腺、輸尿管、食道、十二指腸、迴腸、結腸、肺、皮膚、子宮頸)，在13週重複劑量猴毒性研究中未觀測到毒性。另外，基於分子之設計特徵(例如減弱效應功能之Fc突變)及所觀測到之C1q及Fc γ R與Ab571結合之缺乏，垂體之神經內分泌細胞之CDC及/或ADCC潛在性較低。總體而言，此等資料支援人類中存在低垂體毒性風險。

【0619】 細胞介素自人類PBMC之釋放

【0620】 在固相細胞介素釋放分析(CRA)中觀測到自來自8個人類供體中之1個之PBMC樣本的活體外Ab571誘導之IFN γ 釋放。在可溶性相(全血) CRA中未觀測到Ab571對IL-6、TNF或IFN γ 釋放之影響。

【0621】 IFN γ 反應限於8個供體中之1個，且對於來自此同一供體之PBMC樣本，未觀測到對IL-6或TNF之影響。儘管在食蟹獼猴毒性研究中未量測細胞介素，但在可能已有急性細胞介素釋放徵兆之動物中未觀測到臨床徵象。

【0622】 此等結果識別Ab571誘導之細胞介素釋放之可能。然而，尚未建立來自活體外CRA之發現之臨床轉譯。細胞介素釋放症候群及血清細胞介素可在臨床中監測到。

【0623】 在首次人類研究中，將靜脈內投與單次劑量，而靜脈內給藥及皮下給藥可在重複給藥中加以評估，其中單次劑量及多次劑量遞增之暴露限度對於 C_{max} 及 AUC_{168H} 而言分別設定為1020 $\mu\text{g/mL}$ 及106000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。在13週食蟹獼猴毒性研究中暴露限度經測定為在NOAEL下觀測到之平均暴露量之1/10。尚未識別到Ab571之不良藥物反應(ADR)。

【0624】 在非臨床研究中投與之最高劑量為200毫克/公斤/週。該劑量為良好耐受的且未識別到目標器官毒性。臨床研究中之最高計劃劑量為1000 mg (IV)。在13週GLP毒性研究中尚未識別到將影響個體安全之非臨床發現。NOAEL為200毫克/公斤/週(IV)，亦即在研究中所測試之最高劑量。在NOAEL下之暴露裕度為在1000 mg最高預期人類單次IV劑量下所預測之暴露量(C_{max} 及 C_{av})之 > 30 倍。FIH研究中將包括標準安全性監測(例如，包括注射/輸注反應之臨床評估、臨床實驗室測試、心臟參數及針對ADA及中和抗體之測試)。

【0625】 在活體外可溶性相(全血)及固相(PBMC)人類CRA中測試Ab571。Ab571在可溶性相CRA中不誘導IL-6、TNF或 $\text{IFN}\gamma$ 釋放。在固相CRA中，Ab571在來自8個供體中之1個之PBMC樣本中誘導 $\text{IFN}\gamma$ 釋放。儘管此等資料暗示在Ab571人類研究中誘導細胞介素釋放之可能，但僅在固相中8個供體中之僅1個與作為中和抗體而非促效劑之Ab571作用機制一起反應，此表明臨床上顯著之細胞介素釋放症候群之潛在風險較低。為了降低細胞介素釋放症候群之風險，首次人類研究中之起始劑量就安全裕度及

所預測目標藥理學而言將較低，且在研究之單次遞增劑量階段中將使用哨兵給藥(sentinel dosing)。在觀測到或疑似有細胞介素釋放症候群之情況下，將收集樣本用於量測細胞介素。

【0626】 使用所選人類及食蟹獼猴組織用FITC結合之Ab571進行TCR研究。儘管各種及人類及類似猴組織中之FITC-Ab571染色模式重疊，但僅對人類觀測到垂體之神經內分泌細胞之細胞質至膜性陽性染色。因此，在食蟹獼猴中之13週GLP毒性研究無法用於評估對人類前垂體之影響之潛在風險。基於針對其他CD1家族蛋白質進行之結合評估，Ab571對CD1a呈現高度選擇性。人類基因表現資料表明，預期CD1a在人類前垂體中不表現，且基於分子之設計特徵(例如減弱效應功能之Fc突變)及所觀測到之C1q及FcγR與Ab571結合之缺乏，由垂體之可能的偏離目標結合所致之神經內分泌細胞之CDC及/或ADCC潛在性較低。此進一步由在針對於人類及猴中之TCR研究中顯示陽性FITC-Ab571染色之許多組織(例如膀胱、腎、胰臟、前列腺、輸尿管、食道、十二指腸、迴腸、結腸、肺、皮膚、子宮頸)之13週重複劑量猴毒性研究中觀測到之毒性缺乏支援。總體而言，此等資料支援人類中存在低垂體毒性風險。可在早期臨床研究中監測垂體激素含量及由其調節之激素以表徵於人類中之任何可能影響。總之，Ab571之非臨床安全性概況已在食蟹獼猴中活體外及活體內充分表徵以支援持續時間長達13週之臨床試驗發展。

表14：抗體SEQ ID NO彙總。

抗體	CDR_ H1	CDR_ H2	CDR_ H3	CDR_ L1	CDR_ L2	CDR_ L3	CH 1	CH1_CH2_ 鉸鏈	CH 2	CH 3	C L	V H	V L	VH_F W4	VL_F W4	全 HC	全 LC
Ab138	15	16	17	8	9	10	18	19	20	21	11	22	12	23	13	14	7
Ab491	30	31	17	25	26	27	18	19	20	21	11	32	28	23	13	29	24
Ab492	30	31	17	25	26	34	18	19	20	21	11	32	35	23	13	29	33
Ab504	40	41	17	25	37	34	18	19	20	21	11	42	38	23	13	39	36
Ab514	40	48	49	25	44	45	18	19	20	21	11	50	46	23	13	47	43
Ab555	40	48	49	25	26	27	18	19	20	21	11	50	28	23	13	47	24
Ab556	40	48	49	25	26	34	18	19	20	21	11	50	35	23	13	47	33
Ab559	40	41	52	25	26	27	18	19	20	21	11	53	28	23	13	51	24
Ab560	40	41	52	25	26	34	18	19	20	21	11	53	35	23	13	51	33
Ab571	30	41	17	25	26	27	18	19	20	21	11	55	28	23	13	54	24
Ab572	30	41	17	25	26	34	18	19	20	21	11	55	35	23	13	54	33
Ab579	30	48	49	25	26	27	18	19	20	21	11	57	28	23	13	56	24
Ab585	40	59	49	25	44	45	18	19	20	21	11	60	46	23	13	58	43
Ab599	40	59	49	25	26	34	18	19	20	21	11	60	35	23	13	58	33
Ab609	62	63	49	25	26	34	18	19	20	21	11	64	35	23	13	61	33
Ab610	66	63	49	25	26	34	18	19	20	21	11	67	35	23	13	65	33
Ab616	62	59	49	25	26	27	18	19	20	21	11	69	28	23	13	68	24
Ab623	62	63	49	25	26	27	18	19	20	21	11	64	28	23	13	61	24
Ab624	66	63	49	25	26	27	18	19	20	21	11	67	28	23	13	65	24
Ab656	66	63	49	25	71	27	18	19	20	21	11	67	72	23	13	65	70
Ab657	40	63	49	25	44	45	18	19	20	21	11	74	46	23	13	73	43
Ab660	40	76	49	25	44	45	18	19	20	21	11	77	46	23	13	75	43
Ab673	40	63	49	25	26	27	18	19	20	21	11	74	28	23	13	73	24
Ab681	40	63	49	25	71	34	18	19	20	21	11	74	79	23	13	73	78
Ab689	40	63	49	25	71	27	18	19	20	21	11	74	72	23	13	73	70

表15：序列清單

SEQ	描述	序列
1	人類CD1a全長(其中信號肽帶下劃線) 來源： UniProtKB，寄存 P06126	MLFLLLPLLA VLPGDGNADG LKEPLSFHVT WIASFYNSHW KQNLVSGWLS DLQHTWDSN SSTIVFLCPW SRGNFSNEEW KELETFLFRIR TIRSFEGIRR YAHQLQFEYP FEIQVTGGCE LHSQKVSQSF LQLAYQGSDF VSFQNNWLP YPVAGNMAKH FCKVLNQNQH ENDITHNLLS DTCPRFILGL LDAGKAHLQR QVKPEAWLSH GPSPGPGHLQ LVCHVSGFYF KPVWVMWMRG EQEQQGTQRG DILPSADGTW YLRATLEVA GEAADLSCRV KHSSLEGQDI VLYWEHHSSV GFILAVIVP LLLIGLALW FRKRCFC
2	人類B2M-CD1a ECD-Avi-His6 Avi標籤帶下劃線且 His6標籤(SEQ ID NO: 102)呈斜體	IQRTPKIQVY SRHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLL KNGERIEKVE HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSP KIVKWDRDMG GGGSGGGGSG GGGSGGGGSD GLKEPLSFHV TWIASFYNSH WKQNLVSGWL SDLQHTWDS NSSTIVFLCP WSRGNFSNEE WKELETFLRI RTIRSFEGIR RYAHQLQFEY PFEIQVTGGC ELHSGKVSQS FLQLAYQGS FVSFQNNWL PYPVAGNMAK HFCKVLNQNQ HENDITHNLL SDTCPRFILG LLDAGKAHLQ RQVKPEAWLS HGSPGPGHL QLVCHVSGFY PKPVWVMWMR GEQEQQGTQR GDILPSADGT WYLRATLEVA AGEAADLSCR VKHSSLEGQD IVLYWEHHSS VGGGGLNDIF EAQKIEWHEG SGHHHHHH
3	Cyno B2M-CD1a ECD-Avi-His6 Avi標籤帶下劃線且 His6標籤(SEQ ID NO: 102)呈斜體	IQRTPKIQVY SRHPENGKP NFLNCYVSGF HPSDIEVDLL KNGEKMVKVE HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPNEKDEYAC RVNHVTLSP RTVKWDRDMG GGGSGGGGSG GGGSGGGGSD GLKEPVSFHV IRIASFNSH WKRNLISGYL GDLQHTSDR NCSTIIFLWP WSRGNFSNEE WKELEMLFHI RCVRFLEGMH RYSRELQFEY PFEIQVTGGC ELHSGKFSQS FYRLAYQGS FMSFQNNWL PSPVAGNMAK RLCKVLNQNQ HQNDIHSLL SDTCPRILG LLDAGKAHLQ RQVKPEAWLS RGLSPGPGRL QLVCHVSGFY PKPVWVMWMR GEQEQQGTQR GDILPNADGT WYLRATQEVA AGEAADLSCR VKHSSLEGQD ILYWEHHSS MGGGGLNDIF EAQKIEWHEG SGHHHHHH
4	人類B2M-CD1b ECD-His6 His6標籤(SEQ ID NO: 102)呈斜體	IQRTPKIQVY SRHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLL KNGERIEKVE HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSP KIVKWDRDMG GGGSGGGGSG GGGSGGGGSS EHAQFGPTSF HVIQTSSFTN STWAQTQGS WLDDLQIHGW DSDSGTAIFL KPWSKGNFSD KEVAELEEIF RVYIFGFARE VQDFAGDFQM KYPFEIQGIA GCELHSGGAI VSFLRGALGG LDFLSVKNAS CVPSPEGGSR AQKFCALIIQ YQGIMETVRI LLYETCPRYL LGVLNAGKAD LQRQVKPEAW LSSGPSPGPG RLQLVCHVSG FYPKPVWVMW MRGEQEQQGT QLGDILPNAN WTWYLRATLD VADGEAAGLS CRVKHSSLEG QDIILYWRNP TSIGSHHHHH H
5	人類B2M-CD1c ECD-	IQRTPKIQVY SRHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLL

	His6 His6標籤(SEQ ID NO: 102)呈斜體	KNGERIEKVE HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSPQ KIVKWDRDMG GGGSGGGGSG GGGSGGGGSGN ADASQEHVSF HVIQIFSFN QSWARGQSG WLDELQTHGW DSESGTIIFL HNWSKGNFSN EELSDLELLF RFYLFGLTRE IQDHASQDYS KYPFEVQVKA GCELHSGKSP EGFFQVAFNG LDLLSFQNTT WVPSPGCGSL AQSVCHLLNH QYEGVTETVY NLIRSTCPRF LLGLLDAGKM YVHRQVRPEA WLSSRPSLGS GQLLLVCHAS GFYPKPVWVT WMRNEQEQLG TKHGDILPNA DGTWYLQVIL EVASEEPAGL SCRVRHSSLG GQDILYWGH HFSMHHHHHH
6	人類B2M-CD1d ECD- His6 His6標籤(SEQ ID NO: 102)呈斜體	IQRTPKIQVY SRHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLL KNGERIEKVE HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSPQ KIVKWDRDMG GGGSGGGGSG GGGSGGGGSE VPQRLFPLRC LQISSFANSS WTRTDGLAWL GELQTHSWSN DSDTVRSLKP WSQGTFSDDQ WETLQHIFRV YRSSFTRDVK EFAKMLRLSY PLELQVSAGC EVHPGNASNN FFHVAFQGD ILSFQGTWE PTQEAPLWVN LAIQVLNQDK WTRETVQWLL NGTCPQFVSG LLESGKSELK KQVKPKAWLS RGPSPGPGRL LLVCHVSGFY PKPVWVKWMR GEQEQQGTQP GDILPNADET WYLRATLDVV AGEAAGLSCR VKHSSLEGQD IVLYWGGSYT SHHHHHH
7	Ab138_全LC	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIS NDLAWYQQKP GKAPKLLIYG ANRLKDGVPV RFGSGSGTD YLTISSLQP EDFATYYCQQ SYKYPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
8	Ab138_CDR_L1	LASEDISNDL A
9	Ab138_CDR_L2	GANRLKD
10	Ab138_CDR_L3	QQSYKYPYT
11	Ab138_CL , Ab571_CL , Ab673_CL	RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYLSLSS TLTSLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC
12	Ab138_VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIS NDLAWYQQKP GKAPKLLIYG ANRLKDGVPV RFGSGSGTD YLTISSLQP EDFATYYCQQ SYKYPYTFGQ GTKLEIK
13	Ab138_VL_FW4 , Ab571_VL_FW4 , Ab673_VL_FW4	FGQGTKLEIK
14	Ab138_全HC (K)：可製備有或不製 備有末端離胺酸	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DFYMNWVRQA PGKGLEWVAF IRNKANGYTT ESNPSVKGRF TISRDNKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTGIPTGWF AYWGQGLT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF

		FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PG(K)
15	Ab138_CDR_H1	GFTFTDFYMN
16	Ab138_CDR_H2	FIRNKANGYT TESNPSVKG
17	Ab138_CDR_H3, Ab571_CDR_H3	ETTGIPGWF AY
18	Ab138_CH1 , Ab571_CH1 , Ab673_CH1	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKV
19	Ab138_CH1_CH2_鉸 鏈, Ab571_CH1_CH2_鉸 鏈, Ab673_CH1_CH2_鉸 鏈	EPKSCDKTHT CPPCP
20	Ab138_CH2 , Ab571_CH2 , Ab673_CH2	APEAAGAPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
21	Ab138_CH3 , Ab571_CH3 , Ab673_CH3	GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
22	Ab138_VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DFYMNWVRQA PGKGLEWVAF IRNKANGYTT ESNPSVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTGIPTGWF AYWGQGLTVT VSS
23	Ab138_VH_FW4 , Ab571_VH_FW4 , Ab673_VH_FW4	WGQGLTVTVS S
24	Ab571_全LC, Ab673_全LC	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIY FDLAWYQQKP GKAPKLLIYG GDRLKEGVPS RFSGSGSGTD YLTISLQP EDFATYYCQQ SYSYPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEN
25	Ab571_CDR_L1 , Ab673_CDR_L1	LASEDIYFDL A
26	Ab571_CDR_L2 , Ab673_CDR_L2	GGDRLKE
27	Ab571_CDR_L3 , Ab673_CDR_L3	QQSYSYPYT
28	Ab571_VL , Ab673_VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIY FDLAWYQQKP GKAPKLLIYG GDRLKEGVPS RFSGSGSGTD YLTISLQP EDFATYYCQQ SYSYPYTFGQ GTKLEIK
29	Ab491_全HC (K)：可製備有或不製 備有末端離胺酸	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHYMTWVRQA PGKGLEWVAF IRNKANGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTGIPTGWF AYWGQGLTVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE

		QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GPENNYKTT PPVLDSGDSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PG(K)
30	Ab491_CDR_H1, Ab571_CDR_H1	GFTFTDHYMT
31	Ab491_CDR_H2	FIRNKANGYT TESNPAVKG
32	Ab491_VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHYMTWVRQA PGKGLEWVAF IRNKANGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTGIPTGWF AYWGQGLVT VSS
33	Ab492_全LC	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIY FDLAWYQQKP GKAPKLLIYG GDRLKEGVPS RFSGSGSGTD YLTISLQ EDFATYYCQQ SESYPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
34	Ab492_CDR_L3	QQSESYPT
35	Ab492_VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIY FDLAWYQQKP GKAPKLLIYG GDRLKEGVPS RFSGSGSGTD YLTISLQ EDFATYYCQQ SESYPYTFGQ GTKLEIK
36	Ab504_全LC	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIY FDLAWYQQKP GKAPKLLIYG GDRLKDGVPV RFSGSGSGTD YLTISLQ EDFATYYCQQ SESYPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
37	Ab504_CDR_L2	GGDRLKD
38	Ab504_VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIY FDLAWYQQKP GKAPKLLIYG GDRLKDGVPV RFSGSGSGTD YLTISLQ EDFATYYCQQ SESYPYTFGQ GTKLEIK
39	Ab504_全HC (K)：可製備有或不製 備有末端離胺酸	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHYMHWVRQA PGKGLEWVAF IRNKAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTGIPTGWF AYWGQGLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GPENNYKTT PPVLDSGDSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PG(K)
40	Ab673_CDR_H1	GFTFTDHYMH
41	Ab504_CDR_H2 , Ab571_CDR_H2	FIRNKAGGYT TESNPAVKG
42	Ab504_VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHYMHWVRQA PGKGLEWVAF IRNKAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTGIPTGWF AYWGQGLVT VSS
43	Ab514_全LC	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIY FDLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASTPKDGVPS RFSGSGSGTD YLTISLQ

		EDFATYYCQQ SEKYPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEN
44	Ab514_CDR_L2	GASTPKD
45	Ab514_CDR_L3	QQSEKYPYT
46	Ab514_VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCLASEDIY FDLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASTPKDGVPS RFSGSGSGTD YLTISSSLQP EDFATYYCQQ SEKYPYTFGQ GTKLEIK
47	Ab514_全HC (K)：可製備有或不製 備有末端離胺酸	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHVMHWVRQA PGKGLEWVAF IRNSAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTRIPTGWF AYWGQGLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYPPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVTV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKLSLSL PG(K)
48	Ab514_CDR_H2	FIRNSAGGYT TESNPAVKG
49	Ab673_CDR_H3	ETTRIPTGWF AY
50	Ab514_VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHVMHWVRQA PGKGLEWVAF IRNSAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTRIPTGWF AYWGQGLVT VSS
51	Ab559_全HC (K)：可製備有或不製 備有末端離胺酸	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHVMHWVRQA PGKGLEWVAF IRNKAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTTIPTGWF AYWGQGLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYPPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVTV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKLSLSL PG(K)
52	Ab559_CDR_H3	ETTTIPTGWF AY
53	Ab559_VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHVMHWVRQA PGKGLEWVAF IRNKAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTTIPTGWF AYWGQGLVT VSS
54	Ab571_全HC (K)：可製備有或不製 備有末端離胺酸	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHVMHWVRQA PGKGLEWVAF IRNKAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTGIPTGWF AYWGQGLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYPPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH

		TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GPENNYKTT PPVLDSGDSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PG(K)
55	Ab571_VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHYMTWVRQA PGKGLEWVAF IRNKAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTGIPTGWF AYWGQGLVT VSS
56	Ab579_全HC (K)：可製備有或不製 備有末端離胺酸	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHYMTWVRQA PGKGLEWVAF IRNSAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTRIPTGWF AYWGQGLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GPENNYKTT PPVLDSGDSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PG(K)
57	Ab579_VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHYMTWVRQA PGKGLEWVAF IRNSAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTRIPTGWF AYWGQGLVT VSS
58	Ab585_全HC (K)：可製備有或不製 備有末端離胺酸	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHYMHWRQA PGKGLEWVGH ISGSAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTRIPTGWF AYWGQGLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GPENNYKTT PPVLDSGDSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PG(K)
59	Ab585_CDR_H2	HISGSAGGYT TESNPAVKG
60	Ab585_VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHYMHWRQA PGKGLEWVGH ISGSAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTRIPTGWF AYWGQGLVT VSS
61	Ab609_全HC (K)：可製備有或不製 備有末端離胺酸	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFE DHYMHWRQA PGKGLEWVAH TRDKAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTRIPTGWF AYWGQGLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV

		DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GPENNYKTT PPVLDSGDSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PG(K)
62	Ab609_CDR_H1	GFTFEDHYMH
63	Ab673_CDR_H2	HTRDKAGGYT TESNPAVKG
64	Ab609_VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFE DHVMHWVRQA PGKGLEWVAH TRDKAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTRIPGWF AYWGQGLVT VSS
65	Ab610_全HC (K)：可製備有或不製 備有末端離胺酸	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGDFDT DHVMHWVRQA PGKGLEWVAH TRDKAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTRIPGWF AYWGQGLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GPENNYKTT PPVLDSGDSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PG(K)
66	Ab610_CDR_H1	GDFDTHYMH
67	Ab610_VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGDFDT DHVMHWVRQA PGKGLEWVAH TRDKAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTRIPGWF AYWGQGLVT VSS
68	Ab616_全HC (K)：可製備有或不製 備有末端離胺酸	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFE DHVMHWVRQA PGKGLEWVGH ISGSAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTRIPGWF AYWGQGLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GPENNYKTT PPVLDSGDSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PG(K)
69	Ab616_VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFE DHVMHWVRQA PGKGLEWVGH ISGSAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTRIPGWF AYWGQGLVT VSS
70	Ab656_全LC	DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCLASEDIY FDLAWYQQK GKAPKLLIYG GDRLQEGVPS RFSGSGSGTD YLTISLQP EDFATYYCQQ SYSYPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSK STYLSSTLT LSKADYKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC

71	Ab656_CDR_L2	GGDRLQE
72	Ab656_VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIY FDLAWYQQKP GKAPKLLIYG GDRLQEGVPS RFSGSGSGTD YLTISLQP EDFATYYCQQ SYSYPYTFGQ GTKLEIK
73	Ab673_全HC (K)：可製備有或不製 備有末端離胺酸	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHYMHWVRQA PGKGLEWVAH TRDKAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTRIPTGWF AYWGQGLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKLSLSL PG(K)
74	Ab673_VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHYMHWVRQA PGKGLEWVAH TRDKAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTRIPTGWF AYWGQGLVT VSS
75	Ab660_全HC (K)：可製備有或不製 備有末端離胺酸	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHYMHWVRQA PGKGLEWVGH IRNAAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTRIPTGWF AYWGQGLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKLSLSL PG(K)
76	Ab660_CDR_H2	HIRNAAGGYT TESNPAVKG
77	Ab660_VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DHYMHWVRQA PGKGLEWVGH IRNAAGGYTT ESNPAVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR ETTRIPTGWF AYWGQGLVT VSS
78	Ab681_全LC	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIY FDLAWYQQKP GKAPKLLIYG GDRLQEGVPS RFSGSGSGTD YLTISLQP EDFATYYCQQ SESYPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEN
79	Ab681_VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIY FDLAWYQQKP GKAPKLLIYG GDRLQEGVPS RFSGSGSGTD YLTISLQP EDFATYYCQQ SESYPYTFGQ GTKLEIK
80	Ab571_VH_DNA	GAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTCCAGC CTGGGGGGTC CCTGAGACTC TCCTGTGCAG CCTCTGGATT CACCTTCACT GATCACTACA TGACCTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GGCTGGAGTG GGTGGCCTTT

		<p>ATTAGAAACA AAGCTGGTGG TTACACAACA GAGTCCAATC CGGCTGTGAA GGGGCGATTC ACCATCTCCA GAGACAACGC CAAGAACTCA CTGTATCTGC AAATGAACAG CCTGAGAGCC GAGGACACGG CTGTGTATTA CTGTGCGAGA GAAACTACGG GTATACCTAC AGGTTGGTTT GCTTACTGGG GCCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCCTCA</p>
81	Ab571_VL_DNA, Ab673_VL_DNA	<p>GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CAGAGTCACC ATCACTTGCC TAGCAAGTGA GGACATTTAC TTTGATTTAG CGTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGGT GGGGACAGGT TGAAAGAGGG GGTCCCATCA AGGTTCAAGT GCAGTGGATC TGGGACAGAT TATACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CAACTTACTA CTGTCAACAG AGTTACAGTT ATCCGTACAC GTTTGGCCAG GGGACCAAGC TGGAGATCAA A</p>
82	Ab571_全HC_DNA	<p>GAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTCCAGC CTGGGGGGTC CCTGAGACTC TCTGTGCAG CCTCTGGATT CACCTTCACT GATCACTACA TGACCTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GGCTGGAGTG GGTGGCCTTT ATTAGAAACA AAGCTGGTGG TTACACAACA GAGTCCAATC CGGCTGTGAA GGGGCGATTC ACCATCTCCA GAGACAACGC CAAGAACTCA CTGTATCTGC AAATGAACAG CCTGAGAGCC GAGGACACGG CTGTGTATTA CTGTGCGAGA GAAACTACGG GTATACCTAC AGGTTGGTTT GCTTACTGGG GCCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCCTCAG CGTCGACCAA GGGCCCATCG GTCTTCCCC TGGCACCTC CTCCAAGAGC ACCTCTGGGG GCACAGCGGC CCTGGGCTGC CTGGTCAAGG ACTACTTCCC CGAACCGGTG ACGGTGTCGT GGAACCTCAGG CGCCCTGACC AGCGGCGTGC ACACCTTCCC GGCTGTCCTA CAGTCCTCAG GACTCTACTC CCTCAGCAGC GTGGTGACCG TGCCCTCCAG CAGCTTGGGC ACCCAGACCT ACATCTGCAA CGTGAATCAC AAGCCCAGCA ACACCAAGGT GGACAAGAAA GTTGAGCCCA AATCTTGTGA CAAAACCTCAC ACATGCCAC CGTGCCCAGC ACCTGAAGCC GCTGGGGCAC CGTCAGTCTT CCTCTTCCCC CCAAAACCCA AGGACACCCT CATGATCTCC CGGACCCCTG AGGTCACATG CGTGGTGGTG GACGTGAGCC ACGAAGACCC TGAGGTCAAG TTCAACTGGT ACGTGGACGG CGTGGAGGTG CATAATGCCA AGACAAAGCC GCGGGAGGAG CAGTACAACA GCACGTACCG TGTGGTCAGC GTCCTACCG TCCTGCACCA GGACTGGCTG AATGGCAAGG AGTACAAGTG CAAGGTCTCC AACAAAGCCC TCCCAGCCCC CATCGAGAAA ACCATCTCCA AAGCCAAAGG GCAGCCCCGA GAACCACAGG TGTACACCCT GCCCCCATCC CGGGAGGAGA TGACCAAGAA CCAGGTCAGC</p>

