

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 92128277

※ 申請日期：

92.00.13

※IPC 分類：A61K39/95, (2006.01)
C12N5/66 (2006.01)

壹、發明名稱：(中文/英文)

紅血球生成素受體結合抗體

ERYTHROPOIETIN RECEPTOR BINDING ANTIBODIES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商亞培公司

ABBOTT LABORATORIES

代表人：(中文/英文)

史帝芬 F. 溫斯塔克

STEVEN F. WEINSTOCK

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國伊利諾州亞培公園市亞培公園路 100 號

100 ABBOTT PARK ROAD ABBOTT PARK, ILL. 60064-6008,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 彼德 J. 戴 微萊斯

PETER J. DE VRIES

2. 萊瑞 L. 葛林

LARRY L. GREEN

3. 大衛 H. 奧絲搓

DAVID H. OSTROW

4. 愛德華 B. 萊利

EDWARD B. REILLY

5. 詹姆斯 維樂

JAMES WIELER

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國伊利諾州戴斯培蘭印市東大街 1091 號

1091 E. GRANT DRIVE, DES PLAINES, IL 60016, U.S.A.

2. 美國加州舊金山市丘地街 464 號

464 HILL STREET, SAN FRANCISCO, CA 94114, U.S.A.

3. 美國伊利諾州蘇黎士湖市曼徹斯特街 985 號

985 MANCHESTER COURT, LAKE ZURICH, IL 60047, U.S.A.

4. 美國伊利諾州自由村市勝者街 1136 號

1136 WINNERS CIRCLE, LIBERTYVILLE, IL 60048, U.S.A.

5. 美國麻州畢佛里市布魯夫頓路 508 號

508 BROUGHTON DRIVE, BEVERLY, MA 01915 U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2. 美國 U.S.A.

3. 美國 U.S.A.

4. 美國 U.S.A.

5. 加拿大 CANADA

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

- 1.美國；2002 年 10 月 14 日；10/269,711
- 2.美國；2003 年 10 月 10 日；10/684,109
- 3.
- 4.
- 5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.美國；2002 年 10 月 14 日；10/269,711
- 2.美國；2003 年 10 月 10 日；10/684,109
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☒ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

- 1.財團法人食品工業發展研究所；2004 年 01 月 13 日；BCRC960202
- 2.財團法人食品工業發展研究所；2004 年 01 月 13 日；BCRC960203

☒ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

- 1.美國；ATCC；2003 年 10 月 01 日；PTA-5554
- 2.美國；ATCC；2003 年 10 月 01 日；PTA-5555

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本申請案宣稱優先於2002年10月14日申請之美國臨時申請案第60/418,031號，全部以引用的方式併入本文中。

本發明係關於認得、結合且最好激活紅血球生成素受體的抗體。

【先前技術】

紅血球生成素("EPO")是糖蛋白，其為紅血球生成作用的主要調節者。EPO特別負責促進紅血球系統親代的生長、分化和存活，而使得成熟的紅血球升高。反映在血液和組織中氧含量的變化，紅血球生成素顯然刺激不成熟母紅血球的增殖和分化兩者。其亦具有生長因子的功能，刺激紅血球系統親代細胞的有絲分裂活性，像是紅血球爆裂形成和菌落-形成單元。亦可作為分化因子，觸發紅血球菌落-形成-單元在前母紅血球內的轉化作用(參見Erslev, A., New Eng. J. Med., 316:101-103 (1987))。

EPO具有大約34,000道爾吞的分子量，並可以三種形式出現- α 、 β 和asialo。在懷孕中-至晚期，在胎兒肝臟中合成EPO。接著，在腎臟中合成EPO，在血漿中循環並被排泄至尿液中。

已經分離並純化出人類尿液EPO(參見Miyake等人, J. Biol. Chem., 252:5558 (1977))。此外，確認、選殖和表現編碼EPO之基因(參見美國專利第4,703,008號)，以及從細胞培養基中純化重組EPO的方法(參見美國專利第4,667,016

號)，均為此項技藝中已知的。

經由叫做紅血球生成素受體之細胞表面受體的結合和激活作用，來調解EPO的活性。EPO受體屬於細胞激動素受體超家族，且咸相信其含有至少兩個不同的多肽，55-72 kDa物種和85-100 kDa物種(參見美國專利第6,319,499號，Mayeux等人, J. Biol. Chem., 266:23380 (1991), McCaffery等人, J. Biol. Chem., 264:10507 (1991))。其他的研究已經顯示EPO受體的其他多肽複合體，具有像是110、130和145 kDa之分子量(參見美國專利第6,319,499號)。

已經選殖並表現老鼠和人類兩者的EPO受體(參見D'Andrea等人, Cell, 57:277 (1989); Jones等人, Blood, 76:31 (1990); Winkelmann等人, Blood, 76:24 (1990); WO 90/08822/美國專利第5,278,065號)。全長的人類EPO受體是483個胺基酸的穿透膜蛋白質，具有大約25個胺基酸信號肽(參見美國專利第6,319,499號)。人類受體證實有大約82%的胺基酸序列與老鼠受體是同種的。在同一書中。

在缺乏配體時，EPO受體是以預先形成的二聚體存在。EPO與其受體結合引起構形上的改變，使得細胞質之功能部位極為接近。雖然不完全了解，咸相信該“二聚化作用”在受體的激活上扮演重要的角色。EPO受體的激活作用，導致許多生物學影響。這些活性中有些包括刺激增殖、刺激分化和抑制細胞凋零(參見美國專利第6,319,499號，Liboi等人, PNAS USA, 90:11351 (1993), Koury, Science, 248:378 (1990))。

可使用在EPO受體二聚化作用和激活作用之間的關係，來確認不是EPO，但能夠：(1)與EPO受體二聚化；和(2)激活該受體的化合物(即像是抗體)。將可使用這些化合物來治療罹患貧血的哺乳動物，並可用來確認具有EPO受體功能障礙的哺乳動物。

【發明內容】

在一個具體實施例中，本發明係關於與人類紅血球生成素受體結合的抗體。在一個具體實施例中，該抗體包括重鏈可變區，其係選自序列第3、7、11、15、19、31、35、39、43、47、51、55號及其片段所組成之群。在另一個具體實施例中，該抗體包括輕鏈可變區，其係選自序列第5、9、13、17、21、23、25、27、29、33、37、41、45、49、53、57號及其片段所組成之群。

在另一個具體實施例中，本發明係關於經過分離的抗體，其能夠在哺乳動物中與人類紅血球生成素受體結合。這類抗體包括重鏈可變區或輕鏈可變區，其包括從CDR1至CDR3的連續序列。包括從CDR1至CDR3之連續序列的重鏈可變區之胺基酸序列，係選自：序列第58號、序列第59號、序列第60號、序列第61號及其片段所組成之群。包括從CDR1至CDR3之連續序列的輕鏈可變區之胺基酸序列，係選自：序列第62號、序列第63號、序列第64號、序列第65號、序列第66號、序列第67號、序列第68號及其片段所組成之群。

在其他的具體實施例中，本發明係關於在哺乳動物中激

活人類紅血球生成素受體之內源活性，但不與具有PGNYSFSYQLEDEPWKLCRLHQAPTARGAV(序列第1號)之胺基酸序列的肽產生交互作用的抗體。

在其他的具體實施例中，本發明係關於能夠在哺乳動物中激活人類紅血球生成素受體之內源活性的抗體，其中該抗體或其抗體片段顯示出在內源人類紅血球生成素與紅血球生成素受體之結合親和力100倍內的結合親和力。

在另一個具體實施例中，本發明係關於在哺乳動物中激活人類紅血球生成素受體之內源活性的抗體或其抗體片段。該抗體或其抗體片段包括至少一個人類重鏈可變區，具有序列第3號之胺基酸序列或其抗體片段，及/或至少一個人類輕鏈可變區，具有序列第5號之胺基酸序列或其抗體片段，其限制條件為該抗體或其抗體片段不與具有PGNYSFSYQLEDEPWKLCRLHQAPTARGAV(序列第1號)之胺基酸序列的肽產生交互作用。

在另一個具體實施例中，本發明係關於在哺乳動物中激活人類紅血球生成素受體之內源活性的抗體或其抗體片段。該抗體或其抗體片段包括至少一個重鏈可變區，具有序列第7號之胺基酸序列或其抗體片段，及/或至少一個輕鏈可變區，具有序列第9號之胺基酸序列或其抗體片段，其限制條件為該抗體或其抗體片段不與具有PGNYSFSYQLEDEPWKLCRLHQAPTARGAV(序列第1號)之胺基酸序列的肽產生交互作用。

該具體實施例亦包括其他的重鏈可變區，選自序列第

11、15、19、31、35、39、43、47、51和55號，或這些前述之序列編號中任一個的抗體片段所組成之群，其中該抗體或其抗體片段不與具有序列第1號之胺基酸序列的肽產生交互作用。在該具體實施例中所包含的其他輕鏈可變區，可選自序列第13、17、21、23、25、27、29、33、37、41、45、49、53和57號，或這些前述之序列編號中任一個的抗體片段所組成之群，其中該抗體或其抗體片段不與具有序列第1號之胺基酸序列的肽產生交互作用。

在另一個具體實施例中，本發明提供在哺乳動物中激活人類紅血球生成素受體之內源活性的抗體或其抗體片段，該抗體包括至少一個重鏈可變區的胺基酸序列，和至少一個輕鏈可變區，選自序列第11號/序列第13號、序列第15號/序列第17號、序列第19號/序列第21號、序列第11號/序列第23號、序列第11號/序列第25號、序列第11號/序列第27號、序列第11號/序列第29號、序列第31號/序列第33號、序列第35號/序列第37號、序列第39號/序列第41號、序列第43號/序列第45號、序列第47號/序列第49號、序列第51號/序列第53號和序列第55號/序列第57號或其抗體片段所組成之群，其中該抗體或其抗體片段不與具有序列第1號之胺基酸序列的肽產生交互作用。

在另一個具體實施例中，本發明係關於在哺乳動物中激活人類紅血球生成素受體之內源活性的方法。該方法涉及對哺乳動物投予在治療上有效之含量的抗體或其抗體片段，以便激活EPO受體的步驟。該抗體或其抗體片段不與

具有 PGNYSFSYQLEDEPWKLCRLHQAPTARGAV(序列第 1 號)之胺基酸序列的肽產生交互作用。

在另一個具體實施例中，本發明係關於在哺乳動物中調節人類紅血球生成素受體之內源活性的方法。該方法涉及對哺乳動物投予在治療上有效之含量的抗體或其抗體片段，以便在哺乳動物中調節人類紅血球生成素受體的内源活性，但不與具有 PGNYSFSYQLEDEPWKLCRLHQAPTARGAV(序列第 1 號)之胺基酸序列的肽產生交互作用。

在另一個具體實施例中，本發明係關於治療罹患由中和抗-紅血球生成素抗體引起之純紅血球再生不良的哺乳動物的方法。該方法涉及對需要治療之哺乳動物投予在治療上有效之含量的抗體或其抗體片段，以便激活該受體，其中該抗體或其抗體片段不與具有 PGNYSFSYQLEDEPWKLCRLHQAPTARGAV(序列第 1 號)之胺基酸序列的肽產生交互作用。

在另一個具體實施例中，本發明係關醫藥組合物。本發明之醫藥組合物含有在治療上有效含量的抗體或其抗體片段，以及在藥學上可接受的賦形劑。在該醫藥組合物中所含有的抗體或抗體片段，在哺乳動物中激活人類紅血球生成素受體的内源活性，但不與具有 PGNYSFSYQLEDEPWKLCRLHQAPTARGAV(序列第 1 號)之胺基酸序列的肽產生交互作用。

在另一個具體實施例中，本發明係關於結合並激活紅血球生成素受體的 IgG2 抗體或抗體片段。該具體實施例的

IgG2抗體或抗體片段與任何涉及激活EPO受體的抗原決定位結合並產生交互作用。這類抗體可以是多株或單株抗體，或其任何的抗體片段。該IgG2抗體可以是嵌合型、人類化或人類抗體。