		<p>CTGACCTGCC TGGTCAAAGG CTTCTATCCC AGCGACATCG CCGTGGAGTG GGAGAGCAAT GGGCAGCCGG AGAACAACTA CAAGACCACG CCTCCCGTGC TGGACTCCGA CGGCTCCTTC TTCCTCTATA GCAAGCTCAC CGTGGACAAG AGCAGGTGGC AGCAGGGGAA CGTCTTCTCA TGCTCCGTGA TGCATGAGGC TCTGCACAAC CACTACACGC AGAAGAGCCT CTCCTGTCC CCGGGT(AAA)</p>
83	Ab571_全LC_DNA, Ab673_全LC_DNA	<p>GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CAGAGTCACC ATCACTTGCC TAGCAAGTGA GGACATTTAC TTTGATTTAG CGTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGGT GGGGACAGGT TGAAAGAGGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGATC TGGGACAGAT TATACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CAACTTACTA CTGTCAACAG AGTTACAGTT ATCCGTACAC GTTTGGCCAG GGGACCAAGC TGGAGATCAA ACGTACGGTG GCTGCACCAT CTGTCTTCAT CTTCCCGCCA TCTGATGAGC AGTTGAAATC TGGAAGTGGC TCTGTTGTGT GCCTGCTGAA TAACTTCTAT CCCAGAGAGG CCAAAGTACA GTGGAAGGTG GATAACGCC TCCAATCGGG TAACTCCAG GAGAGTGTCA CAGAGCAGGA CAGCAAGGAC AGCACCTACA GCCTCAGCAG CACCCTGACG CTGAGCAAAG CAGACTACGA GAAACACAAA GTCTACGCCT GCGAAGTCAC CCATCAGGGC CTGAGCTCGC CCGTCACAAA GAGCTTCAAC AGGGGAGAGT GT</p>
84	Ab673_VH_DNA	<p>GAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTCCAGC CTGGGGGGTC CCTGAGACTC TCCTGTGCAG CCTCTGGATT CACCTTCACT GATCACTACA TGCACTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GGCTGGAGTG GGTGGCCCAC ACTAGAGATA AAGCTGGTGG TTACACAACA GAGTCCAATC CGGCTGTGAA GGGGCGATTC ACCATCTCCA GAGACAACGC CAAGAACTCA CTGTATCTGC AAATGAACAG CCTGAGAGCC GAGGACACGG CTGTGTATTA CTGTGCGAGA GAAACTACGA GAATACCTAC AGGTTGGTTT GCTTACTGGG GCCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCCTCA</p>
85	Ab673_全HC_DNA	<p>GAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTCCAGC CTGGGGGGTC CCTGAGACTC TCCTGTGCAG CCTCTGGATT CACCTTCACT GATCACTACA TGCACTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GGCTGGAGTG GGTGGCCCAC ACTAGAGATA AAGCTGGTGG TTACACAACA GAGTCCAATC CGGCTGTGAA GGGGCGATTC ACCATCTCCA GAGACAACGC CAAGAACTCA CTGTATCTGC AAATGAACAG CCTGAGAGCC GAGGACACGG CTGTGTATTA CTGTGCGAGA GAAACTACGA GAATACCTAC AGGTTGGTTT GCTTACTGGG GCCAGGGAAC CCTGGTCACC</p>

		<p>GTCTCCTCAG CGTCGACCAA GGGCCCATCG GTCTTCCCC TGGCACCCCTC CTCCAAGAGC ACCTCTGGGG GCACAGCGGC CCTGGGCTGC CTGGTCAAGG ACTACTTCCC CGAACCGGTG ACGGTGTCGT GGAACTCAGG CGCCCTGACC AGCGGCGTGC ACACCTTCCC GGCTGTCCTA CAGTCCTCAG GACTCTACTC CCTCAGCAGC GTGGTGACCG TGCCCTCCAG CAGCTTGGGC ACCCAGACCT ACATCTGCAA CGTGAATCAC AAGCCCAGCA ACACCAAGGT GGACAAGAAA GTTGAGCCCA AATCTTGTGA CAAAACTCAC ACATGCCCAC CGTGCCCAGC ACCTGAAGCC GCTGGGGCAC CGTCAGTCTT CCTCTTCCCC CCAAAACCCA AGGACACCCT CATGATCTCC CGGACCCCTG AGGTCACATG CGTGGTGGTG GACGTGAGCC ACGAAGACCC TGAGGTCAAG TTCAACTGGT ACGTGGACGG CGTGGAGGTG CATAATGCCA AGACAAAGCC GCGGGAGGAG CAGTACAACA GCACGTACCG TGTGGTCAGC GTCCTACCG TCCTGCACCA GGACTGGCTG AATGGCAAGG AGTACAAGTG CAAGGTCTCC AACAAAGCCC TCCCAGCCCC CATCGAGAAA ACCATCTCCA AAGCCAAAGG GCAGCCCCGA GAACCACAGG TGTACACCCT GCCCCCATCC CGGGAGGAGA TGACCAAGAA CCAGGTCAGC CTGACCTGCC TGGTCAAAGG CTTCTATCCC AGCGACATCG CCGTGGAGTG GGAGAGCAAT GGCAGCCGG AGAACAATA CAAGACCACG CCTCCCGTGC TGGACTCCGA CGGCTCCTTC TTCCTCTATA GCAAGCTCAC CGTGGACAAG AGCAGGTGGC AGCAGGGGAA CGTCTTCTCA TGCTCCGTGA TGCATGAGGC TCTGCACAAC CACTACACGC AGAAGAGCCT CTCCCTGTCC CCGGGT(AAA)</p>
86	<p>人類IgG1恆定區(效應 功能突變帶下劃線) (K)：可製備有或不製 備有末端離胺酸</p>	<p>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG(K)</p>
87	Ab138中之H29所預測 非生殖系T細胞抗原決 定基	FTDFYMNWV
88	Ab138中之H32所預測 非生殖系T細胞抗原決 定基	FYMNWVRQA
89	Ab138中之H47所預測 非生殖系T細胞抗原決 定基	WVAFIRNKA
90	Ab138中之H50所預測	FIRNKANGY

	非生殖系T細胞抗原決定基	
91	Ab138中之L45所預測非生殖系T細胞抗原決定基	KLLIYGANR
92	Ab138中之L46所預測非生殖系T細胞抗原決定基	LLIYGANRL
93	Ab138中之L48所預測非生殖系T細胞抗原決定基	IYGANRLKD
94	Ab138中之L86所預測非生殖系T細胞抗原決定基	YYCQQSYKY
95	人類B2M-CD1a ECD-His6 His6標籤(SEQ ID NO: 102)呈斜體	IQRTPKIQVY SRHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLL KNGERIEKVE HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSPQ KIVKWDRDMG GGGSGGGGSG GGGSGGGGSD GLKEPLSFHV TWIASFYNHS WKQNLVSGWL SDLQHTWDS NSSTIVFLCP WSRGNFSNEE WKELETFRIR RTIRSFEGIR RYAHELQFEY PFEIQVTGGC ELHSGKVSQS FLQLAYQGSD FVSFQNNWL PYPVAGNMAK HFCKVLNQNQ HENDITHNLL SDTCPRFILG LLDAGKAHLQ RQVKPEAWLS HGSPGPGHL QLVCHVSGFY PKPVWVMWMR GEQEQQGTQR GDILPSADGT WYLRATLEVA AGEAADLSCR VKHSSLEGQD IVLYHHHHHH
96	共同CDR_H1	GFT/DFT/EDH/FYMH/T/N
97	共同CDR_H2	F/HIR/SN/G/DK/S/AAG/NGYTTESNPA/SVKG
98	共同CDR_H3	ETTGR/TIPTGWFAY
99	共同CDR_L1	LASEDIS/YN/FDLA
100	共同CDR_L2	GG/AD/N/SR/TL/PK/QD/E
101	共同CDR_L3	QQSE/YK/SYPYT
102	His6標籤	HHHHHH

【0627】 上文個別章節中提及的本發明之多種特點及實施例視需要在細節上作必要修改後適用於其他章節。因此，一個章節中所規定之特點可視需要與其他章節中所規定之特點組合。包括專利、專利申請案、論文、教科書及所引用之序列寄存編號之本文所引用之所有參考文獻及其中引用之參考文獻特此以全文引用之方式併入。在所併入文獻及類似材料中之一或多者與包括但不限於所定義之術語、術語用法、所描述之技術或其類似者之本申請案不同或抵觸之情況下，以本申請案為準。

【序列表】

<110> 美商輝瑞大藥廠(PFIZER INC.)
美商兒童醫療中心公司(CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION)

<120> CD1a抗體及其用途

<130> PFZR.P0002US.P1/1001139977

<150> US 63/090,055

<151> 2020-10-09

<160> 102

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 327

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met Leu Phe Leu Leu Pro Leu Leu Ala Val Leu Pro Gly Asp Gly
1 5 10 15

Asn Ala Asp Gly Leu Lys Glu Pro Leu Ser Phe His Val Thr Trp Ile
 20 25 30

Ala Ser Phe Tyr Asn His Ser Trp Lys Gln Asn Leu Val Ser Gly Trp
 35 40 45

Leu Ser Asp Leu Gln Thr His Thr Trp Asp Ser Asn Ser Ser Thr Ile
 50 55 60

Val Phe Leu Cys Pro Trp Ser Arg Gly Asn Phe Ser Asn Glu Glu Trp
65 70 75 80

Lys Glu Leu Glu Thr Leu Phe Arg Ile Arg Thr Ile Arg Ser Phe Glu
 85 90 95

Gly Ile Arg Arg Tyr Ala His Glu Leu Gln Phe Glu Tyr Pro Phe Glu
 100 105 110

Ile Gln Val Thr Gly Gly Cys Glu Leu His Ser Gly Lys Val Ser Gly
 115 120 125

Ser Phe Leu Gln Leu Ala Tyr Gln Gly Ser Asp Phe Val Ser Phe Gln
 130 135 140

Asn Asn Ser Trp Leu Pro Tyr Pro Val Ala Gly Asn Met Ala Lys His
 145 150 155 160

Phe Cys Lys Val Leu Asn Gln Asn Gln His Glu Asn Asp Ile Thr His
 165 170 175

Asn Leu Leu Ser Asp Thr Cys Pro Arg Phe Ile Leu Gly Leu Leu Asp
 180 185 190

Ala Gly Lys Ala His Leu Gln Arg Gln Val Lys Pro Glu Ala Trp Leu
 195 200 205

Ser His Gly Pro Ser Pro Gly Pro Gly His Leu Gln Leu Val Cys His
 210 215 220

Val Ser Gly Phe Tyr Pro Lys Pro Val Trp Val Met Trp Met Arg Gly
 225 230 235 240

Glu Gln Glu Gln Gln Gly Thr Gln Arg Gly Asp Ile Leu Pro Ser Ala
 245 250 255

Asp Gly Thr Trp Tyr Leu Arg Ala Thr Leu Glu Val Ala Ala Gly Glu
 260 265 270

Ala Ala Asp Leu Ser Cys Arg Val Lys His Ser Ser Leu Glu Gly Gln
 275 280 285

Asp Ile Val Leu Tyr Trp Glu His His Ser Ser Val Gly Phe Ile Ile
 290 295 300

Leu Ala Val Ile Val Pro Leu Leu Leu Leu Ile Gly Leu Ala Leu Trp

I826839

305 310 315 320

Phe Arg Lys Arg Cys Phe Cys
325

<210> 2

<211> 428

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 2

Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu
1 5 10 15

Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro
20 25 30

Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys
35 40 45

Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu
50 55 60

Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys
65 70 75 80

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp
85 90 95

Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Gly Leu Lys Glu Pro Leu Ser Phe
115 120 125

His Val Thr Trp Ile Ala Ser Phe Tyr Asn His Ser Trp Lys Gln Asn
130 135 140

Leu Val Ser Gly Trp Leu Ser Asp Leu Gln Thr His Thr Trp Asp Ser
145 150 155 160

Asn Ser Ser Thr Ile Val Phe Leu Cys Pro Trp Ser Arg Gly Asn Phe
165 170 175

Ser Asn Glu Glu Trp Lys Glu Leu Glu Thr Leu Phe Arg Ile Arg Thr
180 185 190

Ile Arg Ser Phe Glu Gly Ile Arg Arg Tyr Ala His Glu Leu Gln Phe
195 200 205

Glu Tyr Pro Phe Glu Ile Gln Val Thr Gly Gly Cys Glu Leu His Ser
210 215 220

Gly Lys Val Ser Gly Ser Phe Leu Gln Leu Ala Tyr Gln Gly Ser Asp
225 230 235 240

Phe Val Ser Phe Gln Asn Asn Ser Trp Leu Pro Tyr Pro Val Ala Gly
245 250 255

Asn Met Ala Lys His Phe Cys Lys Val Leu Asn Gln Asn Gln His Glu
260 265 270

Asn Asp Ile Thr His Asn Leu Leu Ser Asp Thr Cys Pro Arg Phe Ile
275 280 285

Leu Gly Leu Leu Asp Ala Gly Lys Ala His Leu Gln Arg Gln Val Lys
290 295 300

Pro Glu Ala Trp Leu Ser His Gly Pro Ser Pro Gly Pro Gly His Leu
305 310 315 320

Gln Leu Val Cys His Val Ser Gly Phe Tyr Pro Lys Pro Val Trp Val
325 330 335

I826839

Met Trp Met Arg Gly Glu Gln Glu Gln Gly Thr Gln Arg Gly Asp
340 345 350

Ile Leu Pro Ser Ala Asp Gly Thr Trp Tyr Leu Arg Ala Thr Leu Glu
355 360 365

Val Ala Ala Gly Glu Ala Ala Asp Leu Ser Cys Arg Val Lys His Ser
370 375 380

Ser Leu Glu Gly Gln Asp Ile Val Leu Tyr Trp Glu His His Ser Ser
385 390 395 400

Val Gly Gly Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu
405 410 415

Trp His Glu Gly Ser Gly His His His His His His
420 425

<210> 3

<211> 428

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 3

Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Pro Glu
1 5 10 15

Asn Gly Lys Pro Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro
20 25 30

Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Lys Met Gly Lys
35 40 45

Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu
50 55 60

Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Asn Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys

Asn Asp Ile Ile His Ser Leu Leu Ser Asp Thr Cys Pro Arg Leu Ile
 275 280 285

Leu Gly Leu Leu Asp Ala Gly Lys Ala His Leu Gln Arg Gln Val Lys
 290 295 300

Pro Glu Ala Trp Leu Ser Arg Gly Leu Ser Pro Gly Pro Gly Arg Leu
 305 310 315 320

Gln Leu Val Cys His Val Ser Gly Phe Tyr Pro Lys Pro Val Trp Val
 325 330 335

Met Trp Met Arg Gly Glu Gln Glu Gln Gln Gly Thr Gln Arg Gly Asp
 340 345 350

Ile Leu Pro Asn Ala Asp Gly Thr Trp Tyr Leu Arg Ala Thr Gln Glu
 355 360 365

Val Ala Ala Gly Glu Ala Ala Asp Leu Ser Cys Arg Val Lys His Ser
 370 375 380

Ser Leu Glu Gly Gln Asp Ile Ile Leu Tyr Trp Glu His His Ser Ser
 385 390 395 400

Met Gly Gly Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu
 405 410 415

Trp His Glu Gly Ser Gly His His His His His His
 420 425

<210> 4

<211> 411

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 4

I826839

Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu
1 5 10 15

Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro
20 25 30

Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys
35 40 45

Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu
50 55 60

Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys
65 70 75 80

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp
85 90 95

Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu His Ala Phe Gln Gly Pro Thr
115 120 125

Ser Phe His Val Ile Gln Thr Ser Ser Phe Thr Asn Ser Thr Trp Ala
130 135 140

Gln Thr Gln Gly Ser Gly Trp Leu Asp Asp Leu Gln Ile His Gly Trp
145 150 155 160

Asp Ser Asp Ser Gly Thr Ala Ile Phe Leu Lys Pro Trp Ser Lys Gly
165 170 175

Asn Phe Ser Asp Lys Glu Val Ala Glu Leu Glu Glu Ile Phe Arg Val
180 185 190

Tyr Ile Phe Gly Phe Ala Arg Glu Val Gln Asp Phe Ala Gly Asp Phe
195 200 205

Gln Met Lys Tyr Pro Phe Glu Ile Gln Gly Ile Ala Gly Cys Glu Leu
 210 215 220

His Ser Gly Gly Ala Ile Val Ser Phe Leu Arg Gly Ala Leu Gly Gly
 225 230 235 240

Leu Asp Phe Leu Ser Val Lys Asn Ala Ser Cys Val Pro Ser Pro Glu
 245 250 255

Gly Gly Ser Arg Ala Gln Lys Phe Cys Ala Leu Ile Ile Gln Tyr Gln
 260 265 270

Gly Ile Met Glu Thr Val Arg Ile Leu Leu Tyr Glu Thr Cys Pro Arg
 275 280 285

Tyr Leu Leu Gly Val Leu Asn Ala Gly Lys Ala Asp Leu Gln Arg Gln
 290 295 300

Val Lys Pro Glu Ala Trp Leu Ser Ser Gly Pro Ser Pro Gly Pro Gly
 305 310 315 320

Arg Leu Gln Leu Val Cys His Val Ser Gly Phe Tyr Pro Lys Pro Val
 325 330 335

Trp Val Met Trp Met Arg Gly Glu Gln Glu Gln Gln Gly Thr Gln Leu
 340 345 350

Gly Asp Ile Leu Pro Asn Ala Asn Trp Thr Trp Tyr Leu Arg Ala Thr
 355 360 365

Leu Asp Val Ala Asp Gly Glu Ala Ala Gly Leu Ser Cys Arg Val Lys
 370 375 380

His Ser Ser Leu Glu Gly Gln Asp Ile Ile Leu Tyr Trp Arg Asn Pro
 385 390 395 400

I826839

Thr Ser Ile Gly Ser His His His His His His
405 410

<210> 5

<211> 410

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 5

Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu
1 5 10 15

Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro
20 25 30

Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys
35 40 45

Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu
50 55 60

Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys
65 70 75 80

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp
85 90 95

Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ala Asp Ala Ser Gln Glu His Val
115 120 125

Ser Phe His Val Ile Gln Ile Phe Ser Phe Val Asn Gln Ser Trp Ala
130 135 140

Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Asp Glu Leu Gln Thr His Gly Trp

I826839

145 150 155 160

Asp Ser Glu Ser Gly Thr Ile Ile Phe Leu His Asn Trp Ser Lys Gly
165 170 175

Asn Phe Ser Asn Glu Glu Leu Ser Asp Leu Glu Leu Leu Phe Arg Phe
180 185 190

Tyr Leu Phe Gly Leu Thr Arg Glu Ile Gln Asp His Ala Ser Gln Asp
195 200 205

Tyr Ser Lys Tyr Pro Phe Glu Val Gln Val Lys Ala Gly Cys Glu Leu
210 215 220

His Ser Gly Lys Ser Pro Glu Gly Phe Phe Gln Val Ala Phe Asn Gly
225 230 235 240

Leu Asp Leu Leu Ser Phe Gln Asn Thr Thr Trp Val Pro Ser Pro Gly
245 250 255

Cys Gly Ser Leu Ala Gln Ser Val Cys His Leu Leu Asn His Gln Tyr
260 265 270

Glu Gly Val Thr Glu Thr Val Tyr Asn Leu Ile Arg Ser Thr Cys Pro
275 280 285

Arg Phe Leu Leu Gly Leu Leu Asp Ala Gly Lys Met Tyr Val His Arg
290 295 300

Gln Val Arg Pro Glu Ala Trp Leu Ser Ser Arg Pro Ser Leu Gly Ser
305 310 315 320

Gly Gln Leu Leu Leu Val Cys His Ala Ser Gly Phe Tyr Pro Lys Pro
325 330 335

Val Trp Val Thr Trp Met Arg Asn Glu Gln Glu Gln Leu Gly Thr Lys
340 345 350

His Gly Asp Ile Leu Pro Asn Ala Asp Gly Thr Trp Tyr Leu Gln Val
 355 360 365

Ile Leu Glu Val Ala Ser Glu Glu Pro Ala Gly Leu Ser Cys Arg Val
 370 375 380

Arg His Ser Ser Leu Gly Gly Gln Asp Ile Ile Leu Tyr Trp Gly His
 385 390 395 400

His Phe Ser Met His His His His His His
 405 410

<210> 6

<211> 407

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 6

Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu
 1 5 10 15

Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro
 20 25 30

Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys
 35 40 45

Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu
 50 55 60

Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys
 65 70 75 80

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp
 85 90 95

I826839

Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Pro Gln Arg Leu Phe Pro Leu
115 120 125

Arg Cys Leu Gln Ile Ser Ser Phe Ala Asn Ser Ser Trp Thr Arg Thr
130 135 140

Asp Gly Leu Ala Trp Leu Gly Glu Leu Gln Thr His Ser Trp Ser Asn
145 150 155 160

Asp Ser Asp Thr Val Arg Ser Leu Lys Pro Trp Ser Gln Gly Thr Phe
165 170 175

Ser Asp Gln Gln Trp Glu Thr Leu Gln His Ile Phe Arg Val Tyr Arg
180 185 190

Ser Ser Phe Thr Arg Asp Val Lys Glu Phe Ala Lys Met Leu Arg Leu
195 200 205

Ser Tyr Pro Leu Glu Leu Gln Val Ser Ala Gly Cys Glu Val His Pro
210 215 220

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

Ile Leu Ser Phe Gln Gly Thr Ser Trp Glu Pro Thr Gln Glu Ala Pro
245 250 255

Leu Trp Val Asn Leu Ala Ile Gln Val Leu Asn Gln Asp Lys Trp Thr
260 265 270

Arg Glu Thr Val Gln Trp Leu Leu Asn Gly Thr Cys Pro Gln Phe Val
275 280 285

Ser Gly Leu Leu Glu Ser Gly Lys Ser Glu Leu Lys Lys Gln Val Lys
290 295 300

Pro Lys Ala Trp Leu Ser Arg Gly Pro Ser Pro Gly Pro Gly Arg Leu
 305 310 315 320

Leu Leu Val Cys His Val Ser Gly Phe Tyr Pro Lys Pro Val Trp Val
 325 330 335

Lys Trp Met Arg Gly Glu Gln Glu Gln Gln Gly Thr Gln Pro Gly Asp
 340 345 350

Ile Leu Pro Asn Ala Asp Glu Thr Trp Tyr Leu Arg Ala Thr Leu Asp
 355 360 365

Val Val Ala Gly Glu Ala Ala Gly Leu Ser Cys Arg Val Lys His Ser
 370 375 380

Ser Leu Glu Gly Gln Asp Ile Val Leu Tyr Trp Gly Gly Ser Tyr Thr
 385 390 395 400

Ser His His His His His His
 405

<210> 7

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 7

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

I826839

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 8

Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asn Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 9

Gly Ala Asn Arg Leu Lys Asp

1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 10

Gln Gln Ser Tyr Lys Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 11

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 11

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 12

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

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

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

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

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

I826839

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

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

<210> 13
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 13
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 14
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (453)..(453)
<223> 可存在或可不存在

<400> 14
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Gly Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

I826839

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 15

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe Tyr Met Asn

1 5 10

<210> 16

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 16

Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Ser Asn Pro Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 17

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 17

Glu Thr Thr Gly Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 18

<211> 98

<212> PRT

<213> 人工序列

I826839

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 18

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val

<210> 19

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 19

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 20

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 20

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 100 105 110

<210> 21

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 21

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

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

I826839

35

40

45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 22

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 22

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Gly Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110

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

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 23

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

<210> 24

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 24

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Phe Asp
 20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 25

Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Phe Asp Leu Ala
 1 5 10

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 26
Gly Gly Asp Arg Leu Lys Glu
1 5

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 27
Gln Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 28
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 28
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Phe Asp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 29

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (453)..(453)

<223> 可存在或可不存在

<400> 29

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

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

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

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

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

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

85

90

95

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Gly Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320

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

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

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

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 30

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

I826839

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 30

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

<210> 31

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 31

Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Ser Asn Pro Ala
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 32

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 32

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

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

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

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

I826839

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Gly Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 33

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 33

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Phe Asp
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100

105

110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 34

Gln Gln Ser Glu Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 35

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

I826839

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 35

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Phe Asp
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 36

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 36

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Phe Asp
 20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 37

Gly Gly Asp Arg Leu Lys Asp

1 5

<210> 38

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 38

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Gly Asp Arg Leu Lys Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Glu Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 39

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (453)..(453)

<223> 可存在或可不存在

<400> 39

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Gly Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320

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

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

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

I826839

355

360

365

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 40

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 40

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

<210> 41

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 41

Phe Ile Arg Asn Lys Ala Gly Gly Tyr Thr Thr Glu Ser Asn Pro Ala

I826839

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 42

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 42

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Gly Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 43

<211> 214

I826839

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 43

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Phe Asp
 20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Pro Lys Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 44
Gly Ala Ser Thr Pro Lys Asp
1 5

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 45
Gln Gln Ser Glu Lys Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 46
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 46
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Phe Asp
 20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Pro Lys Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 47

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (453)..(453)

<223> 可存在或可不存在

<400> 47

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

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

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

I826839

35

40

45

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320

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

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

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

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435

440

445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 48

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 48

Phe Ile Arg Asn Ser Ala Gly Gly Tyr Thr Thr Glu Ser Asn Pro Ala
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 49

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 49

Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 50

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 50

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

I826839

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

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 51

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (453)..(453)

<223> 可存在或可不存在

<400> 51

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Thr Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

I826839

225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 52
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 52
 Glu Thr Thr Thr Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10

<210> 53
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 53
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Thr Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110

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

<210> 54

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (453)..(453)

<223> 可存在或可不存在

<400> 54

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Gly Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270

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

I826839

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 55

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 55

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Gly Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110

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

<210> 56

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (453)..(453)

<223> 可存在或可不存在

<400> 56

I826839

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320

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

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

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

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

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

I826839

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 57

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 57

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr

I826839

100

105

110

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

<210> 58

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (453)..(453)

<223> 可存在或可不存在

<400> 58

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
100 105 110

I826839

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 59

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 59

His Ile Ser Gly Ser Ala Gly Gly Tyr Thr Thr Glu Ser Asn Pro Ala
 1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 60

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 60

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110

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

<210> 61

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (453)..(453)

<223> 可存在或可不存在

<400> 61

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Asp His
 20 25 30

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

Ala His Thr Arg Asp Lys Ala Gly Gly Tyr Thr Thr Glu Ser Asn Pro
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320

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

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

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355

360

365

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 62

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 62

Gly Phe Thr Phe Glu Asp His Tyr Met His
 1 5 10

<210> 63

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 63

I826839

His Thr Arg Asp Lys Ala Gly Gly Tyr Thr Thr Glu Ser Asn Pro Ala
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 64

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 64

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Asp His
20 25 30

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

Ala His Thr Arg Asp Lys Ala Gly Gly Tyr Thr Thr Glu Ser Asn Pro
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 65

I826839

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (453)..(453)

<223> 可存在或可不存在

<400> 65

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

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

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

Ala His Thr Arg Asp Lys Ala Gly Gly Tyr Thr Thr Glu Ser Asn Pro
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

I826839

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 66

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

<210> 67

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 67

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

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

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

Ala His Thr Arg Asp Lys Ala Gly Gly Tyr Thr Thr Glu Ser Asn Pro
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110

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

<210> 68

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (453)..(453)

<223> 可存在或可不存在

<400> 68

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

I826839

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Asp His
 20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405

410

415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 69

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 69

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Asp His
 20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110

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

<210> 70

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 70

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Phe Asp
 20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

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

I826839

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 71

Gly Gly Asp Arg Leu Gln Glu

1 5

<210> 72

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 72

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Phe Asp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 73

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (453)..(453)

<223> 可存在或可不存在

<400> 73

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

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

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

Ala His Thr Arg Asp Lys Ala Gly Gly Tyr Thr Thr Glu Ser Asn Pro
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

I826839

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 74

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 74

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

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

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

Ala His Thr Arg Asp Lys Ala Gly Gly Tyr Thr Thr Glu Ser Asn Pro
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110

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

<210> 75

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (453)..(453)

<223> 可存在或可不存在

<400> 75

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

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

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

Gly His Ile Arg Asn Ala Ala Gly Gly Tyr Thr Thr Glu Ser Asn Pro
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205

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

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320

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

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

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

I826839

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 76

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 76

His Ile Arg Asn Ala Ala Gly Gly Tyr Thr Thr Glu Ser Asn Pro Ala
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 77

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 77

I826839

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

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

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

Gly His Ile Arg Asn Ala Ala Gly Gly Tyr Thr Thr Glu Ser Asn Pro
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Thr Arg Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 78

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 78

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Phe Asp
20 25 30

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

I826839

35

40

45

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 79

<211> 107

<212> PRT

I826839

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 79

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Phe Asp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 80

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 80

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctggatt caccttcaact gatcactaca tgacctgggt ccgccagget 120

ccaggggaagg ggctggagtg ggtggccttt attagaaaca aagctgggtg ttacacaaca 180

gagtccaate cggctgtgaa ggggcgattc accatctcca gagacaacgc caagaactea 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 300
gaaactacgg gtatacctac aggttggttt gcttactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctctca 369

<210> 81
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 81
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttggc tagcaagtga ggacatttac ttgatttag cgtggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt ggggacaggt tgaaagaggg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatthtgc caacttacta ctgtcaacag agttacagtt atccgtacac gtttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 82
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (1357)..(1359)
<223> 此區可存在或可不存在

<400> 82
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt caccttact gatcactaca tgacctgggt ccgccaggt 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtggccttt attagaaaca aagctggtgg ttacacaaca 180

gagtcgaatc cggctgtgaa ggggcatc accatctcca gagacaacgc caagaactca 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgagaga 300
gaaactacgg gtatactac aggttgggtt gcttactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag cgtcgaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcacctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgcctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tggcctccag cagcttgggc 600
accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggc ggacaagaaa 660
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720
gctggggcac cgtcagcttt cctcttcccc caaaaacca aggacacct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggagggag 900
cagtaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tctgcacca ggactggctg 960
aatggcaagg agtacaagtg caaggctctc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc 1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatccc 1140
agcgacatc ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggtctctc ttctctata gcaagctcag cgtggacaag 1260
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tctcctgta tgcattgagc tctgcacaac 1320
cactacacgc agaagagcct ctcctgtcc ccgggtaaa 1359

<210> 83

<211> 642

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

I826839

<400> 83
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc tagcaagtga ggacatttac tttgatttag cgtggatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt ggggacaggt tgaaagaggg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtt atccgtacac gtttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat ctteccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgtttgtt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gcttacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 84

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<400> 84
gagggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttgggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt caccttcaact gatcactaca tgactgggt ccgccaggt 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtggccac actagagata aagctggtgg ttacacaaca 180
gagtccaatc cggctgtgaa ggggcgattc accatctcca gagacaacgc caagaactca 240
ctgtatctgc aatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 300
gaaactacga gaatacctac aggttggttt gcttactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 85

<211> 1359

I826839

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多核苷酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (1357)..(1359)

<223> 此區可存在或可不存在

<400> 85

```
gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaact gatcactaca tgcactgggt ccgccaggt      120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtggccac actagagata aagctggtgg ttacacaaca      180
gagtccaatc cggctgtgaa ggggcgattc accatctcca gagacaacgc caagaactca      240
ctgtatctgc aatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga      300
gaaactacga gaatacctac aggtttggtt gcttactggg gccagggaac cctggtcacc      360
gtctcctcag cgtcgaccaa gggcccatcg gcttcccc tggcaccctc ctccaagagc      420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg      480
acggtgtcgt ggaactcagg cgcctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta      540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgcctccag cagcttgggc      600
accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa      660
gttagceca aatcttgtga caaaactcac acatgccac cgtgccagc acctgaagcc      720
gctggggcac cgtcagtctt cctcttcccc caaaaacca aggacacct catgatctcc      780
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtaag      840
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag      900
cagtaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctaccg tctgcacca ggactggctg      960
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa     1020
accatctcca aagccaaagg gcagcccca gaaccacagg tgiacacct gccccatcc     1080
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatccc     1140
```

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
 cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac 1320
 cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaa 1359

<210> 86

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (330)..(330)

<223> 可存在或可不存在

<400> 86

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100

105

110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

I826839

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 87
Phe Thr Asp Phe Tyr Met Asn Trp Val
1 5

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 88
Phe Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
1 5

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 89
Trp Val Ala Phe Ile Arg Asn Lys Ala
1 5

<210> 90
<211> 9

I826839

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 90

Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr

1 5

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 91

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Asn Arg

1 5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 92

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Asn Arg Leu

1 5

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 93

Ile Tyr Gly Ala Asn Arg Leu Lys Asp

1 5

I826839

<210> 94
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 94
Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Tyr
1 5

<210> 95
<211> 400
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 95
Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu
1 5 10 15

Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro
20 25 30

Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys
35 40 45

Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu
50 55 60

Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys
65 70 75 80

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp
85 90 95

Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
100 105 110

I826839

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Gly Leu Lys Glu Pro Leu Ser Phe
115 120 125

His Val Thr Trp Ile Ala Ser Phe Tyr Asn His Ser Trp Lys Gln Asn
130 135 140

Leu Val Ser Gly Trp Leu Ser Asp Leu Gln Thr His Thr Trp Asp Ser
145 150 155 160

Asn Ser Ser Thr Ile Val Phe Leu Cys Pro Trp Ser Arg Gly Asn Phe
165 170 175

Ser Asn Glu Glu Trp Lys Glu Leu Glu Thr Leu Phe Arg Ile Arg Thr
180 185 190

Ile Arg Ser Phe Glu Gly Ile Arg Arg Tyr Ala His Glu Leu Gln Phe
195 200 205

Glu Tyr Pro Phe Glu Ile Gln Val Thr Gly Gly Cys Glu Leu His Ser
210 215 220

Gly Lys Val Ser Gly Ser Phe Leu Gln Leu Ala Tyr Gln Gly Ser Asp
225 230 235 240

Phe Val Ser Phe Gln Asn Asn Ser Trp Leu Pro Tyr Pro Val Ala Gly
245 250 255

Asn Met Ala Lys His Phe Cys Lys Val Leu Asn Gln Asn Gln His Glu
260 265 270

Asn Asp Ile Thr His Asn Leu Leu Ser Asp Thr Cys Pro Arg Phe Ile
275 280 285

Leu Gly Leu Leu Asp Ala Gly Lys Ala His Leu Gln Arg Gln Val Lys
290 295 300

Pro Glu Ala Trp Leu Ser His Gly Pro Ser Pro Gly Pro Gly His Leu
305 310 315 320

Gln Leu Val Cys His Val Ser Gly Phe Tyr Pro Lys Pro Val Trp Val
325 330 335

Met Trp Met Arg Gly Glu Gln Glu Gln Gln Gly Thr Gln Arg Gly Asp
340 345 350

Ile Leu Pro Ser Ala Asp Gly Thr Trp Tyr Leu Arg Ala Thr Leu Glu
355 360 365

Val Ala Ala Gly Glu Ala Ala Asp Leu Ser Cys Arg Val Lys His Ser
370 375 380

Ser Leu Glu Gly Gln Asp Ile Val Leu Tyr His His His His His His
385 390 395 400

<210> 96

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> T或D

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> T或E

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> H或F

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> H、T或N

<400> 96

Gly Phe Xaa Phe Xaa Asp Xaa Tyr Met Xaa
1 5 10

<210> 97

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> F或H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> R或S

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> N、G或D

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> K、S或A

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> G或N

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> A或S

<400> 97

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Gly Tyr Thr Thr Glu Ser Asn Pro Xaa
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 98

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> G·R或T

<400> 98

Glu Thr Thr Xaa Ile Pro Thr Gly Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 99

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> S或Y

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> N或F

<400> 99

Leu Ala Ser Glu Asp Ile Xaa Xaa Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 100

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> G或A

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> D·N或S

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> R或T

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> L或P

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> K或Q

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> D或E

<400> 100

Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

I826839

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> E或Y

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> K或S

<400> 101

Gln Gln Ser Xaa Xaa Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 102

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成6xHis標籤

<400> 102

His His His His His His

1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種抗體或其抗原結合片段，其特異性結合至人類分化簇1a (CD1a)，該抗體或其抗原結合片段包含：包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之CDR-H1、包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列之CDR-H2、包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之CDR-H3、包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之CDR-L1、包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之CDR-L2及包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之CDR-L3。

【請求項2】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含以下中之至少一者：

(i) 衍生自選自由IGHV1-2*02、IGHV1-3*01、IGHV1-46*01、IGHV1-69*01、IGHV1-69*02、IGHV1-8*01、IGHV3-7*01、IGHV3-13*01、IGHV3-23*01、IGHV3-23*04、IGHV3-30*01、IGHV3-30*18、IGHV5-10-1*01、IGHV5-10-1*04及IGHV5-51*01組成之群之人類生殖系VH序列之重鏈可變區(VH)構架序列；

(ii) 衍生自選自由IGKV1-12*01、IGKV1-13*02、IGKV1-33*01、IGKV1-39*01、IGKV1-5*01、IGKV3-11*01、IGKV3-15*01、IGKV3-20*01、IGKV3D-20*02及IGKV4-1*01組成之群之人類生殖系VL序列之輕鏈可變區(VL)構架序列；

(iii) 包含IgA、IgD、IgE、IgM或IgG之重鏈恆定域；及/或

(iv) 人類V_κ或V_λ輕鏈恆定域。

【請求項3】

如請求項2之抗體或其抗原結合片段，其中該IgA為IgA₁或IgA₂。

【請求項4】

如請求項2之抗體或其抗原結合片段，其中該IgG為IgG₁、IgG₂、IgG₃或IgG₄。

【請求項5】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

(i)包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之VL；

(ii)包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列或由其組成之HC及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列或由其組成之LC；或

(iii)由在ATCC寄存且具有ATCC寄存編號PTA-126810之質體中之插入片段編碼之胺基酸序列且包含由在ATCC寄存且具有ATCC寄存編號PTA-126811之質體中之插入片段編碼之胺基酸序列。

【請求項6】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其包含有包含SEQ ID NO: 28之序列之VL及包含SEQ ID NO: 55之序列之VH。

【請求項7】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其包含有包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之輕鏈及包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列之重鏈。

【請求項8】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其結合分化簇1a (CD1a)上之抗原決定基，其中該抗原決定基包含根據SEQ ID NO: 1之編號之Glu82及

/或His170。

【請求項9】

如請求項8之抗體或其抗原結合片段，其中該抗原決定基具有選自以下任一或多種之特徵，

- (i) 進一步包含根據該SEQ ID NO: 1之編號之Ile92及/或Arg93；
- (ii) 包含以下胺基酸殘基中之至少一者：根據該SEQ ID NO: 1之編號之Glu78、Lys81、Thr85、Ile89、Arg93、Asp173及Asn177；
- (iii) 包含以下殘基中之至少一者：根據該SEQ ID NO: 1之編號之Leu86、Asn168、Ile174、His176、Asp181及Arg185；
- (iv) 包含以下殘基中之至少一者：根據該SEQ ID NO: 1之編號之Glu79、Leu83、Glu84、Arg88、Ile92、Gln169、Leu178、Ser180及Thr182；及
- (v) 不包含根據該SEQ ID NO: 1之編號之Asn146及/或Asn168。

【請求項10】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含以下特徵中之一或多者：

- (i) 以約或小於選自由約500 nM、400 nM、300 nM、200 nM、175 nM、150 nM、125 nM、100 nM、90 nM、80 nM、70 nM、60 nM、50 nM、40 nM、30 nM、20 nM、10 nM、5 nM、2 nM、1 nM、900 pM、800 pM、700 pM、600 pM、500 pM、400 pM、300 pM、200 pM、180 pM、160 pM、140 pM、120 pM、100 pM、80 pM、60 pM、40 pM、20 pM及10 pM組成之群之值的 K_D 結合CD1a；

(ii) 以約250 pM至約150 pM或約190 pM至約170 pM之 K_D 值結合人類CD1a；

(iii) 以不超過約50 nM、40 nM、20 nM、10 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM或1 nM之 IC_{50} 值抑制CD1a依賴性分化簇69 (CD69)表現；

(iv) 以不超過5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1.9 nM、1.8 nM、1.7 nM、1.6 nM、1.5 nM、1.4 nM、1.3 nM、1.2 nM、1.1 nM、1 nM、0.9 nM、0.8 nM、0.7 nM、0.6 nM、0.5 nM、0.4 nM、0.3 nM、0.22 nM、0.2 nM、0.18 nM或0.1 nM之 IC_{50} 值抑制CD1a依賴性介白素-2 (IL-2)生產；

(v) 使人類CD1a基因轉殖家塵蟎(house dust mite, HDM)誘發之皮膚炎小鼠模型之皮膚炎分數與未經治療或經同型治療之對照之該皮膚炎分數相比減小至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或100%；