在另一個具體實施例中，本發明提供在哺乳動物中激活人類紅血球生成素受體之內源活性的方法，包括對該哺乳動物投予在治療上有效含量的本發明之IgG2抗體或抗體片段，激活該受體的步驟。

在另一個具體實施例中，本發明提供在哺乳動物中調節人類紅血球生成素受體之內源活性的方法，包括對該哺乳動物投予在治療上有效含量的本發明之IgG2抗體或抗體片段，調節該受體的步驟。

在另一個具體實施例中，本發明提供治療罹患再生不良之哺乳動物的方法，該方法包括對需要治療之哺乳動物投予在治療上有效含量的本發明之IgG2抗體或抗體片段，激活該受體的步驟。

在另一個具體實施例中，本發明提供治療罹患再生不良之哺乳動物的方法，該方法包括對需要治療之哺乳動物投予在治療上有效含量的本發明之IgG2抗體或抗體片段，調節該受體的步驟。

在另一個具體實施例中，本發明提供包括在治療上有效含量的本發明之IgG2抗體或抗體片段，以及在藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

最後，本發明係關於經過分離和純化的多核苷酸及胺基

酸序列。該經過分離和純化之多核苷酸序列可選自：序列第2號、序列第4號、序列第6號、序列第8號、序列第10號、序列第12號、序列第14號、序列第16號、序列第18號、序列第20號、序列第22號、序列第24號、序列第26號、序列第28號、序列第30號、序列第32號、序列第34號、序列第36號、序列第38號、序列第40號、序列第42號、序列第44號、序列第46號、序列第48號、序列第50號、序列第52號、序列第54號、序列第56號，及其片段、互補物和簡併密碼子相等物所組成之群。

本發明進一步更關於經過分離和純化的胺基酸序列，係選自：序列第3號、序列第5號、序列第7號、序列第9號、序列第11號、序列第13號、序列第15號、序列第17號、序列第19號、序列第21號、序列第23號、序列第25號、序列第29號、序列第31號、序列第33號、序列第35號、序列第37號、序列第39號、序列第41號、序列第43號、序列第45號、序列第47號、序列第49號、序列第51號、序列第53號、序列第55號、序列第57號、序列第58號、序列第59號、序列第60號、序列第61號、序列第62號、序列第63號、序列第64號、序列第65號、序列第66號、序列第67號、序列第68號，及其片段和互補物所組成之群。

【實施方式】

定義

當在本文中使用“抗體”或“疫球蛋白”一詞時，意指單鏈、雙-鏈和多-鏈的蛋白質和糖蛋白，其屬於多株、單株、

嵌合型和人類或人類化的種類。“抗體”一詞亦包括其合成的或以遺傳方式設計的變體。

當在本文中使用“抗體片段”一詞時，意指Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段，以及對至少一個想要之抗原決定位具有專一性的抗體的任何部分。

當在本文中使用“ γ -2”、“ γ -2同型物”或“IgG2”一詞時，意指免疫球蛋白G(IgG)的亞類2，以及其任何抗體片段。已將四個亞類的IgG分子完全定出特徵，並為熟諳此藝者已熟知的(參見，例如Bruce Alberts等人的Molecular Biology of the Cell, 第2版, 1989)。可獲得認出所有人類免疫球蛋白之人類同型物(IgA、IgG、IgD、IgE和IgM)和亞同型物(IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)的單株抗體的名單。

當在本文中使用“人類化抗體”一詞時，意指衍生自非-人類抗體(即老鼠)的抗體，其保留或實質上保留親代抗體的抗原-結合特性，但在人類中具有較低的免疫原性。

當在本文中使用“人類抗體”一詞時，意指具有衍生自人類生殖種系免疫球蛋白序列之序列的抗體，像是衍生自具有人類免疫球蛋白基因之基因轉殖老鼠(例如XenoMouse®老鼠)、人類噬菌體展示庫或人類B細胞的抗體。

當在本文中使用“抗原決定位”一詞時，意指任何能夠與抗體或T-細胞受體專一地結合的蛋白質決定位。抗原決定位通常由具有以化學方式激活之表面基團的分子所組成，像是胺基酸或糖側鏈，且通常具有特殊的三維結構特徵，以及特殊的電荷特徵。

當在本文中使用“內源的”一詞時，意指在體內或細胞內升高的產物或活性，與來自外部的產物或活性相反。

當在本文中使用片語“衍生自...的”或“對指定之序列專一的”多核苷酸時，意指一多核苷酸序列，其包括大約至少6個核苷酸的連續序列，較佳的是至少大約8個核苷酸，更佳的是至少大約10-12個核苷酸，而再更佳的是至少大約15-20個核苷酸，相當於指定之核苷酸序列的區域，即與其相同或互補。可藉著此項技藝中已知的技術，判定該序列與特殊多核苷酸序列特有的序列是互補或相同的。可從其中衍生序列的區域，包括但不限於編碼特定抗原決定位的區域，以及非-轉譯及/或非-轉錄區。

所衍生之多核苷酸在物理上不一定衍生自在研究中感興趣的核苷酸序列，但可以任何方式產製，包括但不限於化學合成、複製、逆轉錄或轉錄作用，其以由從其中衍生該多核苷酸之區域(們)中的鹼基序列所提供之資訊為基礎。其本身可代表原始多核苷酸之有意義或反義方位。此外，亦可以此項技藝中已知的方式，修改與指定序列一致之區域的組合，以便符合想要的應用。

當在本文中使用片語“由...編碼”時，意指編碼多肽序列的核酸序列，其中該多肽序列或其一部分含有至少3至5個胺基酸，較佳的是至少8至10個胺基酸，而更佳的是至少15至20個胺基酸的胺基酸序列，是得自由該核酸序列編碼之多肽。亦包括在免疫學上可利用由該序列編碼之多肽確認的多肽序列。因此，“多肽”、“蛋白質”或“胺基酸”序列，與

本發明之抗體具有至少大約50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高的同一性。此外，本發明之抗體，對本發明之抗體的多肽或胺基酸序列，可具有至少大約60%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的類似性。本發明之抗體的胺基酸序列，可選自序列第3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55和57號所組成之群。本發明之抗體較佳的胺基酸序列，選自序列第3、5、7、9、51和53號所組成之群。

當在本文中使用的片語“重組的多肽”、“重組的蛋白質”或“藉著重組技術產生之多肽”時，可在本文中交替使用這些名詞，描述一多肽，由於其起源或製造，不與在自然界中與其結合之全部或部分多肽結合，及/或與在自然界中與其連接之多肽以外的多肽連接。重組或經過編碼之多肽或蛋白質，不一定是從指定之核酸序列中轉譯的。其亦可以任何方式產製，包括化學合成或重組表現系統的表現。

當在本文中使用的片語“合成之肽”時，意指任何長度之胺基酸的聚合形式，其可藉著此項技藝中已熟知的方法，以化學方式合成(參見美國專利第4,816,513號、5,854,389號、5,891,993號和6,184,344號)。

當在本文中使用的“多核苷酸”一詞時，意指任何長度之核苷酸的聚合形式，核糖核苷酸或脫氧核糖核苷酸。該名詞僅意指分子的原始結構。因此，該名詞包括雙股和單股的DNA，以及雙股和單股的RNA。其亦包括修改，像是多核

苷酸之甲基化作用，或戴帽和未經修改的形式。在本文中可交替使用名詞“多核苷酸”、“低聚物”、“寡核苷酸”和“寡”。

當在本文中使用片語“經過純化的多核苷酸”時，意指感興趣之多核苷酸或其片段，其基本上是自由的，例如含有低於大約50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%的在自然界中與該多核苷酸結合之蛋白質。純化感興趣之多核苷酸的技術為此項技藝中已熟知的，並包括例如利用促溶劑打破含有該多核苷酸的細胞，並藉著離子-交換層析法、親和力層析法和根據密度之沉降作用，來分離多核苷酸(們)和蛋白質。

當在本文中使用片語“經過純化之多肽”或“經過純化之蛋白質”時，意指感興趣之多肽或其片段，其基本上是自由的，例如含有低於大約50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%的在自然界中與該感興趣之多肽結合的細胞組份。純化感興趣之多肽的技術為此項技藝中已知的。

當在本文中使用“經過分離的”一詞時，意指從其原始環境(若其為天然存在的，則為自然環境)中移出的物質。例如，出現在活動物中之天然存在的多核苷酸或多肽是未經分離的，但從在自然系統中一些或全部的共存物質中分離出之相同的多核苷酸或DNA或多肽則是經過分離的。這類多核苷酸可以是載體的一部分，且/或這類多核苷酸或多肽亦可以是組合物的一部分，而在不是其自然環境之一部分的載體或組合物中，仍是經過分離的。

當在本文中使用時，可交替使用名詞“多肽”和“蛋白

質”，並意指至少一個經由共價及/或非-共價鍵結連接之胺基酸的分子鏈。該名詞非意指特定長度的產物。因此，肽、低聚肽和蛋白質均包含在多肽的定義內。該名詞包括蛋白質的轉譯後修改，包括但不限於糖基化作用、乙醯化作用、磷酸化作用及其類似者。此外，在多肽的意義中亦包括蛋白質片段、類似物、突變或變種的蛋白質、融合蛋白質及其類似物。

當在本文中使用片語“重組的宿主細胞”、“宿主細胞”、“細胞”、“細胞株”、“細胞培養物”及其他這類名詞時，表示以單細胞實體培養的微生物或高等真核生物細胞株，意指細胞能夠或曾經用來作為重組載體或其他轉移DNA的接受者，並包括已經被轉移感染之原始細胞的最初子代。

當在本文中使用“複製子”一詞時，意指任何的遺傳元件，像是質體、染色體或病毒，其在細胞內的行為就像多核苷酸複製的自主單元。

當在本文中使用“以可操作之方式連接”一詞時，意指其中所描述的組份是處在容許其以其想要之方式發揮功能的關係下的狀況。因此，例如“以可操作之方式連接”密碼序列的控制序列，是在可與該控制序列相容的條件下，達成該密碼序列之表現的方式來連接的。

當在本文中使用“載體”一詞時，意指在其中附接其他多核苷酸斷片的複製子，而得以引起所附接之斷片的複製及/或表現。

當在本文中使用“控制序列”一詞時，意指完成與其連接

之密碼序列的表現所需的多核苷酸序列。這類控制序列的性質，依據宿主生物而有所不同。在原核生物中，這類控制序列通常包括啟動基因、核糖體結合位置和終止轉錄的序列，在一些案例中還有促進子。因此，“控制序列”一詞企圖最少包括其出現為表現所必需的全部組份，亦可包括額外組份，其出現是有利的，例如前導序列。

“轉移感染”一詞意指將外源的多核苷酸導入原核生物或真核生物的宿主細胞內，不考慮用來導入的方法。“轉移感染”一詞意指穩定和暫時性地導入多核苷酸，並包括多核苷酸的直接攝入、轉化、轉導和 f-交配。一旦導入宿主細胞內，便可以未-經整合之複製子的形式，例如質體，維持外源的多核苷酸，或可整合至宿主之基因組內。

當在本文中使用“治療”一詞時，意指預防及/或治療。

當在本文中使用“經過純化的產物”一詞時，意指已經從正常與該產物結合之細胞成分中，並從可能出現在感興趣之試樣中的其他類型細胞中分離之產物的製備物。

當在本文中使用片語“紅血球生成素(EPO)受體的激活作用”時，意指EPO經歷一或多個分子的加工處理過程，結果將信號轉導至帶有受體之細胞的內部。最後，該信號在細胞生理學上引起一或多個改變。EPO受體的激活作用通常導致帶有EPO受體之細胞，像是但不限於紅血球系統之親代細胞的增殖或分化。許多事件涉及EPO受體的激活作用，像是但不限於受體的二聚化作用。