(vi) 使人類CD1a基因轉殖家塵蟎(HDM)誘發之皮膚炎小鼠模型之血清IgE含量與未經治療或經同型治療之對照之該等血清IgE含量相比減少至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或100%；

(vii) 使人類CD1a基因轉殖家塵蟎HDM誘發之皮膚炎小鼠模型之HDM特異性IgE抗體力價與未經治療或經同型治療之對照之血清IgE含量相比降低至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或100%；及

(viii) 使人類CD1a基因轉殖家塵蟎(HDM)誘發之皮膚炎小鼠模型之異位性皮膚炎相關基因表現量與未經治療或經同型治療之對照之該等異位

性皮膚炎相關基因表現量相比降低至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或100%。

【請求項11】

一種經分離核酸分子，其包含編碼如請求項1至10中任一項之抗體或其抗原結合片段之核酸序列。

【請求項12】

如請求項11之經分離核酸分子，其中該核酸分子包含選自由以下組成之群之一或多種核酸序列：

- (i) SEQ ID NO: 80之核酸序列，
- (ii) SEQ ID NO: 81之核酸序列，
- (iii) SEQ ID NO: 82之核酸序列，
- (iv) SEQ ID NO: 83之核酸序列，或

(v) 以ATCC寄存編號PTA-126810作為Ab571-VH寄存之載體之插入片段的核酸序列及以ATCC寄存編號PTA-126811作為Ab571-VL寄存之載體之插入片段的核酸序列。

【請求項13】

一種載體，其包含如請求項11或12之核酸分子。

【請求項14】

一種宿主細胞，其包含如請求項11或12之核酸分子或如請求項13之載體。

【請求項15】

一種製造抗體或其抗原結合片段之方法，其包含在其中該抗體或其抗原結合片段由該宿主細胞表現之條件下培養如請求項14之宿主細胞。

【請求項16】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項17】

一種如請求項1至10中任一項之抗體或其抗原結合片段或如請求項16之醫藥組合物之用途，其用於製造治療及/或預防與CD1a表現及/或CD1a與配位體之結合相關或由其介導之疾病、病症及/或病況之藥劑。

【請求項18】

如請求項17之用途，其中該疾病、病症及/或病況選自由以下組成之群：發炎性腸病、過敏、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、春季角膜結膜炎、氣喘、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、慢性鼻竇炎伴鼻息肉(CRSwNP)、支氣管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、呼吸道疾病病毒性惡化、兒童及成人病毒性感染蕁麻疹、嗜酸性球性食道炎、慢性纖維化、肝纖維化、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、慢性腎病、特發性肺纖維化(IPF)、硬皮病、全身性硬化症、急性腎損傷、敗血症、胰臟炎、1型糖尿病、移植物抗宿主疾病(GVHD)、組織移植、阿茲海默症(Alzheimer's)、類風濕性關節炎、腸躁症候群(IRS)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、多發性硬化症、牛皮癬、乳糜瀉及雷諾氏疾病或現象(Raynaud's disease or phenomenon)。

【請求項19】

如請求項18之用途，其中該過敏為季節性過敏、寵物過敏或食物過敏。

【請求項20】

如請求項19之用途，其中該食物過敏為花生過敏。

【請求項21】

如請求項18之用途，其中該兒童及成人病毒性感染為呼吸道融合病毒(RSV)、鼻病毒、流行性感冒。

【請求項22】

一種如請求項1至10中任一項之抗體或其抗原結合片段或如請求項16之醫藥組合物之用途，其用於製造治療發炎性疾病之藥劑。

【請求項23】

一種如請求項1至10中任一項之抗體或其抗原結合片段或如請求項16之醫藥組合物之用途，其用於製造治療異位性皮膚炎之藥劑。

【請求項24】

一種如請求項1至10中任一項之抗體或其抗原結合片段或如請求項16之醫藥組合物之用途，其用於製造治療發炎性腸病(IBD)之藥劑。

【請求項25】

一種如請求項1至10中任一項之抗體或其抗原結合片段或如請求項16之醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療與CD1a表現、活性及/或CD1a與T細胞受體之結合相關或由其介導之疾病、病症或病況的藥劑。