抗體的結構單位是四聚體。每個四聚體由兩對相同的多

肽鏈組成，每對具有一個“輕”(25 kDa)和一個“重”鏈(大約50-70 kDa)。每個鏈的胺基-終端部分均包括可變區，其主要負責抗原認知。鏈的羧基-終端部分被定義為恆定區，其負責抗體的效應物功能。將人類輕鏈分類為 κ 和 λ 輕鏈。將重鏈分類為 μ 、 δ 、 γ 、 α 或 ϵ ，並定義抗體同型物為IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。進一步再將IgG免疫球蛋白分成四個亞類(IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)，分別具有 γ -1、 γ -2、 γ -3和 γ -4重鏈。大多數可獲得之治療人類的嵌合型或人類化抗體都是IgG1抗體類型，包括用於乳癌的賀癌平(Herceptin)，用於非-霍奇金氏淋巴瘤的美羅華(Rituxan)，以及用於風濕性關節炎的艾達木單抗(Humira)和英利昔單抗(Remicade)(參見Glennie, M.J.等人, Drug Discovery Today, 8:503 (2003))。

在輕和重鏈內，可變區和恆定區藉著“J”區連接，而重鏈亦包含“D”區。每一對輕/重鏈的可變區形成抗原結合位置。於是，一個完整的抗體具有兩個結合位置，其為相同的，除了在雙功能或雙專一性的抗體中。雙功能或雙專一性的抗體是人造的雜種抗體，其具有兩個不同的重/輕鏈對，以及兩個不同的結合位置。可使用此項技藝中已知的例行技術，產製雙功能或雙專一性的抗體。

抗體鏈的結構顯示出具有相同一般結構之相對上較受到保留的架構區(FR)，藉著三個高變區連接，亦稱為互補性決定區或CDRs。得自每對兩個鏈的CDRs隨著架構區排成一直線，能夠與特定的抗原決定位結合。從N-終端至C-終端，輕和重鏈兩者皆包括功能部位FR1、CDR1、FR2、CDR2、

FR3、CDR3和FR4。

美國專利第6,319,499號描述了結合並激活紅血球生成素受體(EPO-R)的抗體。在該專利中，專一地確認該抗體為Mabs 71和73。Mab 71與叫做“SE-3”，具有PGNYSFSYQLEDEPWKLCRLHQAPTARGAV(序列第1號)之胺基酸序列的肽結合(參見實例3)。SE-3係位在人類EPO-R上，在胺基酸殘基49至78之間。根據美國專利第6,319,499號，當EPO-R的該區(即胺基酸殘基49-79)與諸如Mab 71之類的交聯劑結合時，結果激活了EPO受體。在美國專利第6,319,499號中的實例6，敘述與其他受試的肽相比較，Mab 71與“相當大量的肽SE-3”結合。該實例進一步敘述這“代表Mab 71與含有殘基49至78，或與其重疊的人類EPO-R區域結合”。Mabs 71和73是老鼠抗體。雖然啮齒類和人類抗體兩者均可提供精確的標靶專一性，但人類抗體更有效很多地與身體天然的防禦產生交互作用，且不以與啮齒類抗體相同的程度，觸發抗-抗體反應(Winter, G.和Milstein, C. Nature 349:293 (1991)。此外，人類IgG亞類的屈曲性不同(Roux, K.H.等人, J. Immunol. 159:3372 (1997)，且該差異亦延伸至啮齒類IgG同型物，因為啮齒類IgG同型物與其人類的配對物不同。因為蛋白質的屈曲性可能影響抗體-抗原認知(Jimenez, R.等人, Proc. Natl. Acad Sci. USA, 100:92 (2003)，人類IgG2同型物可能產生與老鼠抗體的那些不同之抗原認知機制的結果。老鼠IgG同型物通常與人類的那些不同。

在一個具體實施例中，本發明係關於與紅血球生成素受

體結合之抗體或抗體片段。與紅血球生成素受體結合之抗體或抗體片段包括至少一個重鏈，其具有選自：序列第3、7、11、15、19、31、35、39、43、47、51、55號及其片段所組成之群的胺基酸序列。在第二個具體實施例中，與紅血球生成素受體結合之抗體或抗體片段包括至少一個輕鏈，其具有選自：序列第5、9、13、17、21、23、25、27、29、33、37、41、45、49、53、57號及其片段所組成之群的胺基酸序列。

在第三個具體實施例中，本發明係關於經過分離之抗體，其能夠在哺乳動物中與人類紅血球生成素受體結合。更特定而言，該抗體包括重鏈可變區或輕鏈可變區，其包括得自CDR1至CDR3之連續序列。該包括得自CDR1至CDR3之連續序列的重鏈可變區之胺基酸序列，選自：序列第58號、序列第59號、序列第60號和序列第61號及其片段所組成之群。該包括得自CDR1至CDR3之連續序列的輕鏈可變區之胺基酸序列，選自：序列第62號、序列第63號、序列第64號、序列第65號、序列第66號、序列第67號和序列第68號及其片段所組成之群。

此外，本發明係關於經過分離的抗體，其包括重鏈可變區或輕鏈可變區，其包括至少一個CDR。更特定而言，該包括至少一個CDR之重鏈可變區的抗體，選自序列第11號之胺基酸殘基99-112、序列第3號之胺基酸殘基26-35、序列第3號之胺基酸殘基50-65、序列第3號之胺基酸殘基98-105、序列第19號之胺基酸殘基26-35、序列第19號之胺

基 酸 殘 基 50-66、序 列 第 19 號 之 胺 基 酸 殘 基 99-105、序 列 第 31 號 之 胺 基 酸 殘 基 50-66、序 列 第 31 號 之 胺 基 酸 殘 基 99-105、序 列 第 39 號 之 胺 基 酸 殘 基 26-35、序 列 第 39 號 之 胺 基 酸 殘 基 50-65、序 列 第 39 號 之 胺 基 酸 殘 基 98-105、序 列 第 43 號 之 胺 基 酸 殘 基 26-37、序 列 第 43 號 之 胺 基 酸 殘 基 52-67、序 列 第 43 號 之 胺 基 酸 殘 基 100-107、序 列 第 47 號 之 胺 基 酸 殘 基 26-35、序 列 第 47 號 之 胺 基 酸 殘 基 50-65、序 列 第 51 號 之 胺 基 酸 殘 基 26-35、序 列 第 51 號 之 胺 基 酸 殘 基 50-65、序 列 第 51 號 之 胺 基 酸 殘 基 98-105、序 列 第 55 號 之 胺 基 酸 殘 基 26-37 和 序 列 第 55 號 之 胺 基 酸 殘 基 52-67 所 組 成 之 群，或 包 括 至 少 一 個 CDR 之 輕 鏈 可 變 區，選 自 序 列 第 13 號 之 胺 基 酸 殘 基 24-34、序 列 第 13 號 之 胺 基 酸 殘 基 50-56、序 列 第 5 號 之 胺 基 酸 殘 基 89-97、序 列 第 27 號 之 胺 基 酸 殘 基 24-34、序 列 第 9 號 之 胺 基 酸 殘 基 50-56、序 列 第 33 號 之 胺 基 酸 殘 基 24-39、序 列 第 33 號 之 胺 基 酸 殘 基 55-61、序 列 第 41 號 之 胺 基 酸 殘 基 24-34、序 列 第 41 號 之 胺 基 酸 殘 基 89-97、序 列 第 45 號 之 胺 基 酸 殘 基 24-34、序 列 第 45 號 之 胺 基 酸 殘 基 50-56、序 列 第 45 號 之 胺 基 酸 殘 基 89-97、序 列 第 49 號 之 胺 基 酸 殘 基 89-97 和 序 列 第 57 號 之 胺 基 酸 殘 基 24-34 所 組 成 之 群。

在 第 四 個 具 體 實 施 例 中，本 發 明 係 關 於 結 合 並 激 活 紅 血 球 生 成 素 受 體 的 抗 體 或 抗 體 片 段。本 發 明 之 抗 體 與 至 少 一 個 涉 及 激 活 EPO 受 體 的 抗 原 決 定 位 結 合 (實 例 4)。不 像 此 項 技 藝 中 已 知 的 其 他 結 合 並 激 活 紅 血 球 生 成 素 受 體 之 抗 體 片 段，像 是 在 美 國 專 利 第 6,319,499 號 中 描 述 的 抗 體，本 發 明

之抗體不與叫做SE-3的肽產生交互作用。令人驚訝的是，即使本發明之抗體不與SE-3肽結合，它仍是紅血球生成的。因此，本發明之人類抗體與至少一個在人類EPO受體上與在美國專利第6,319,499號中描述之抗體不同的抗原決定位結合。

在第五個具體實施例中，本發明係關於結合並激活紅血球生成素受體的IgG2抗體或抗體片段。該具體實施例之IgG2抗體或抗體片段，與涉及激活EPO受體的任何抗原決定位結合，並與其產生交互作用。

此外，如同藉著在實例1中所示之BIAcore結果所證實的，本發明之抗體對紅血球生成素受體顯示出在內源之人類紅血球生成素對紅血球生成素受體之結合親合力100倍內的結合親和力。已經報告了EPO受體對EPO的高(約1 nM)和低(約1 μ M)親和力，係起因於在EPO上兩個不相等的受體結合位置(參見Philo, J.S.等人, Biochemistry, 35:1681 (1996))。

本發明之抗體可以是多株抗體、單株抗體、嵌合型抗體(參見美國專利第6,020,153號)，或人類或人類化抗體，或其抗體片段。本發明亦包括任何前述者合成的或以遺傳方式設計之變體(參見美國專利第6,331,415號)。然而，本發明之抗體最好是人類或人類化抗體。人類或人類化抗體的優點是其可能降低或排除抗體在宿主接受者中的免疫原性，藉此容許增加生物利用性，並降低不利之免疫反應的可能性，因此有可能得以多次投予抗體。

人類化抗體包括嵌合型或CDR-移植之抗體。再者，可使用以遺傳方式設計的動物品系，其中壓抑該動物的抗體基因表現，並在功能上以人類抗體的基因表現置換，來產生人類抗體。

製造人類化和人類抗體的方法是此項技藝中已知的。一種製造人類抗體的方法，使用基因轉殖動物的應用，像是基因轉殖的老鼠。這些基因轉殖的動物含有極大部分被插入它自己基因組內之產生人類抗體的基因組，並使該動物自己內源抗體的產製，成為在抗體產製上有缺陷的。製造這類基因轉殖動物的方法是此項技藝中已知的。可使用XenoMouse®技術或，藉著使用“迷你位點(minilocus)”法來製造這類基因轉殖的動物。在美國專利第6,162,963號、6,150,584號、6,114,598號和6,075,181號中描述了製造Xenomice™的方法。在美國專利第5,545,807號、5,545,806號和5,625,825號中描述了使用“迷你位點”法製造基因轉殖動物的方法。亦參見國際公開案第WO93/12227號。

使用XenoMouse®技術，可藉著以感興趣之抗原免疫XenoMouse®老鼠(Abgenix, Fremont, California)，獲得人類抗體。從表現抗體的老鼠中回收淋巴細胞(像是B-細胞)。可將這些已經回收的細胞與骨髓-類型的細胞株融合，製備永存不死的融合瘤細胞株。可篩選這些融合瘤細胞株，並選擇確認其產生對感興趣抗原專一之抗體的融合瘤細胞株。或者，可在與融合瘤細胞株不同的細胞株中表現該抗體。更特定而言，可從產生抗體之細胞中選殖編碼特定抗體的

序列，並用來轉化適當的哺乳動物宿主細胞。

轉化可藉著任何將多核苷酸導入宿主細胞內的已知方法，包括例如將多核苷酸包裝在病毒中，或包裝成病毒載體，並以該病毒或載體轉導宿主細胞，或藉著此項技藝中已知的轉移感染程序，像是在美國專利第4,399,216號、4,912,040號、4,740,461號和4,959,455號中描述的那些。例如，可在細胞中表現編碼重鏈的一或多個基因，並在第二個細胞中表現編碼輕鏈的一或多個基因。然後可使用此項技藝中已知的技術，將所得的重和輕鏈融合在一起，形成本發明之抗體。或者，可使用核酸內切限制酶連接編碼部分重和輕鏈的基因，重建編碼每個鏈的基因。然後可在細胞中表現這類基因，產生本發明之抗體。

所使用之轉化程序將視欲轉化的宿主而定。將異種多核苷酸導入哺乳動物細胞中的方法，是此項技藝中已熟知的，並包括葡聚糖-調解之轉移感染、磷酸鈣沉澱、凝聚胺(polybrene)調解之轉移感染、原生質體融合、電穿透作用、將多核苷酸包封在微脂粒內，以及DNA分子的直接顯微注射。

可用來作為表現宿主的哺乳動物細胞為此項技藝中已熟知的，並包括但不限於中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、HeLa細胞、幼倉鼠腎臟(BHK)細胞、猴子腎臟細胞(COS)、人類肝細胞癌細胞、細菌細胞，像是大腸桿菌、酵母菌細胞，像是酒酵母菌等等。

亦可使用CDR-移植法來製造人類化抗體。這類人類化抗

體為此項技藝中已熟知的。通常，藉著獲得編碼與EPO受體結合的抗體之可變重鏈和可變輕鏈序列的核酸序列，確認在可變重鏈和可變輕鏈序列中的互補性決定區或“CDR”，並移植CDR核酸序列至人類架構核酸序列，來產製人類化抗體(參見，例如美國專利第4,816,567號和5,225,539號)。

所選擇的人類架構是適合在活體內投藥的人類架構，表示它不顯示出免疫原性。例如，可藉著之前利用這類抗體之活體內應用和胺基酸類似性之研究的實驗，進行這類判定。

選殖核酸的方法是此項技藝中已知的。這些方法涉及使用適當的引子，藉著聚合酶連鎖反應(PCR)，擴大欲選殖之抗體序列。適合擴大抗體核酸序列，且特別是老鼠可變重鏈和可變輕鏈序列的引子，為此項技藝中已知的。

一旦確認欲人類化之選殖抗體序列的CDRs和FRs，便確認編碼該CDRs的胺基酸序列，並將相對應的核酸序列移植至所選出的人類FRs。這可使用引子和交聯劑完成，其之選擇為此項技藝中已知的。

在將CDRs移植至所選出之人類FRs之後，表現所得的“人類化”可變重鏈和可變輕鏈序列，產生人類化Fv或人類化抗體，其與EPO受體結合。通常，以帶有人類恆定功能部位序列之融合蛋白質的形式，來表現人類化可變重鏈和輕鏈序列，如此獲得與EPO受體結合的完整抗體。然而，可產製不含恆定序列的人類化Fv抗體。人類恆定序列與人類化

可變區的融合是較佳的。

與本發明抗體結合，且最好藉其激活之EPO受體，較佳的是哺乳動物EPO受體，最好是人類EPO受體。本發明亦企圖使用EPO受體的類似物，像是在美國專利第5,292,654號中描述的那些。人類EPO受體可購自R&D Systems (Minneapolis, Minnesota)。

兩(2)種(1)結合並激活EPO受體，(2)不與具有PGNYSFSY QLEDEPWKLCRLHQAPTARGAV(序列第1號)之胺基酸序列的肽產生交互作用；和(3)顯示出在內源人類EPO與EPO受體之結合親和力100倍內的結合親和力之抗體的實例，為叫做Ab12和Ab198的人類抗體。Ab12和Ab198是使用在本文中描述之XenoMouse® XenoMax技術發展出的人類抗體(參見實例1)。

在其他的具體實施例中，本發明係關於編碼在本文中描述之抗體的多核苷酸和多肽序列。這類多核苷酸最好編碼每個重和輕鏈的可變和恆定區兩者，雖然本發明亦期待其他的組合。

本發明亦期待衍生自所揭示之多核苷酸的寡核苷酸片段，以及與這些多核苷酸互補的核酸序列。多核苷酸可以是RNA或DNA之形式。DNA、cDNA、基因組DNA、核酸類似物和合成DNA形式的多核苷酸，均在本發明的範圍內。DNA可以是雙股或單股的，且若是單股的，可以是密碼(有意義)股或非-密碼(反義)股。編碼多肽的密碼序列可以是與在本文中提供之密碼序列相同的，或可以是不同的密碼序

列，該密碼序列，由於遺傳密碼之冗長或簡併的結果，編碼與在本文中提供之DNA相同的多肽。

較佳的是，該多核苷酸編碼本發明的至少一個重鏈可變區和至少一個輕鏈可變區。在序列第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54和56號中出示這類多核苷酸，及其片段、互補物和簡併密碼子相等物的實例。例如，序列第2號編碼Ab12的重鏈(可變區)，而序列第4號則編碼Ab12的輕鏈(可變區)。序列第6號編碼Ab198的重鏈(可變區)，而序列第8號則編碼Ab198的輕鏈(可變區)。

本發明亦包括含有修改的變種多核苷酸，像是多核苷酸刪除、取代或添加，以及起因於變種多核苷酸序列的任何多肽修改。本發明之多核苷酸亦可具有為在本文中提供之密碼序列之天然存在變種的密碼序列。

若在多核苷酸與在本文中提供的序列之間有至少50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%同一性，則認為該多核苷酸可與該序列雜交。

本發明進一步關於編碼本發明之抗體的多肽，以及這類多肽的片段、類似物和衍生物。本發明之多肽可以是重組多肽、自然純化的多肽或合成的多肽。本發明之多肽的片段、衍生物或類似物可以是其中以保留性或非-保留性胺基酸殘基(最好是保留性胺基酸殘基)取代一或多個胺基酸殘基的，且這類經取代之胺基酸殘基可以是或可以不是由遺傳密碼編碼的；或其可在其中與其他化合物融合之多肽

上，像是增加該多肽之半衰期的化合物(例如，聚乙二醇)；或其可以是其中將額外的胺基酸與該多肽融合的，像是前導或分泌序列，或用來純化該多肽或前蛋白序列的序列。這類片段、衍生物和類似物均在本發明的範圍內。

本發明之多肽，可具有與在本文中描述之抗體相同的胺基酸序列，或與其之差異為歸因於一或多個胺基酸取代的最小變化。該變化可以是“保留性改變”，通常在大約1至5個胺基酸的範圍內，其中被取代的胺基酸具有類似的結構或化學特性，例如以異亮胺酸置換亮胺酸，或以絲胺酸置換蘇胺酸。相反的，該變化亦可包括非保留性改變，例如以色胺酸置換甘胺酸。類似的最小變化亦可包括胺基酸刪除或插入，或兩者。可使用此項技藝中已熟知的電腦程式，找出判斷哪一個和多少個胺基酸殘基可被取代、插入或刪除，但不改變生物學或免疫學活性的指導，例如DNASTAR軟體(DNASTAR, Inc., Madison, Wisconsin)。

多肽最好編碼本發明之抗體的至少一個重鏈可變區或至少一個輕鏈可變區。更佳的是，該多肽編碼本發明之抗體的至少一個重鏈可變區和一個輕鏈可變區。這類多肽的實例是具有在序列第3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、46、47、49、51、53、55、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68號中所示之胺基酸序列，及其片段的那些。尤其是具有在序列第3號中所示之胺基酸序列的Ab12之重鏈，以及具有在序列第5號中所示之胺基酸序列的輕鏈。在

序列第7號中出示Ab198之重鏈的胺基酸序列，而輕鏈則具有在序列第9號中出示之胺基酸序列。

本發明亦提供包括本發明之多核苷酸的載體，利用本發明之載體，以遺傳之方式設計的宿主細胞，以及藉著重組技術產生本發明之抗體。

利用載體，像是選殖載體或表現載體，以遺傳之方式設計(轉移感染、轉導或轉化)宿主細胞。載體可以是質體、病毒顆粒或噬菌體等等的形式。可在經過修改使其適合激活啟動基因、選擇已經轉移感染之細胞等等的傳統營養培養基上，培養經過設計的宿主細胞。諸如溫度、pH值及其類似者的培養條件，是為了表現而選擇之宿主細胞先前使用的那些條件，並為熟諳此藝者已知曉的。

可使用本發明之多核苷酸來產製多肽，並因此產生本發明之抗體。可將本發明之多核苷酸序列納入各種表現媒介的任一個中，特別是用來表現多肽的載體或質體。這類載體包括染色體的、非染色體的和合成的DNA序列、SV40的衍生物、細菌質體、噬菌體DNA、酵母菌質體、衍生自質體和噬菌體DNA之組合的載體、病毒DNA，像是牛痘、腺病毒、禽痘病毒和假性狂犬病。然而，可使用任何其他的質體或載體，只要其可在宿主中複製和存活即可。

可藉著各種程序將適當的DNA序列插入載體內。通常，藉著此項技藝中已知的程序，將DNA序列插入適當的核酸內切限制酶位置內。在表現載體中的多核苷酸序列，以可操作之方式與適當的表現控制序列(即啟動基因)連接，指揮

mRNA合成。這類啟動基因的實例，包括但不限於LTR或SV40啟動基因，大腸桿菌lac或trp，噬菌體 λP_L 啟動基因，以及其他已知在原核生物或真核生物細胞或其病毒中控制基因表現的啟動基因。表現載體亦含有開始轉譯的核糖體結合位置，以及終止轉錄的序列。載體亦可含有用來擴大表現的適當序列。例如，載體可含有促進子，其為病毒起源的刺激轉錄之DNA序列，像是衍生自諸如SV40之類的猿病毒、多瘤病毒、牛乳頭狀瘤病毒或莫洛尼(Moloney)肉瘤病毒的那些，或基因組起源的。載體最好亦含有複製起點。可將載體建構成含有外源的複製起點，或衍生自SV40或其他病毒來源的複製起點，或藉著宿主細胞染色體複製機制。

此外，載體最好亦含有用來選擇已經轉移感染之宿主細胞的標記基因，像是二氫葉酸還原酶或抗生素，像是G-418(選擇試劑，新黴素-衍生物)或潮黴素，或是與宿主細胞之遺傳障礙，像是缺乏胸腺核苷激酶、次黃嘌呤轉磷酸核糖基酶、二氫葉酸還原酶等等互補的基因。

適合用在本發明中的載體為此項技藝中已知的。可在本發明中使用任何質體或載體，只要其可在宿主中複製和存活即可。可使用之載體的實例，包括適合哺乳動物宿主，並以病毒複製系統為基礎的那些，像是猿病毒40(SV40)、勞氏肉瘤病毒(RSV)、腺病毒2、牛乳頭狀瘤病毒(BPV)、乳頭狀瘤多瘤空泡化病毒BK突變種(BKV)，或老鼠和人類細胞巨大病毒(CVM)。

在更進一步的具體實施例中，本發明係關於含有上述構

築體之宿主細胞。宿主細胞可以是高等的真核生物細胞，像是哺乳動物細胞，或低等的真核生物細胞，像是酵母菌細胞，或者宿主細胞可以是原核生物細胞，像是細菌細胞。宿主細胞最好提供適合產製有活性之抗體的環境，因為有功能之四聚體抗體分子的生物合成，需要正確的初期多肽鏈折疊、糖基化作用和組裝。適當之宿主細胞的實例，包括哺乳動物細胞，像是COS-7細胞、包溫氏(Bowes)黑色素瘤細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、胚胎肺細胞L-132，以及淋巴起源的哺乳動物細胞，像是骨髓瘤或淋巴瘤細胞。可利用含有僅編碼H-鏈之多核苷酸序列的載體轉移感染宿主細胞，再利用僅編碼輕鏈的第二個載體轉移感染(像是藉著使用兩個不同的載體，如同先前討論的)。最好是以兩個不同的載體轉移感染宿主細胞。

可藉著磷酸鈣轉移感染、DEAE-葡聚糖調解之轉移感染或電穿透作用，完成將宿主細胞導入載體內的作用(L. David等人，Basic Methods in Molecular Biology 第2版，Appleton and Lang, Paramount Publishing, East Norwalk, Conn. (1994))。

為了獲得本發明之抗體，應該將一或多個編碼本發明抗體之輕和重鏈可變區和輕和重鏈恆定區的多核苷酸序列導入載體內。可將編碼本發明抗體之輕和重鏈的多核苷酸序列併入一或多個載體內，然後再併入宿主細胞內。