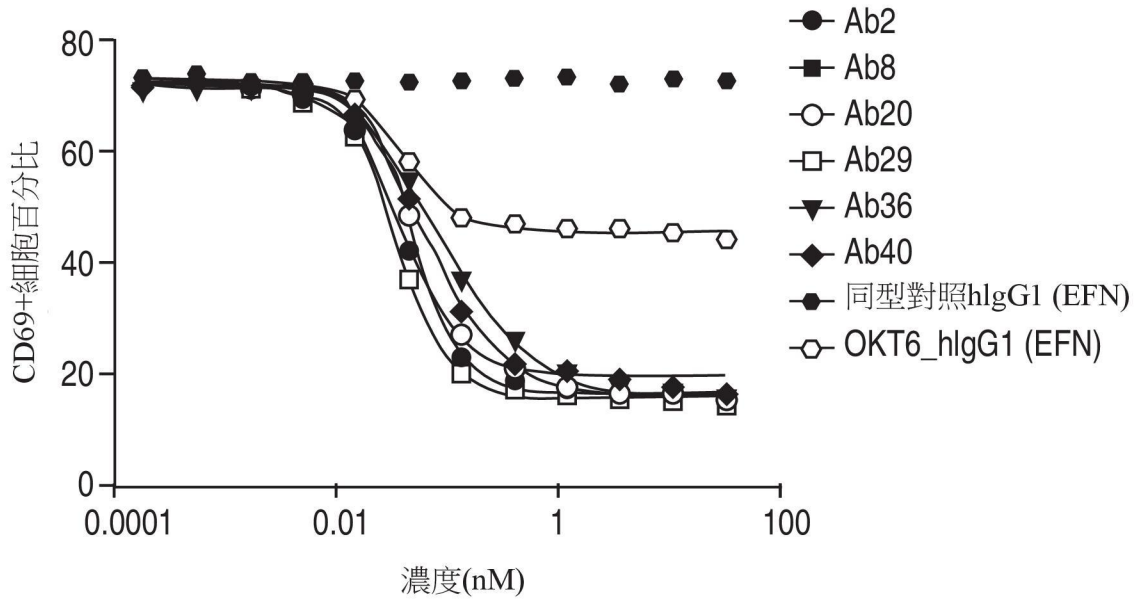
【請求項26】

一種如請求項1至10中任一項之抗體或其抗原結合片段或如請求項16之醫藥組合物之用途，其用於製造治療及/或預防發炎性疾病之至少一種徵象及/或症狀的藥劑。

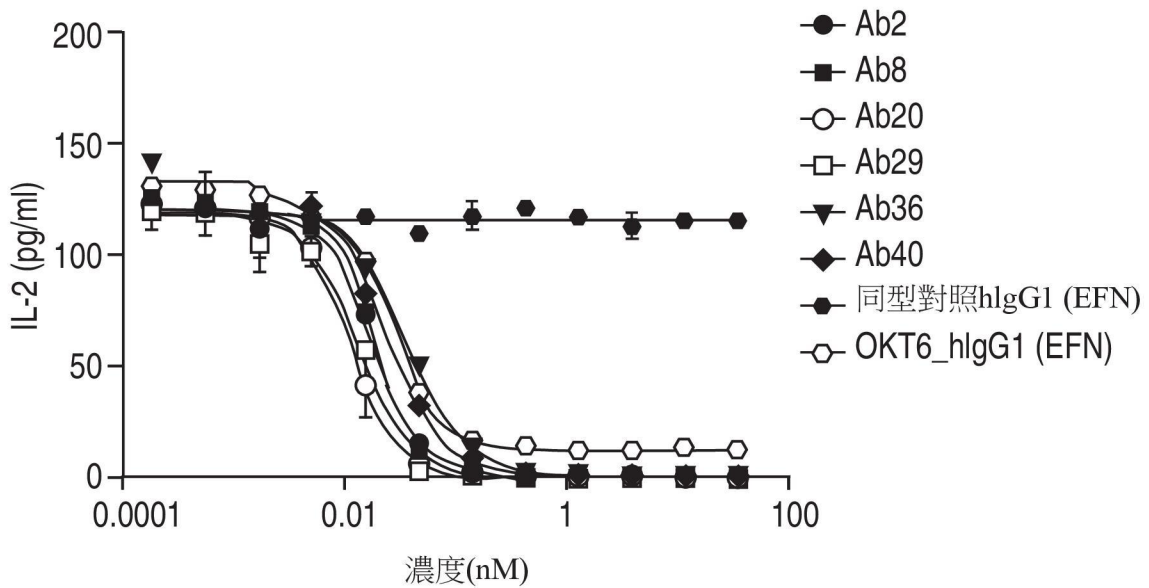
【請求項27】

一種套組，其用於治療異位性皮膚炎(AD)，該套組包含治療有效量之如請求項1至10中任一項之抗體或其抗原結合片段。

【發明圖式】

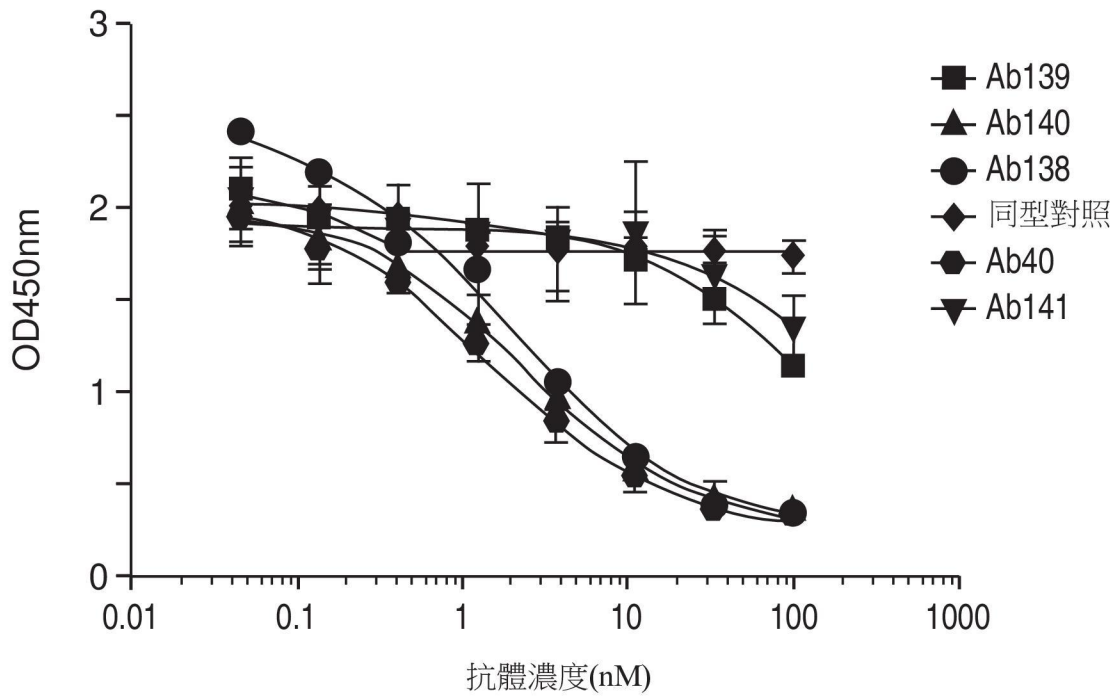


【圖1A】

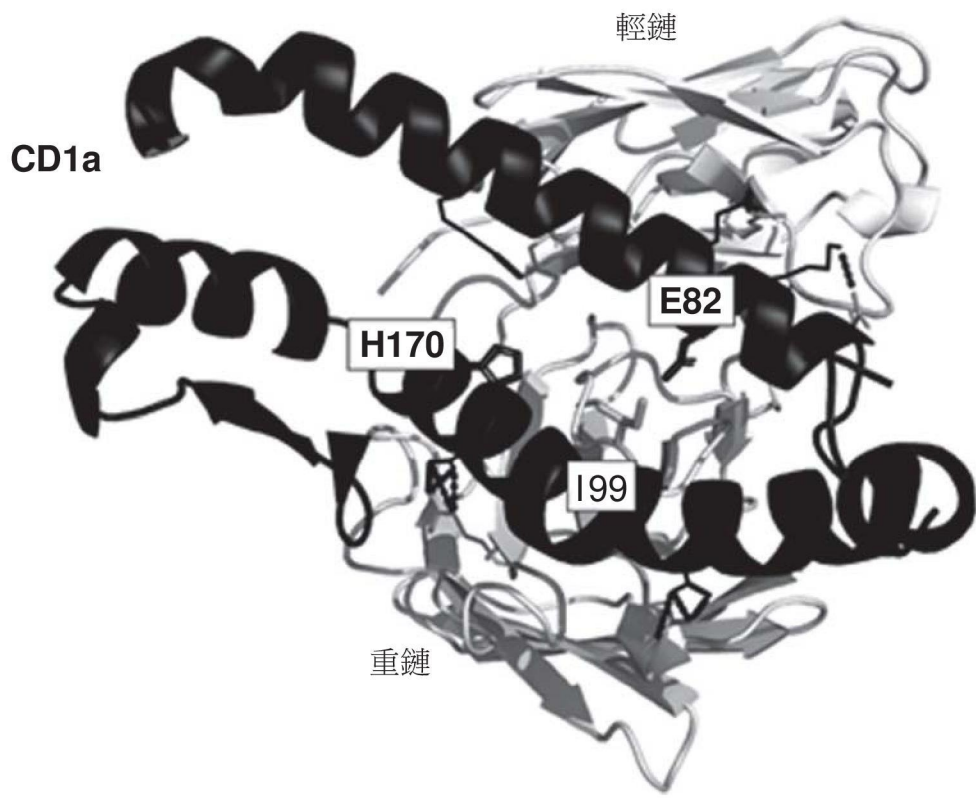


【圖1B】

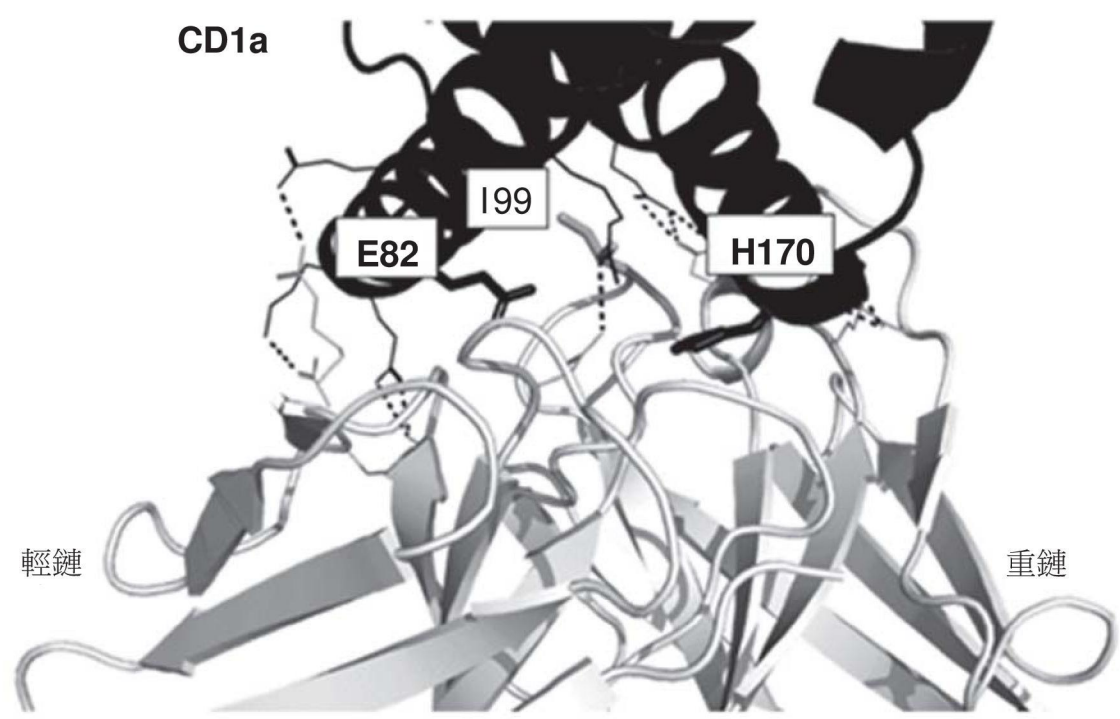
	Ab138	Ab139	Ab140	Ab141	Ab40	同型對照
IC50, nM	1.94	>100	2.23	>100	1.51	>100