於2003年9月30日，在布達佩斯條約的規定下，以將表現Ab12和Ab467抗體的細胞株存放在美國典型培養物收集中心

心(ATCC), 10801 University Boulevard, Manassas, Virginia 20110, 並以寄存編號PTA-5554和PTA-5555記錄之。該PTA-5554及PTA-5555細胞株並已於食品工業發展研究所完成寄存, 其寄存編號分別為BCRC 960202 (PTA-5554)及BCRC 960203 (PTA-5555)。為了方便熟諳此藝者而提供這些存放物, 不是承認這類存放物為實行本發明所必需的, 也不是說就本發明之揭示內容的觀點, 相等的具體實施例不在熟諳此藝者的範圍內。這些存放物的公開利用性不是在該專利或任何其他專利下, 許可製造、使用或販賣所存放之物質的執照。將存放物質的核酸序列併入本揭示內容作為參考, 若與在本文中揭示之任何序列有衝突時可作為對照。

本發明之抗體具有許多用途。通常, 可使用抗體來治療任何可藉著紅血球生成素, 或其具有生物活性之變體或類似物來治療的病況。例如, 本發明之抗體可用來治療其特徵為低紅血球含量及/或降低血紅素含量的病症(例如貧血)。此外, 可使用本發明之抗體來治療其特徵為在血液或組織中之氧含量降低或低於正常值的病症, 像是, 例如血氧過低或慢性組織缺氧, 及/或其特徵為不足之血液循環或降低血流的疾病。本發明之抗體亦可用來促進傷口癒合, 或保護對抗起因於腦/脊髓傷害、猝發及其類似者之神經細胞及/或組織的損傷。可藉著本發明之抗體治療的病況之非限制性實例, 包括貧血, 像是化學治療引起的貧血、與癌症有關的貧血、慢性疾病的貧血、與HIV有關的貧血、與骨

髓移植有關的貧血及其類似者、心衰竭、缺血性心臟病和腎衰竭。本發明本身包括治療任何前文提及之疾病或病況的方法，包括對哺乳動物投予在治療上有效含量之該抗體的步驟。該哺乳動物最好是人類。

本發明之抗體亦可用來確認和診斷具有EPO受體功能障礙的哺乳動物。具有EPO受體功能障礙的哺乳動物之特徵為諸如貧血之類的病症。將進行確認和診斷的哺乳動物最好是人類。此外，本發明之抗體亦可用來治療罹患紅血球再生不良之哺乳動物的貧血。紅血球再生不良可能起因於在以重組紅血球生成素治療的期間，在患者中形成中和抗-紅血球生成素抗體(Casadevall, N.等人, n. Eng. J. Med. 346:469 (2002))。該方法涉及對罹患該再生不良且需要治療之哺乳動物投予在治療上有效含量的本發明抗體的步驟。

在本發明其他的具體實施例中，亦可使用本發明之EPO受體抗體和抗體片段，利用傳統的免疫測定，像是酵素連接之免疫吸附測定(ELISA)、放射免疫測定(RIA)或組織免疫組織化學法，來檢測EPO受體(例如在生物試樣中，像是組織樣本、完整細胞或其萃取物)。本發明提供在生物試樣中檢測EPO受體的方法，包括使生物試樣與本發明之抗體或抗體片段接觸，並檢測抗體(或抗體部分)，藉此檢測在該生物試樣中的EPO受體。以可檢測物質直接或間接標示抗體或抗體片段，有助於檢測已結合或未結合的抗體或抗體片段。可實施各種免疫測定格式(像是競爭性測定、直接或間接的三明治免疫測定，及其類似者)，並為熟諳此藝者已

熟知的。

適當的可選擇物質包括各種酵素、輔基、螢光材料、發光材料和放射性材料。適當酵素的實例包括辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶、B-半乳糖苷酶或乙醯膽鹼酯酶；適當之輔基複合物的實例包括鏈黴菌抗生物素蛋白/生物素和抗生物素蛋白/生物素；適當之螢光材料的實例包括繖形酮、螢光素、螢光素異硫氰酸鹽、若丹明、二氯三啉胺、丹磺醯氯或藻紅蛋白；而發光材料的實例包括魯米諾；且適當之放射性材料的實例包括 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 或 ^3H 。

在另一個具體實施例中，本發明係關於含有在治療上有效含量的本發明之抗體，連同在藥學上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物。當在本文中使用时，“在藥學上可接受之載劑”或“在藥學上可接受之賦形劑”，包括任何和所有在生理學上可相容的溶劑、分散介質、塗料、抗細菌和抗真菌劑、等張的和吸收延遲劑，及其類似物。在生理學上可接受之載劑或賦形劑的實例包括一或多種水、生理鹽水、磷酸緩衝之生理鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及其類似物，以及其組合。在許多案例中，在組合物中最好包括等張劑，例如糖類、多元醇類，像是甘露糖醇、山梨糖醇或氯化鈉。亦可包括在藥學上可接受的物質，像是濕潤劑或最少量的輔助物質，像是濕潤或乳化劑，防腐或緩衝劑，其可促進抗體或抗體部分的儲存壽命或效力。可視需要包括崩解劑，像是交聯聚乙烯吡咯烷酮、瓊脂、藻酸或其鹽，像是藻酸鈉及其類似物。除了賦形劑之外，醫藥組合物亦可包

括一或多個下列的載劑蛋白質，像是血清白蛋白、緩衝劑、結合劑、增甜劑和其他調味劑；著色劑和聚乙二醇。

本發明之組合物可以是任何的形式。其包括，例如液體、半固體和固體劑量形式，像是液體溶液(例如注射用和可輸液的溶液)、分散體或懸浮液、錠劑、藥丸、散劑、微脂粒和栓劑。較佳的形式視想要的投藥形式和治療應用而定。代表性的較佳組合物是注射用或可輸液溶液之形式，像是類似以其他抗體被動免疫人類所使用之那些的組合物。較佳的投藥模式是非經腸的(例如，靜脈內、皮下、腹腔內、肌肉內)。在較佳的具體實施例中，藉著靜脈內輸液或注射投予抗體。在另一個較佳的具體實施例中，藉著肌肉內或皮下注射投予抗體或抗體片段。其他適合醫藥組合物的投藥路徑，包括但不限於經直腸、經皮、經陰道、經黏膜或經腸的投藥。

治療組合物通常在製造和儲存的條件下必須是無菌且穩定的。可將組合物調配成溶液、微乳劑、分散體、微脂粒或其他適合高藥物濃度的指定結構。可藉著以所需的量，將活性化合物(即抗體或抗體片段)併入適當的溶劑中，其按照需要帶有一種上文列舉之成分或其組合，接著過濾滅菌，製備無菌的注射用溶液。通常，可藉著將活性成分併入無菌的媒劑中，其含有基本的分散介質，以及得自上文列舉之那些必需的其他成分，製備分散體。在用來製備無菌注射用溶液之無菌散劑的案例中，較佳的製備方法是真空乾燥和冷凍乾燥，從其先前滅菌-過濾之溶液中，產生活

性成分加任何額外想要成分的散劑。可維持溶液的適當流動性，例如藉著使用塗料，像是卵磷脂，在分散體的案例中，藉著維持所需的顆粒尺寸，並藉著使用界面活性劑。可藉著在組合物中納入延遲吸收的製劑，例如單硬脂酸鹽類和明膠，完成注射用組合物的延遲吸收。

可藉著此項技藝中已知的各種方法投予本發明之抗體和抗體片段，雖然對許多治療應用而言，較佳的投藥路徑/模式是靜脈內注射或輸液。如同熟諳此藝者所熟知的，投藥路徑及/或模式將視想要的結果而改變。在某些具體實施例中，可利用將保護化合物對抗快速釋放之載劑來製備活性化合物，像是控制釋放的調配物，包括植入物、經皮貼片，以及微包膠的遞送系統。可使用生物可降解、生物可相容的聚合物，像是乙烯乙酸乙烯酯、聚酞類、聚甘醇酸、膠原蛋白和聚乳酸。許多製備這類調配物的方法已取得專利，或為熟諳此藝者普遍已知的。參見，例如持續和控制釋放的藥物遞送系統 (Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems), J. R. Robinson編輯, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

在某些具體實施例中，可口服投予本發明之抗體或抗體部分，例如，利用惰性稀釋劑或可同化可食用之媒劑。亦可將化合物(若需要還有其他成分)包封在硬或軟殼明膠內、壓緊成錠劑、口含錠、糖錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑及其類似物。欲藉著非經腸投藥以外的方式投予本發明之抗體或抗體片段，可能需要以防止其失

活的材料塗覆該化合物，或與其共同-投予。

亦可將補充的活性化合物併入組合物中。在某些具體實施例中，將本發明之抗體或抗體片段與一或多個額外的治療劑共同調配，及/或共同投予。例如，可將本發明之EPO受體抗體或抗體片段與一或多個與其他標靶結合的額外抗體(例如與其他細胞激動素結合，或與細胞表面分子結合的抗體)，或一或多個細胞激動素共同調配，及/或共同投予。此外，一或多個本發明之抗體可與二或多個前述的治療劑並用。可有利地使用這類組合治療，投予較低劑量的治療劑，因此避免了與各種單一療法有關的可能毒性或併發症。

當在本文中使用“在治療上有效的含量”一詞時，意指為了產生某種效果所投予之抗體或抗體片段的量。將可由熟諳此藝者探知精確的劑量。如同此項技藝中已知的，以年齡、體重、性別、飲食、投藥時間、藥物交互作用和病況的嚴重性為基礎之調整可能是必要的，並可由熟諳此藝者利用例行的實驗探知。在治療上有效的含量，亦為其中該抗體或抗體片段之在治療上有利的影響勝過任何毒性或有害影響的含量。“在預防上有效的含量”意指在達成想要之預防結果所需之劑量和時間下有效的含量。通常，因為在疾病之前或在疾病早期，在個體中使用預防劑量，所以在預防上有效的含量將低於在治療上有效的含量。

可調整劑量攝生法，以便提供最想要的反應(例如治療或預防反應)。例如，可投予單一團塊，在一段時間內投予數個分開的劑量，或可根據治療狀況的急迫性按比例降低或

增加劑量。為了易於投藥和給藥的均一性，以劑量單位形式調配非經腸組合物是特別有利的。當在本文中使用的劑量單位形式時，意指在物理上可分開的單位，適合作為待測試之哺乳動物個體的單次給藥；每個單位含有預定含量的活性化合物，經過計算其產生想要的治療效果，連同所需的藥學載劑。直接依據(a)活性化合物的獨特特徵和欲達到的特殊治療或預防效果，以及(b)在調配技藝中的固有限制，像是用來治療之活性化合物在個體中的敏感性，並藉其指定本發明之劑量單位形式的說明書。

本發明之抗體或抗體部分在治療上或預防上有效含量的代表性，非-限制性範圍是0.1-20毫克/公斤，更佳的是1-10毫克/公斤。應注意該劑量值可隨著欲減輕之病況的類型何嚴重性而改變。更進一步了解對於任何特定的個體，應該在一段時間內，根據個體的需要，以及投藥與監督組合物之投藥者的專業判斷，來調整特定的劑量攝生法，在本文中陳述之劑量範圍僅為了舉例說明，並非企圖限制提出申請之組合物的範圍或實施。

舉例而非限制，現在將提供本發明之實例。

實例1：人類紅血球生成素受體抗體的產製

抗原製備。使用兩種不同的方法，將用來免疫XenoMouse®動物的抗原偶聯到萬能的T-細胞抗原決定位(TCE)上(J. Immunol., 148(5):1499 (1992))。使用含有等量每一種的混合物作為免疫原。

1)在室溫下混合2.3毫克二硫蘇糖醇(DTT)和200微克半胱

胺酸偶聯之TCE(J. Immunol., 148(5):1499 (1992))30分鐘。藉著離心作用，經由交聯葡聚糖 G10(Pharmacia, Upsala, Sweden)層析管柱，移除DTT。將還原的半胱胺酸偶聯之TCE，加至再懸浮於磷酸緩衝之生理鹽水(PBS)(8.1 mM Na_2HPO_4 、1.6 mM NaH_2PO_4 、136 mM NaCl 、2.6 mM KCl ，pH 7.4)中之200微克人類EpoR的可溶性細胞外功能部位(R&D Systems, Minneapolis, MN)，以及33微克硫代琥珀酰亞胺基4-(N-順丁烯二酰亞胺基甲基)-環己烷-1-羧酸酯(sulfo SMCC)中，並在4°C下混合過夜。藉著離心作用，通過10 KDa截止Centricon管柱(Millipore, Bedford, MA)，移除未-反應的EpoR。

2)將人類EpoR(R&D Systems, Minneapolis, MN)的可溶性細胞外功能部位(200微克)再懸浮於PBS中，並與4微克TCE-BPA(對-苯甲酰苯基苯胺)混合，在室溫下，在UV光(362毫微米)下培養45分鐘。藉著離心作用，通過10 KDa截止Centricon管柱(Millipore, Bedford, MA)，移除未-反應的EpoR。

動物的免疫反應。藉著以按照上述與TCE偶聯之可溶性EpoR，免疫XenoMouse®老鼠(XenoMouse® XG2, Abgenix, Inc., Fremont, CA和Vancouver, BC)，發展本發明之單株抗體，包括Ab12和Ab198(在本文中分別稱為AB-ABT2-XG2-012和AB-ABT2-XG2-198)。最初的免疫是每隻老鼠利用20微克抗原，並按1:1體積/體積與完全福瑞德氏佐劑(CFA)(Sigma, St Louis, MO)混合。後續的免疫則是利用20

微克抗原，按1:1體積/體積與不完全福瑞德佐劑(IFA)混合。特定而言，每隻動物在尾巴的根部免疫，並在第0、14、28和42天時藉著腹腔內注射。

EpoR的生物素基化作用。將300微克EpoR(Abbott CHO細胞衍生參考編號RB69084:4)再懸浮於990微升PBS，pH8.6中，並加至溶解於DMSO(二甲亞砜)中之100微克的生物素-NHS(Pierce, Rockford, Ill)，在室溫(RT)下培養40分鐘。藉著離心作用，通過5 kDa Centricon管柱，移除自由的生物素和緩衝溶液，以PBS pH 7.4沖洗數次，並再懸浮於適當的體積中，至終濃度為600微克/毫升。

選擇收獲的動物。藉著ELISA判定抗-EpoR抗體力價。在室溫下，將0.7微克/毫升生物素EpoR(上述的)塗覆於鏈黴菌抗生物素蛋白培養盤(Sigma, St Louis, MO)上1小時。移除含有未結合之生物素EpoR的溶液，並以dH₂O沖洗所有的培養盤5次。以一式兩份，從1:100最初稀釋度，按1:2稀釋，以2%牛奶/PBS滴定得自EpoR免疫動物的，或無經驗的XenoMouse®動物的XenoMouse®血清。最後的孔是左邊的空白，並以dH₂O沖洗培養盤5次。在室溫下，以1微克/毫升之終濃度，加入山羊抗-人類IgG Fc-專一之辣根過氧化酶(HRP)(Pierce, Rockford, IL)共軛的抗體1小時。以dH₂O沖洗培養盤5次。利用加入TMB色原受質(KPL, Gaithersburg, MD)展開培養盤30分鐘，並藉著加入1 M磷酸中止ELISA。從在450毫微米處的光密度，判定獲自XenoMouse®動物的比力價，並出示在表1中。該力價代表血清的反稀釋，並因

此數目越高，對EpoR之體液免疫反應就越大。

表 1

老鼠身分	力價
11	1600
12	12800
13	51200
14	102400
15	102400
16	0
17	102400
18	3200
19	102400
20	2560

以在表1中的血清學資料為基礎，選擇收獲XenoMouse®動物14。

B細胞的培養和選擇。培養得自收獲動物的B細胞，並基本上按照在Babcook等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93:7843-7848 (1996)中的描述，分離那些分泌出之EpoR-專一性抗體。使用按照上述對血清力價進行的ELISA來確認EpoR-專一的孔。在生物素EpoR上篩選以500個細胞/孔培養的50各培養盤，確認抗原-專一的孔。在表2中出示的資料，證實701個孔出現明顯超過背景(0.05)的ODs。

表 2

光密度	陽性的數目
0.1	701
0.2	273
0.3	163
0.4	130
0.5	102
0.6	91
0.7	76
0.8	70
0.9	67
1.0	65
2.0	25
3.0	7

這些資料表示極低的命中率，並代表孔對於抗原-專一性是單株的。在生物素EpoR上再度篩選這701個陽性的孔，並發現137個孔(示於以下表3之粗體字)具有明顯超過背景(0.05)之ODs，重複為真正抗原-專一性的孔。

表 3

光密度	陽性的數目
0.1	207
0.15	137
0.2	110

0.3	94
0.4	85
0.5	79
0.6	71
0.7	63
0.8	57
0.9	53
1.0	50
2.0	32
3.0	13

激動劑活性測定。使用Epo反應性細胞株的增殖，作為激動劑篩選的基礎。然後針對激動劑活性，使用人類紅白血病細胞株UT-7/Epo(Abbott參考編號RB29454-174)，篩選這137個孔。在一半-面積的96孔培養盤中，將12.5微克的上清液加至在RPMI 1640 (10% FCS)中每孔 1×10^5 個細胞的孔中，至50微升之終體積。孔的尺寸為典型96孔培養盤面積的一半。以目視判定增值，並比較在含有人類Epo或作為基準線對照組之沒有Epo的培養基中的細胞。確認11個孔具有增殖活性。

EpoR-專一的溶血斑分析。需要許多專門的試劑來進行該測定。如下製備這些試劑。

綿羊紅血球(SRBC)的生物素基化作用：以25%母液將SRBC儲存在RPMI培養基中。藉著將1.0毫升母液等分至15-毫升falcon試管中，旋轉使細胞落下，並移除上清液，獲得

250微升SRBC包裝的細胞小球。然後在50毫升試管中，將細胞小球再懸浮於4.75毫升PBS，pH 8.6中。在另一個50毫升試管中，將2.5毫克硫代-NHS生物素加至45毫升pH 8.6的PBS中。一旦生物素已經完全溶解，便加入5毫升SRBCs，並在室溫下旋轉試管1小時。以3000 g離心SRBCs 5分鐘，吸出上清液，並以25毫升pH 7.4之PBS沖洗。重複沖洗3次，然後將4.75毫升免疫細胞培養基(帶有10% FCS的RPMI 1640)加至250微升生物素基化之SRBC (B-SRBC)小球中，溫和地再懸浮B-SRBC(5% B-SRBC母液)。將母液儲存在4°C下直到需要為止。

以鏈黴菌抗生物素蛋白(SA)塗覆B-SRBC：將1毫升5% B-SRBC母液移至新的微量離心管(eppendorf tube)中。在離心機中，在8000 rpm(6800 rcf)下以脈衝旋轉使B-SRBC細胞形成小球，吸出上清液，將小球再懸浮於1.0毫升pH 7.4之PBS中，並重複離心。重複沖洗2次，然後將B-SRBC小球再懸浮於1.0毫升pH 7.4之PBS中，得到5%(體積/體積)之終濃度。加入10微升10毫克/毫升鏈黴菌抗生物素蛋白(CalBiochem, San Diego, CA)母溶液，並在室溫下混合並旋轉試管20分鐘。重複沖洗步驟，並將SA-SRBC再懸浮於1毫升pH 7.4之PBS中(5%(體積/體積))。

EpoR塗覆SA-SRBC：以10微克/毫升，利用生物素基化的EpoR塗覆SA-SRBC，在室溫下混合並旋轉20分鐘。如上以1.0毫升pH 7.4之PBS沖洗SRBC兩次。將EpoR-塗覆之SRBC再懸浮於RPMI(+10%FCS)中，至5%(體積/體積)之終濃度。

藉著免疫螢光(IF)判定EpoR-SRBC的品質：將10微升5% SA-SRBC和10微升5% PTH-塗覆之SRBC分別加至分開的含有40微升PBS之新的1.5毫升微量離心管中。在每個SRBCs試樣中，以20微克/毫升加入老鼠抗-EpoR抗體(R&D Systems目錄第MAB307號)。在室溫下旋轉試管25分鐘，然後以100微升PBS沖洗細胞3次。將細胞再懸浮於50微升PBS中，並與40微克/毫升與Alexa488 (Molecular Probes, Eugene, OR)共軛的山羊-抗老鼠IgG Fc抗體一起培養。在室溫下旋轉試管25分鐘，然後以100微升PBS沖洗，並將細胞再懸浮於10微升PBS中。將10微升染色的細胞點在乾淨的玻璃顯微鏡玻片上，蓋上蓋玻片，在螢光下觀察，並按0-4的獨斷分數來計分。

漿細胞的製備：藉著先前的測定，確認單一顯微培養孔的內容物，收獲含有分泌感興趣之免疫球蛋白的B細胞純種系。使用100-1000微升微量吸移管(pipettman)，藉著加入37°C RPMI (+10% FCS)，回收孔的內容物。藉著吸移使細胞再懸浮，然後移至新的1.5毫升微量離心管中(終體積約500-700微升)。在室溫下以1500 rpm(240 rcf)離心在微量離心管中的細胞2分鐘，然後旋轉試管180度，並以1500 rpm再度旋轉2分鐘。吸出冷凍培養基，並將免疫細胞再懸浮於100微升RPMI (10% FCS)中，然後離心。重複以RPMI (10% FCS)沖洗，並將細胞再懸浮於60微升RPMI (FCS)中，並儲存在冰上，直到預備使用為止。

斑點測定：事先以矽氧烷刀刀製備玻片(2 x 3吋)，並容

許在室溫下熟成過夜。在使用之前，以大約5微升SigmaCoat (Sigma, Oakville, ON)均勻地擦在玻璃表面上，處理該玻片，容許乾燥，然後用力地摩擦。在60微升的細胞試樣中，加入EpoR-塗覆SRBC(5%體積/體積母液)、在帶有10% FCS之RPMI中製備的4x天竺鼠補體(Sigma, Oakville, ON)母液，以及4x促進血清母液(1:900在帶有10% FCS之RPMI中)各60微升。將該混合物(3-5微升)點在準備好的玻片上，並以未稀釋的石蠟油覆蓋在該點上。在37°C下培養玻片最少45分鐘。

斑點測定結果：藉著免疫螢光顯微鏡，使用MAB307檢測塗料，單獨比較二級檢測試劑(0/4)，判定塗料在性質上是極高的(4/4)。使用MAB307抗體，在僅以鏈黴菌抗生物素蛋白塗覆的紅血球上，沒有檢測到信號(0/4)。然後使用這些紅血球來確認得自在表4中確認之14個孔的抗原-專一之漿細胞。在顯微操縱以解救抗原-專一的漿細胞之後，在單一漿細胞上，藉著RT-PCR解救編碼可變區基因的基因。

表 4

<u>盤的身分</u>	<u>單一細胞編號</u>
11G10	ABT2-SCX-251-260
21D1	ABT2-SCX-54
25C3	ABT2-SCX-134-144
29G8	ABT2-SCX-1-11
33G8	ABT2-SCX-12-18
37A11	ABT2-SCX-19-44

43H12	ABT2-SCX-185-201, 233-239
16F7	ABT2-SCX-267-278
24C3	ABT2-SCX-55-77
24F8	ABT2-SCX-82-102
34D4	ABT2-SCX-145-168

表現。在分離單一漿細胞之後，萃取 mRNA 並進行逆轉錄 PCR，產生 cDNA。使用聚合酶連鎖反應，特別擴大編碼可變重和輕鏈的 cDNA。將可變重鏈區選殖到 IgG2 表現載體內。藉著將人類 IgG2 之恆定功能部位選殖到 pcDNA3.1+/Hygro (Invitrogen, Burlington, ON) 內，產製該載體。將可變輕鏈區選殖到 IgK 表現載體內。藉著將人類 IgK 的恆定區選殖到 pcDNA3.1+/Neo (Invitrogen, Burlington, ON) 的多選殖位置內，產製該載體。然後將一對合適的重鏈和輕鏈表現載體共同-脂染至在 60 毫米培養盤中之 70% 匯合的人類胚胎腎臟 293 細胞內，並留下經過轉移感染的細胞，分泌重組抗體 24 小時。從 HEK 293 細胞中收獲上清液 (3 毫升)，並利用專門檢測人類 IgG 之三明治 ELISA 證實完整抗體 (AB-ABT2-XG2-012 和 AB-ABT2-XG2-198) 的分泌 (表 5，第四欄)。使用 ELISA，經過重組抗體與生物素基化之 EpoR 的結合，評估 AB-ABT2-XG2-012 和 AB-ABT2-XG2-198 的專一性 (表 5，第五欄)。