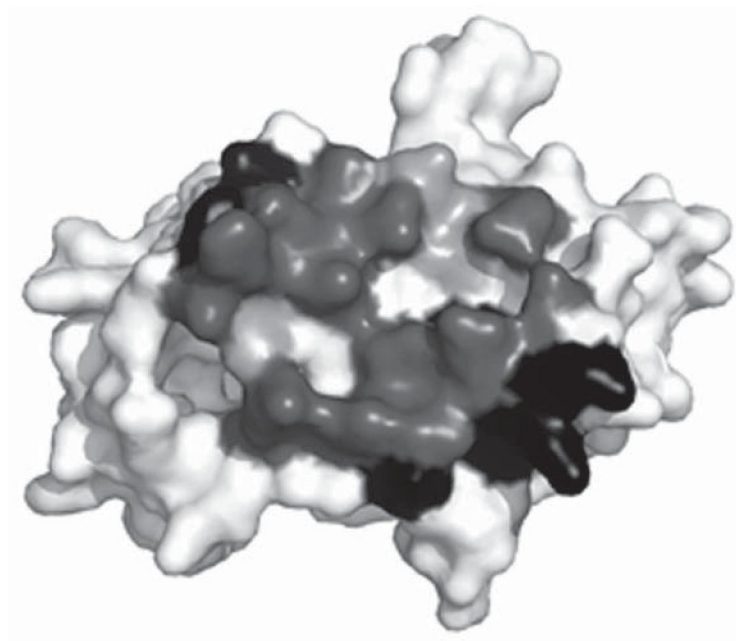
【圖2】



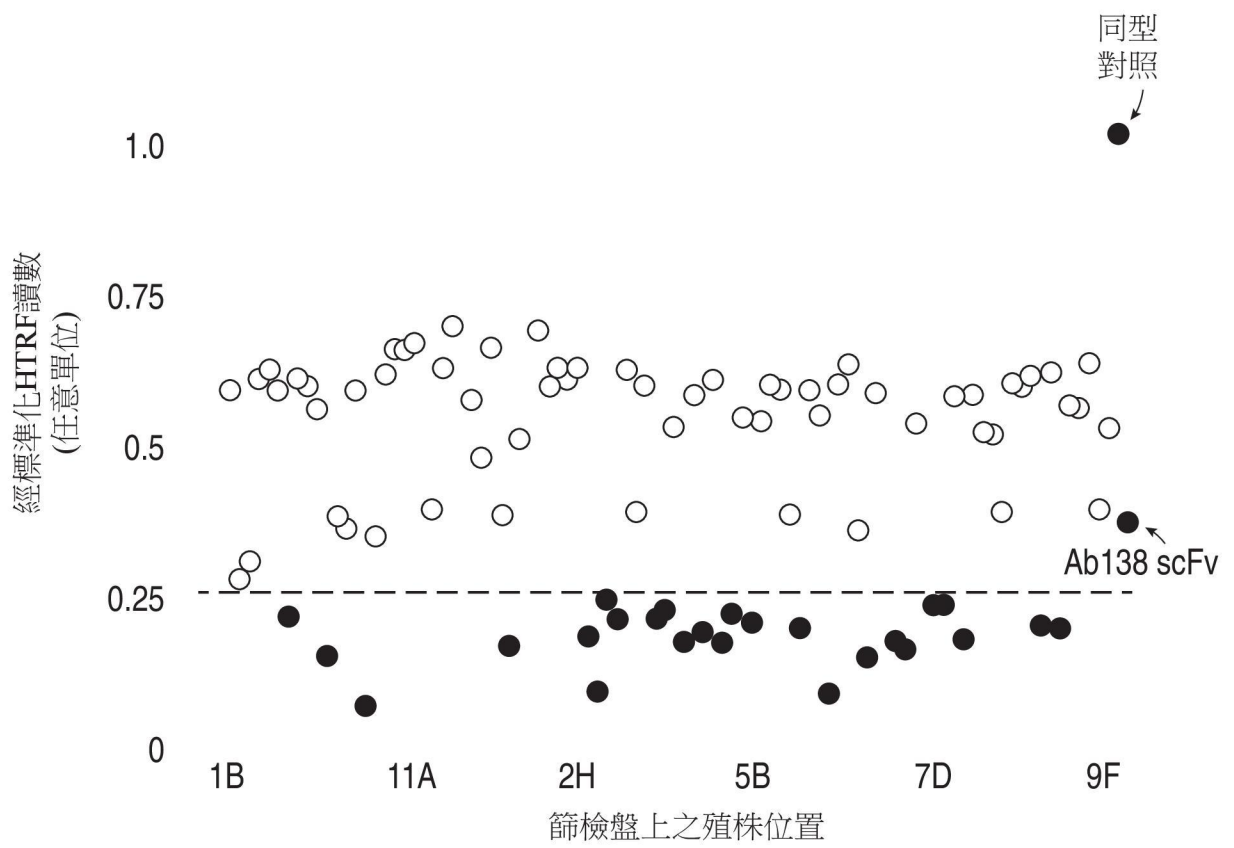
【圖3A】



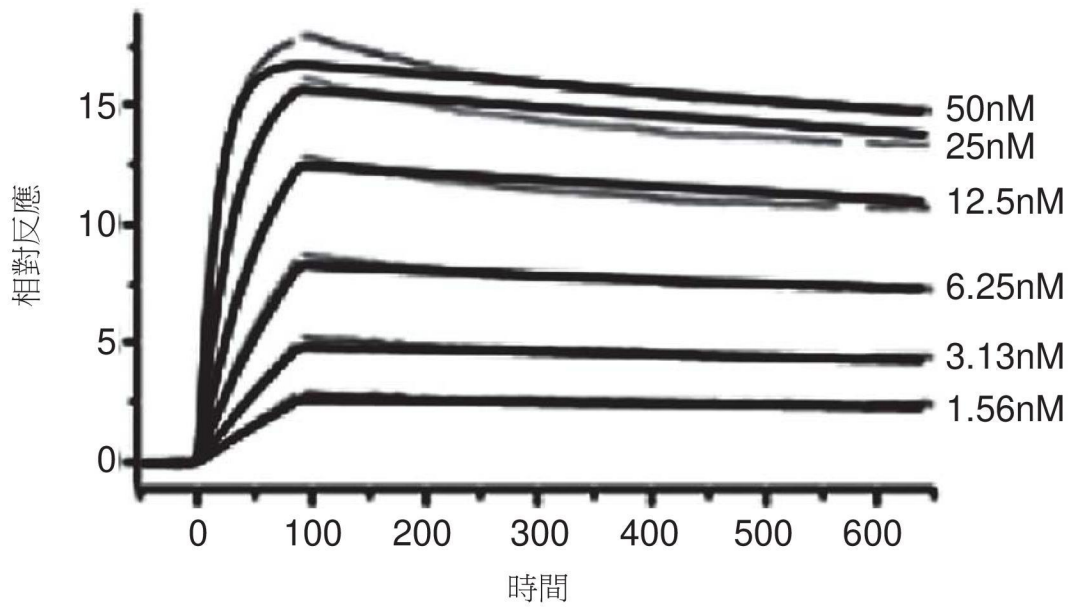
【圖3B】



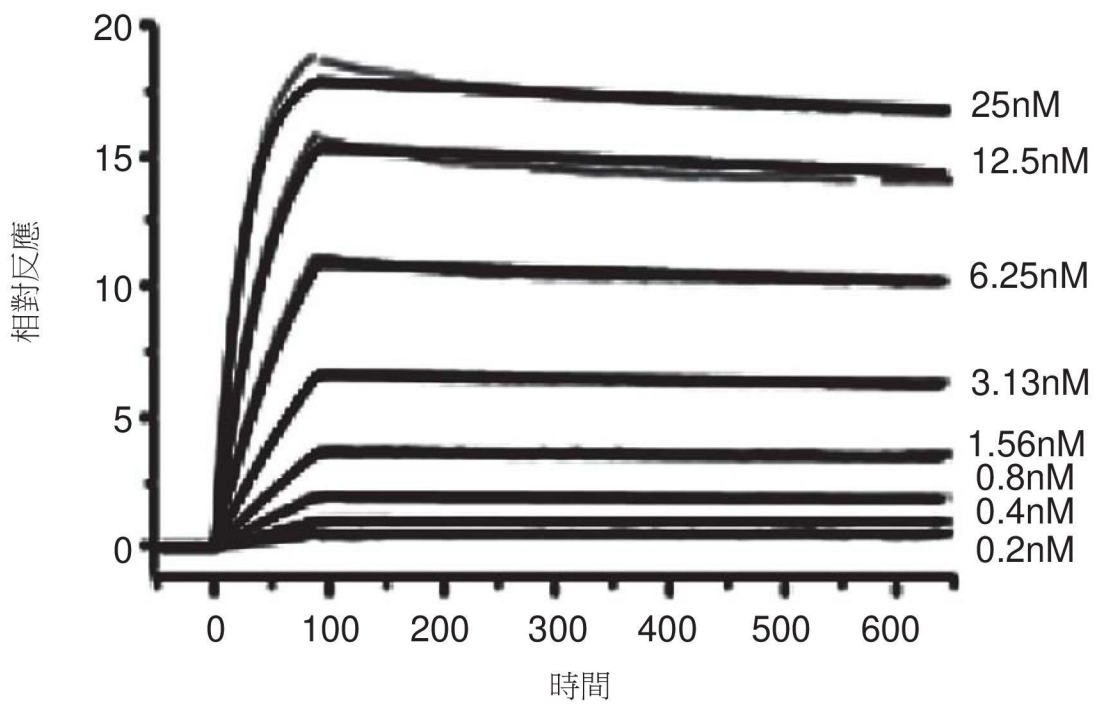
【圖4】



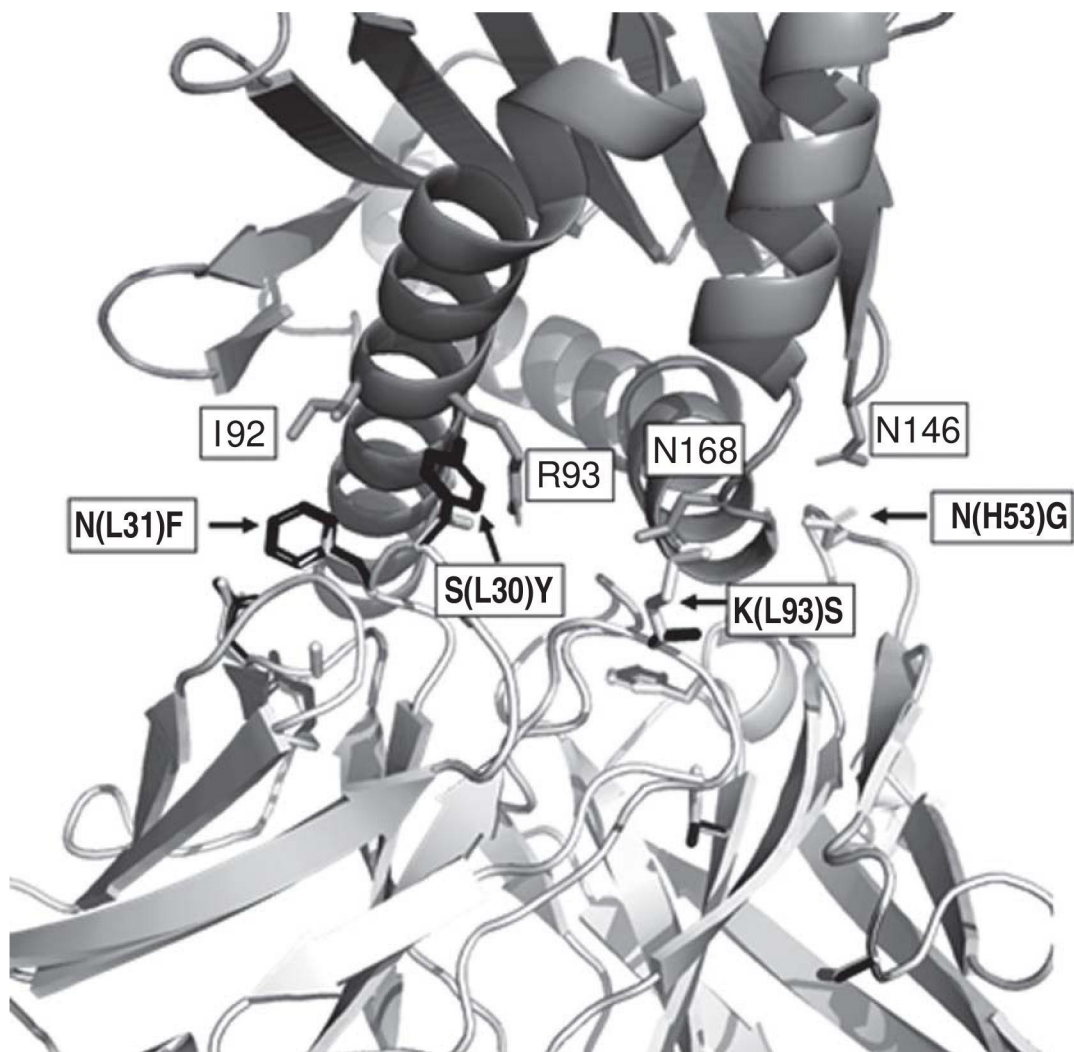
【圖5】



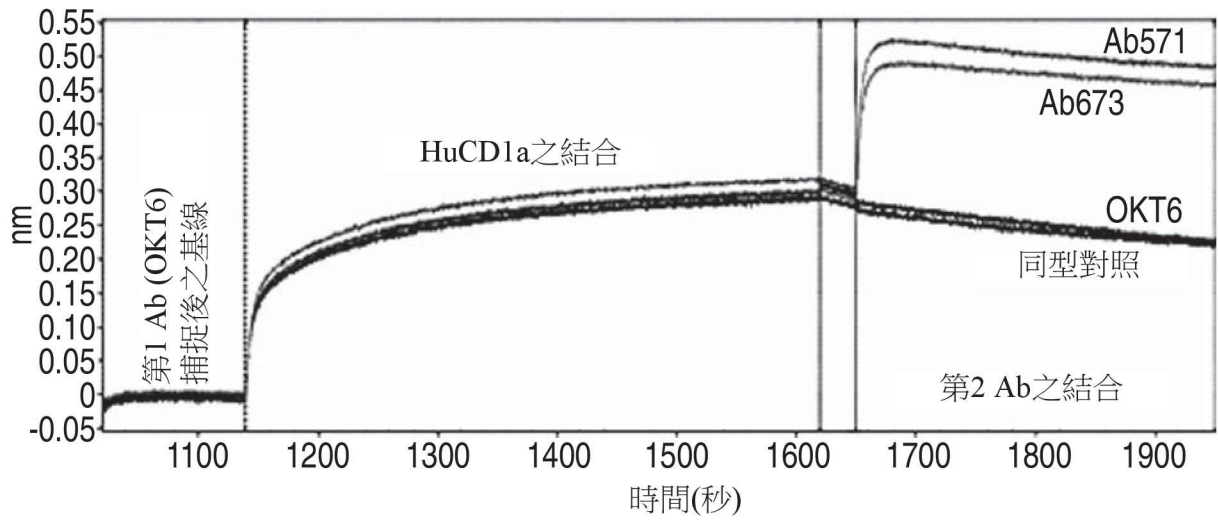
【圖6A】



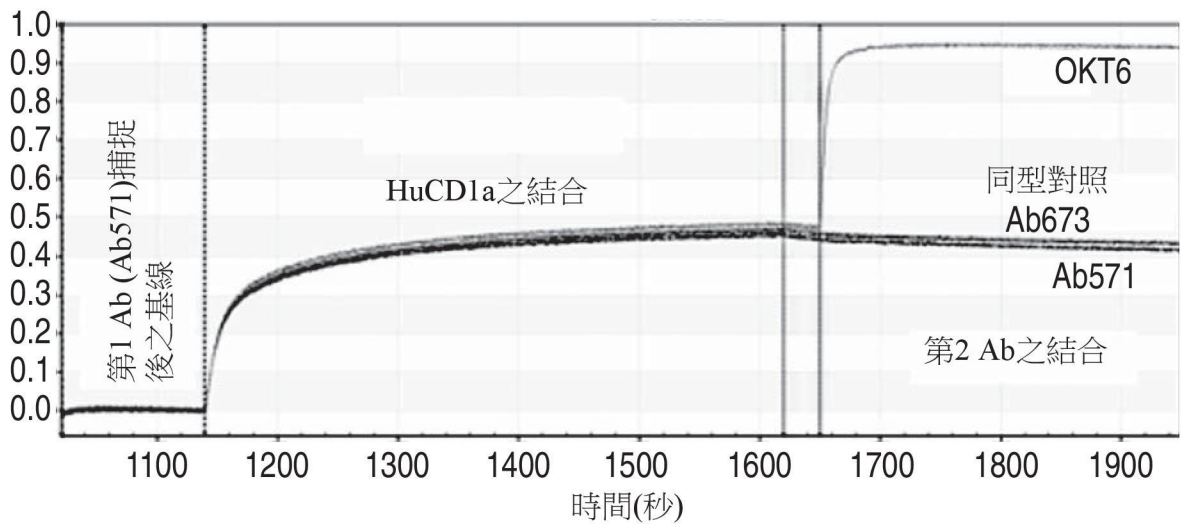
【圖6B】



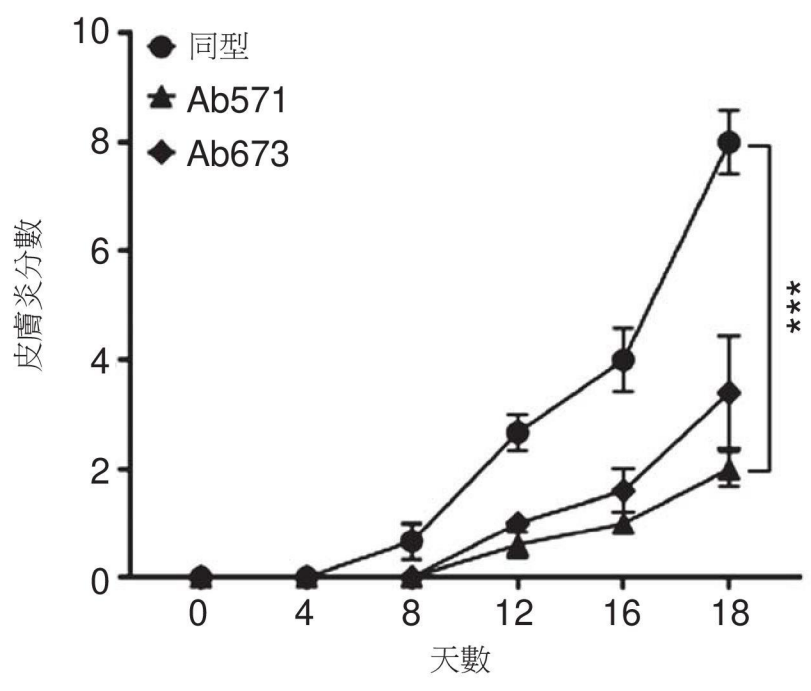
【圖7】



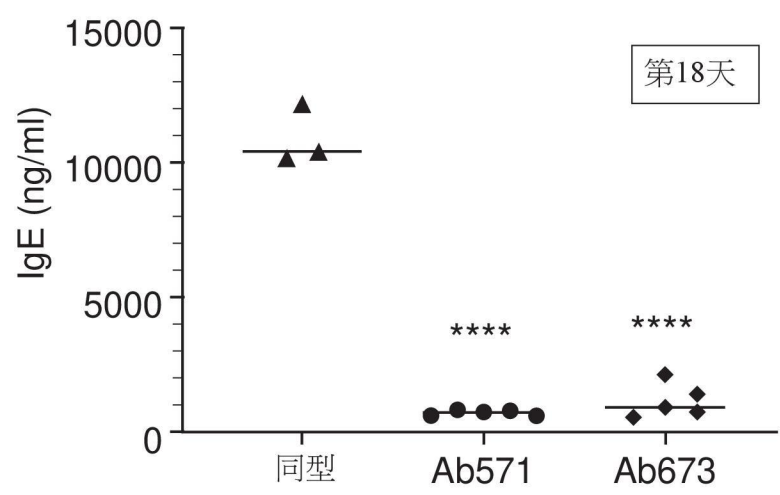
【圖8A】



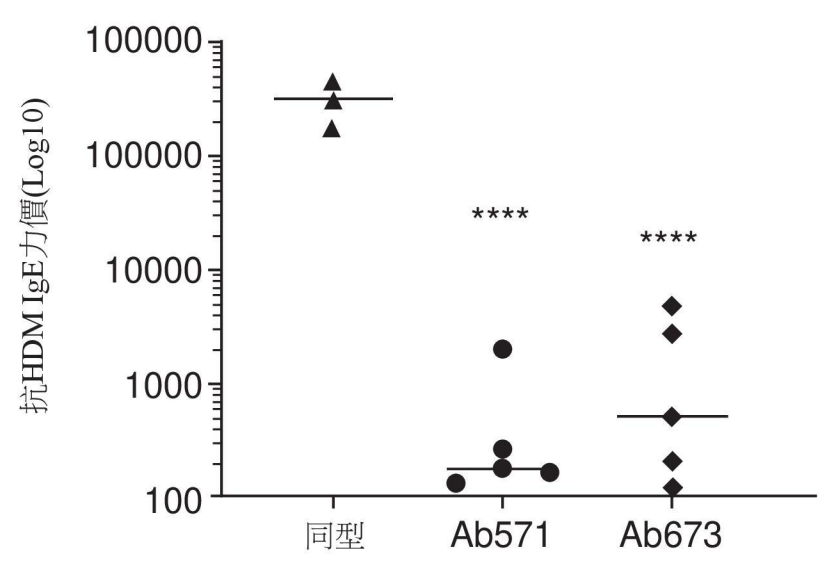
【圖8B】



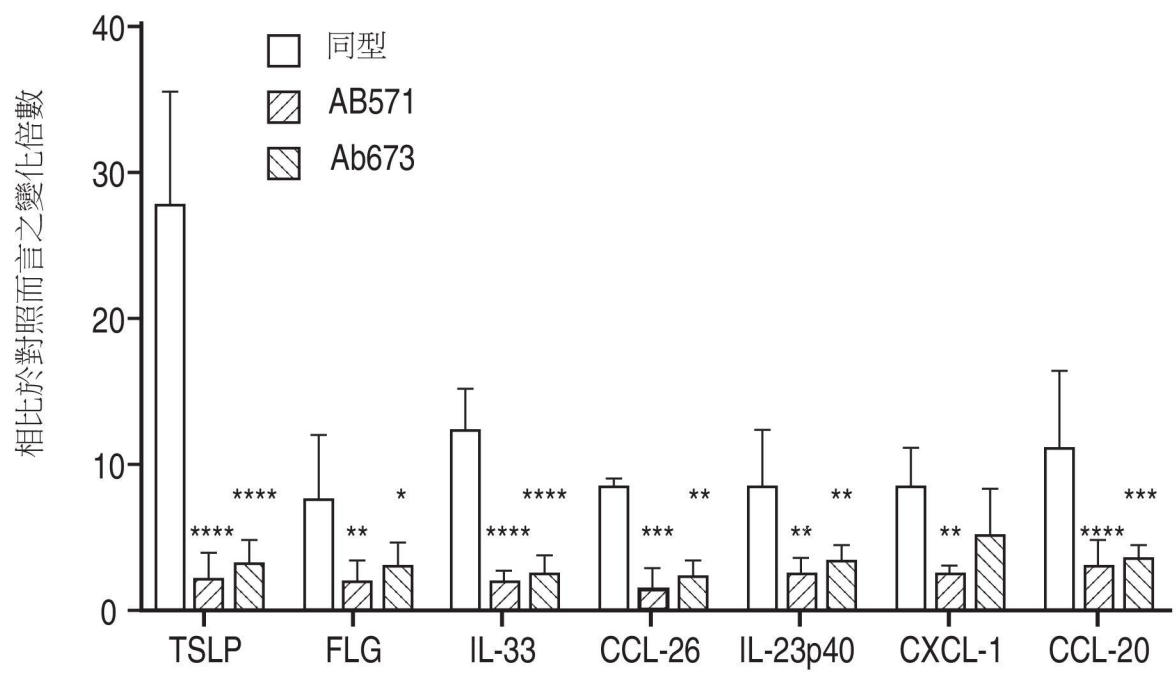
【圖9】



【圖10】



【圖11】



【圖12】