表 5

孔的身分	單一細胞編號	分泌	結合
11G10	ABT2-SCX-254	1:4	1:8

21D1	ABT2-SCX-054	>1:64	>1:64
25C3	ABT2-SCX-135	1:4	1:4
29G8	ABT2-SCX-003	>1:64	>1:64
33G8	ABT2-SCX-012	>1:64	>1:64
37A11	ABT2-SCX-022	>1:64	>1:64
43H12	ABT2-SCX-198	>1:64	>1:64
16F7	ABT2-SCX-267	>1:64	>1:64
24C3	ABT2-SCX-060	>1:64	>1:64
24F8	ABT2-SCX-102	>1:64	>1:64
34D4	ABT2-SCX-145	>1:64	>1:64

如下進行抗原專一性抗體分泌的ELISA。以2毫克/毫升山羊抗-人類IgG H+L O/N塗覆對照組培養盤。至於結合培養盤，在室溫下，將生物素-EpoR(0.7微克/毫升)塗覆在鏈黴菌抗生物素蛋白96孔培養盤(Sigma, St Louis, MO)上1小時。以dH₂O沖洗培養盤5次。對7個得自未經稀釋之迷你脂染作用上清液的孔，以1:2滴定重組抗體。以dH₂O沖洗培養盤5次。為了分泌和結合ELISA，在室溫下，以1微克/毫升之終濃度，加入山羊抗-人類IgG Fc-專一的HRP-共軛抗體1小時。以dH₂O沖洗培養盤5次。利用加入TMB色原受質(KPL, Gaithersburg, MD)，展開培養盤30分鐘，並藉著加入1 M磷酸，中止ELISA。分析每個ELISA盤，判定每孔在450毫微米下的光密度。

純化AB-ABT2-XG2-012和AB-ABT2-XG2-198。至於較大規模的純化，將重和輕鏈表現載體(每鏈各2.5微克/皿)脂染

至含有70%匯合之HEK 293細胞的100毫米培養皿內。在37°C下培養已經轉化的細胞4天，收獲上清液(6毫升)，並以6毫升新鮮的培養基置換。在第7天，移出上清液，並與最初的收獲物集合在一起(從10個培養盤中總共得到120毫升)。使用蛋白質-A瓊脂糖(Amersham Biosciences, Piscataway, NJ)親和力管柱(1毫升)，從上清液中純化ABT2-XG2-012和ABT2-XG2-198抗體。以500微升0.1 M甘油pH 2.5，從蛋白質-A管柱中洗脫出抗體。在PBS pH 7.4中透析洗脫物，並過濾滅菌。藉著非-還原SDS-PAGE分析抗體，評估純度和產量。

重組抗體的激動劑活性。使用UT-7/Epo細胞檢查這些重組抗體刺激Epo反應性細胞之增殖的能力，藉著MTS試劑(Promega, Madison, WI)定量增殖，在490毫微米下測量，如同在上文之激動劑活性測定中描述的。ABT2-SCX-012和ABT2-SCX-198誘導之增殖，與在無抗體之培養基中的細胞相比較，並出示在下文中(分別為圖14和15)。

抗-人類Fc的影響。ABT2-SCX-012和ABT2-SCX-198之激動劑活性可能是起因於自我-凝集。為了找出該結果，我們藉著加入抗-人類Fc二級抗體誘導凝集，並使用UT-7/Epo細胞，判定對ABT2-SCX-012和ABT2-CX-198之激動劑活性的影響。如同下文所示的，二級抗體的加入對ABT2-SCX-198的活性沒有影響(圖16)，但抑制ABT2-SCX-012的活性(圖4，17)。

因為二級Ab的加入抑制了ABT2-SCX-012的活性，我們的

結論是該抗體的凝集，干擾了它的活性，因此在凝集期間，ABT2-SCX-012不可能具有激動劑活性。然而，ABT2-SCX-198的結果較不易解釋。缺乏可暗示ABT2-SCX-198完全凝集的影響，因此二級Ab的加入，對其活性沒有進一步的影響。或者，缺乏暗示ABT2-SCX-198的活性並未受到二級抗體施加之構形限制擾亂的影響。

ABT2-SCX-012和ABT2-SCX-198的序列分析。定出抗體ABT2-SCX-012和ABT2-SCX-198之可變重鏈和可變輕鏈的序列，以便判定其DNA序列。在圖1、2和18-30中出示抗-EpoR抗體的完整序列資訊，並具有重鏈 γ 和 κ 輕鏈之每個可變區的核苷酸和胺基酸序列。圖1和2提供全長的序列，包括恆定區。

分析可變重鏈序列，判定VH家族、D-區序列和J-區序列。然後轉譯這些序列，判定原始的胺基酸序列(圖29)，並與生殖種系VH、D和J-區序列相比較，評估體細胞的過度突變。在圖16中出示所有抗-EpoR抗體 γ 鏈的原始胺基酸序列。在上方出示生殖種系序列，並以新的胺基酸序列表示突變。以破折號(-)表示未改變的胺基酸。同樣地分析輕鏈，判定V和J-區，並確認任何來自生殖種系 κ 序列的體細胞突變(圖30)。顯示ABT2-SCX-012的重鏈，利用VH 4-59 (DP-71)、DIR4rc和JH4a基因斷片，同時顯示輕鏈利用Vk1 (A30)和Jk1基因斷片。顯示ABT2-SCX-198的重鏈，利用VH 3-30 (V3-30)、D4-23和JH6b基因斷片，同時顯示輕鏈利用Vk1 (L5)和Jk3基因斷片。

實例 2：Ab12和¹²⁵I-標示之EPO競爭與CHO細胞表現之重組

EPO受體結合

在測定之前72小時，以 5×10^5 個細胞/孔，將表現全長重組人類EPO受體的CHO細胞平鋪在24孔培養盤中。在測定當天，以指定之濃度(出示在圖5中)，以RPMI 1640稀釋95微升的Ab12、Ab198或EPO，並在孔中加入0.5% BSA、1 mM NaN₃和5微升(6毫微克)¹²⁵I-EPO(Amersham, 目錄第IM178號, Arlington Heights, IL486居里/mM)。在37°C下培養1.5小時之後，以冷的HBSS沖洗這些孔3次，並使用0.5毫升0.1 N NaOH收獲。在Micromedic ME Plusy計數器中計算試樣。特定而言，結果顯示Abs12和198與EPO競爭對紅血球生成素受體的結合。

實例 3：Biacore研究

利用Biacontrol軟體3.1版(Biacore, Uppsala, Sweden)，在Biacore 2000上進行下述的研究。利用直接固定在晶片表面的抗體進行結合分析，接著注射各種的受體濃度。

抗體的固定

使用在Biacore套裝軟體中的預設固定程式，進行抗體的固定。以供應的醋酸緩衝溶液將抗體稀釋至10微克/毫升，以便預先篩選適合進行固定的pH值。為了固定，在適當的醋酸緩衝溶液(10 mM醋酸，pH 4.0)中稀釋抗體，並使用標準EDC化學法，以三種不同的蛋白質含量(500、1000和1500 RU)，直接與晶片表面偶聯。第四個流動池模倣與EDC偶聯，將羧基戴帽，提供作為陰性對照組的背景表面。

結合研究

藉著連續地注射各種濃度的可溶性人類EPO受體覆蓋晶片表面(固定500 RU之蛋白質)，進行結合研究。使用利用執行緩衝溶液(HBS-EP)稀釋至想要濃度(10-200 nM)的受體，在供應的HBS-EP緩衝溶液[HBS緩衝溶液-10 mM HEPES pH=7.4, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 0.005%多乙氧基醚20(體積/體積), Biacore]中進行結合分析。以30微升/分鐘之流速進行實驗。在3分鐘的期間內注射受體，接著是15分鐘的解離期間。在創造作為陰性對照組的流動池上，亦進行同時注射。所有的注射均以一式三份進行。

模型擬合

使資料配合獲自BiaEvaluation 3.0.2套裝軟體(Biacore)的模型。藉著扣除得自同時覆蓋在陰性對照組表面上的資料點，校正得自實驗注射的資料點。使用經過校正的資料點，配合1:1(Langmuir)結合模型，以及獲自BiaEvaluation套裝軟體的二價分析物模型。直接從配合的Langmuir模型來計算解離常數。至於二價分析物模型，使用動態解離的計算值和動態解離常數 k_d 和 k_a ，間接計算解離常數。

表 6

抗體	kD
Ab 12	17.5 nM
Ab 198	13.9 nM

實例4：EPO依賴性人類細胞增殖測定

將人類紅白血病細胞株F36E細胞的母培養物維持在含有

10%胎牛血清和1單位/毫升重組人類紅血球生成素的RPMI 1640培養基中。在測定之前，以每毫升 4.0 至 5.0×10^5 個細胞的密度，在不含EPO的生長培養基中培養細胞過夜。回收細胞，沖洗並以每毫升 1.0×10^6 個細胞的密度，再懸浮於測定培養基(RPMI 1640+10% FBS)中，並將50微升細胞加至96孔微量滴定盤的孔中。將在測定培養基中之Ab12、Ab 390、Ab 412、Ab 467、Ab 484、Ab 430/432和Ab198或EPO標準物(重組人類EPO (rHuEPO))各50微升加至孔中，並在 37°C 、帶有5% CO_2 氣壓的潮濕恆溫箱中培養該培養盤。在72小時之後，在所有的孔中加入20微升Promega Cell Titer 96 Aqueous®試劑(按照每個製造者的說明書來製備，Madison, Wisconsin)。在 37°C 、帶有5% CO_2 氣壓下，培養該培養盤4小時，並使用微量培養盤讀取器(Wallac Victor 1420 Multilabel Counter, Wallac Company, Boston, MA)，判定在490毫微米處的光密度。在圖6中出示結果。所有的Abs均刺激F36E細胞株的增殖。最大增殖活性類似在EPO對照組中觀察到的，並隨著濃度增加，藉著鐘型曲線顯示。在圖7中的結果證實Ab12，在儲存在 4°C 下高達20天之後，仍有誘導F36E細胞增殖的活性。增殖活性類似在EPO對照組中觀察到的，以莫耳當量為基礎，與最大反應的差異約為10倍。

實例5：人類CD36+CFUe測定

融解獲自Poietics (Biowhittaker(Walkersville, MD))之冷凍的人類CD36+紅血球系統親代細胞，並在IMDM-2% FBS中製成 10^4 個細胞/毫升。將細胞(0.3毫升)加至含有2.4毫升

Methocult(StemCell Technologies, Vancouver, Canada 目錄第 04230 號)、0.3 毫升幹細胞生長因子(Sigma, St. Louis, Missouri, 目錄第 S7901 號, 100 微克/毫升)和 0.3 毫升 EPO (R&D Systems)、Ab 12 或 IMDM-2% FBS 的 0.3 毫升試管中。在混合之後, 將 1.1 毫升 Methocult 懸浮液加至 35 毫米非組織培養處理過的無菌培養皿, 並在 37°C, 5% CO₂ 下培養兩週。以顯微鏡確認菌落。在圖 8 中出示結果。特定而言, Ab12 誘導從人類 CD36+ 親代細胞中形成 CFU-E 菌落。以顯微鏡確認的菌落是紅色的。與在 EPO 對照組中觀察到的相比較, 該菌落的尺寸和數目較為降低, 或許是因為降低了增殖信號。

實例 6: 在液體培養物中證實紅血球生成活性

使用 Direct CD34+ 親代細胞分離套組 (Miltenyi, Auburn, CA), 從人類周圍血液中濃縮 CD34+ 細胞。以 α -培養基沖洗回收的細胞兩次, 並再懸浮於懸浮培養基中 (α -培養基補充有 30% FCS, 1% 去離子 BSA、 10^{-5} M β -巰基乙醇、 10^{-6} M 地塞米松、0.3 毫克/毫升人類全-鐵傳遞蛋白和 10 毫微克/毫升人類重組幹細胞因子)。以一式兩份, 以 1×10^4 個細胞/毫升之密度將細胞平鋪在具有濃度範圍在 0.1-100 毫微克/毫升之受試抗體的 6 孔培養盤上。在 37°C、5% CO₂ 下培養該盤兩週。從每孔中回收兩份試樣, 進行細胞計數, 並以聯苯胺染色 (參考 Fibach, E., 1998 Hemoglobin, 22:5-6, 445-458)。

在圖 9 中出示結果。特定而言, Ab198 以劑量依賴性之方式, 誘導衍生自親代細胞之人類紅血球系統產生細胞的增

殖。增殖細胞的數目和表現血紅素百分比，藉著以聯苯胺染色來表示，與EPO處理的對照組相比較，再度較為降低，或許是因為降低了增殖信號。

實例 7：獼猴骨髓CFUe測定

從獼猴中收獲骨髓，並以PBS稀釋成1:2。將3毫升經過稀釋的骨髓成層地鋪在6毫升Lymphoprep(Gibco (Invitrogen), Carlsbad, CA目錄第1001967號)上，以2700 rpm離心20分鐘，並回收血塊黃層，以10毫升IMDM-2% FBS稀釋。離心細胞，並以 10^6 個細胞/毫升再懸浮於IMDM-2% FBS中。將細胞(0.3毫升)加至含有2.4毫升Methocult (StemCell Technologies, Vancouver, Canada目錄第04230號)、0.3毫升幹細胞生長因子(Sigma, 目錄第S7901號，100微克/毫升)、0.3毫升EPO (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota)、受試抗體(Ab198)或IMDM-2% FBS的試管中。在混合之後，將1.1毫升Methocult懸浮液加至35毫米非組織培養處理過的無菌培養皿，並在37°C，5% CO₂下培養兩週。以顯微鏡確認菌落。在圖10中出示該測定的結果，證實Ab198誘導CFU-E菌落的形成(雖然與在EPO對照組中觀察到的相比較，菌落的數目較為較低)。

實例 8：測量SE-3肽之結合作用的ELISA

在室溫下，以80微升5微克/毫升之可溶性EPO受體(sEPOR)(R&D Systems (Minneapolis, MN) 目錄第307-ER/LF號)，或以0.015 M Na₂CO₃、0.035 M NaHCO₃，pH 9.4稀釋之肽SE-3(PGNYSFSYQLEDEPWKLCRLHWAPTARGAV)(在

美國專利第6,319,499號中描述)塗覆96孔聚苯乙烯培養盤(Dynatec (Elk Grove Village, IL) Immunolon 4)2小時，並在4°C下過夜。在室溫下以100微升5%在PBS中之BSA(Gibco (Invitrogen (Carlsbad, CA)) 目錄第10010號)阻斷培養盤30分鐘。在移除阻斷溶液之後，在孔中加入50微升在帶有1% BSA之PBS中的5微克/毫升Ab12，並在室溫下培養該盤2小時。使用Skatron 400 培養盤沖洗器，以PBS/0.05%吐溫20沖洗培養盤3次，並在孔中加入以PBS/0.25% BSA/0.05%吐溫20稀釋的二級抗體。關於Ab12，使用稀釋成1:1000的山羊抗-人類IgG(Fc)-HRP(Caltag (Burlingame, CA)目錄第H10507號)，而對於Ab 71A(獲自美國典型培養物收集中心HB11689，亦在美國專利第6,319,499號中描述)，則使用稀釋成1:5000的山羊抗-老鼠IgG(Fc)-HRP(Jackson Laboratories (West Grove, PA)目錄第115-035-164號)。在室溫下培養1小時之後，如上沖洗培養盤3次，並在每孔中加入50微升OPD展開試劑(Sigma #P9187)。藉著在孔中加入50微升1 N HCl使顏色展開中止，並在Victor 1420 Multi-Label計數器上，測量在490毫微米處的光密度。

圖11顯示Ab12不與SE-3肽產生交互作用(即與其結合)。Ab71A與SE-3產生交互作用(即與其結合)。Abs 12和71A兩者皆與已經固定之紅血球生成素受體產生交互作用。

實例9：EPO依賴性增殖測定

以測定介質稀釋原始的融合瘤上清液，並按照在實例5中的描述，測試其刺激F36E人類紅白血病細胞增殖的能

力。在圖 12 中出示五個原始上清液的結果。這些試樣刺激 F36E 細胞的增殖。

實例 10：測量融合瘤上清液與 SE-3 肽之結合的 ELISA

按照在實例 8 中的描述，測試 42 個原始融合瘤上清液與已經固定之 EPO 受體或肽 SE-3 結合的能力。圖 13 顯示所有受試的融合瘤上清液與已經固定的 EPO 受體產生交互作用，只有試樣 16 與 SE-3 肽產生在背景以上程度的交互作用。

實例 11：比較 γ -1 Ab 12 對 γ -2 Ab 12 的紅血球生成活性

進行增殖測定(如同在實例 4 中描述的)，在 F36e 人類紅白血病細胞上比較 γ -1 Ab 12 和 γ -2 Ab 12 的紅血球生成活性。在圖 31 中出示結果。如同圖 31 所示，在刺激 F36E 細胞株增殖上， γ -2 Ab 12 比 γ -1 Ab 12 更有效。

實例 12：在活體內 Ab 12 對紅血球生成作用的影響

(a) 建構 mEpoR^{-/-}, hEpoR⁺ 基因轉殖老鼠：按照在 Liu, C. 等人, Journal of Biological Chemistry, 272:32395 (1997) 和 Yu, X., 等人, Blood, 98(2):475 (2001) 中的描述，產製僅產生人類 EpoR(hEpoR⁺，單一對偶基因)，但無內源老鼠 EpoR(mEpoR^{-/-}，雙重對偶基因突變)的基因轉殖老鼠。建立育種群，產生可供紅血球生成作用之活體內研究的老鼠。

(b) 多次給藥攝生法：在最初的實驗中，動物接受 Ab 12 的多次給藥攝生法，判定該抗體是否將引起網狀細胞計數及/或血球容積%的增加。以在 0.2 毫升媒劑(磷酸緩衝之生理鹽水 [PBS]，含有 0.1% 牛血清白蛋白 [BSA]) 中之 5 微克或 50 微克 Ab 12，皮下注射五隻基因轉殖的老鼠 (mEpoR^{-/-},

hEpoR+)。以相同之方式，僅以等體積的媒劑，或含有5單位艾普根[®](Amgen[®], Thousand Oaks, CA)之媒劑注射對照組動物。在3週的期間內，根據下列的計畫對所有的動物給藥。

第1週	第2週	第3週
週一、週二、週三、 週五	週一、週三、 週五	週一、週三

在第4天(第1週的週四)取得血液試樣，判定網狀細胞計數，並在第19天(第3週的週五)判定血球容積。使用此項技藝中已熟知的方法，進行網狀細胞計數和血球容積判定。如同圖32所示，在接受5或50微克Ab 12抗體的動物中，Ab 12引起在統計學上顯著之網狀細胞計數和血球容積%的增加(勝過對照組)。

(c)每週給藥攝生法：欲評估在多次給藥攝生法下看到的結果，是否在接受較少次Ab 12給藥之動物中仍可看到，在第1、8和15天時，以各種濃度(0.5、2.5、5.0、50和250微克)的Ab 12或對照組，阿雷司普[™](Amgen[®], Thousand Oaks, CA)，艾普根[®]的一種較具活性之變體，注射基因轉殖的老鼠(按照在上文(b)中描述的)，並在第4和19天時採血，分別判定網狀細胞計數和血球容積。對照組動物僅接受單一劑量的媒劑，或人類IgG2同型物對照組。圖33顯示除了最低的受試濃度之外，所有的Ab 12均引起在統計學上顯著增加的血球容積百分比(超過媒劑和同型物對照組)。

(d)單一對每週給藥攝生法：欲判定單一劑量的Ab-12是否在3週之後，對紅血球生成作用仍有影響，以一週為間隔，

持續3週將Ab 12(50微克)投予基因轉殖的老鼠，或投予單一劑量的Ab 12(150微克)，並在第19天時採血，判定血球容積百分比。對照組動物僅接受媒劑、單一劑量的阿雷司普TM(900毫微克)，或按每週間隔總共注射3個劑量的阿雷司普TM(300毫微克x3)。圖34顯示兩種Ab 12給藥攝生法均引起在統計上顯著增加的血球容積百分比，勝過媒劑對照組。相反的，阿雷司普TM的單一給藥攝生法沒有該效果。

在本文中提及的所有摘要、參考文獻、專利和已公開的專利申請案均以引用的方式併入本文中。

藉著前述的說明和實例解釋了本發明。企圖以前述之說明作為非-限制性的解釋，因為在其觀點中許多變化對於熟諳此藝者將是明顯的。

可對在本文中描述之本發明方法的組合、操作和配置，進行不違背本發明之觀念和範圍的改變。

【圖式簡單說明】

圖1顯示人類抗體Ab12之重鏈經過分離和純化的多核苷酸(上股和下股分別為序列第69號和序列第70號)與胺基酸序列。胺基酸序列包括序列第71至74號。僅以序列第75號出示恆定區的序列。可變鏈結束於核苷酸1283。可變/恆定接合區(加下標線)是在核苷酸1284-1289處。恆定區是從核苷酸1290-2826。

圖2顯示人類抗體Ab12之輕鏈經過分離和純化的多核苷酸(上股和下股分別為序列第76號和序列第77號)與胺基酸序列。胺基酸序列包括序列第78號。僅以序列第79號出示

恆定區的序列。可變鏈結束於核苷酸1363。可變/恆定接合區(加下標線)是在核苷酸1364-1369處。恆定區是從核苷酸1370-1618。

圖3顯示人類抗體Ab198之重鏈經過分離和純化的多核苷酸(上股和下股分別為序列第80號和序列第81號)與胺基酸序列。胺基酸序列包括序列第82號和序列第72至74號。可變鏈結束於核苷酸1304。可變/恆定接合區(加下標線)是在核苷酸1305-1310處。恆定區是從核苷酸1311-2847。

圖4顯示人類抗體Ab198之輕鏈經過分離和純化的多核苷酸(上股和下股分別為序列第83號和序列第84號)與胺基酸序列。胺基酸序列包括序列第78號。可變鏈結束於核苷酸1351。可變/恆定接合區(加下標線)是在核苷酸1352-1357處。恆定區是從核苷酸1358-1606。

圖5顯示Ab12與 ^{125}I -標示之EPO競爭與表現重組EPO受體之中國倉鼠卵巢細胞結合。

圖6顯示使用Ab12和Ab198之EPO依賴性人類細胞增殖測定的結果。

圖7顯示儲存在4°C下高達20天之後，Ab12仍維持誘導F36E細胞增殖的活性。

圖8顯示Ab12誘導從人類 36^+ 親代細胞中形成CFU-E(菌落形成單位-紅血球系統)。

圖9顯示以Ab198誘導人類紅血球系統產生細胞的增殖。

圖10顯示Ab198誘導從獼猴骨髓-衍生之紅血球系統親代細胞中形成CFU-E菌落。

圖 11 顯示 Ab12 不與肽 SE-3 產生交互作用。Ab71A 與 SE-3 肽產生交互作用。

圖 12 顯示由原始融合瘤分泌之人類 Abs 誘導 F36E 細胞的增殖。

圖 13 顯示由原始融合瘤分泌之人類 Ab 上清液與完整的 EPO 受體產生交互作用，但不與肽 SE-3 產生交互作用。

圖 14 顯示各種濃度之 Ab12 對 UT7/EPO 細胞的活性。

圖 15 顯示各種濃度之 Ab198 對 UT7/EPO 細胞的活性。

圖 16 顯示各種濃度之 Ab198(有或無添加二級山羊抗-人類 FC 抗體)對 UT7/EPO 細胞生長和增殖的活性。

圖 17 顯示各種濃度之 Ab12(有或無添加二級山羊抗-人類 FC 抗體)對 UT7/EPO 細胞生長和增殖的活性。

圖 18 為一系列由叫做 ABT2-SCX-003 的本發明細胞株表現之人類抗-EPO-R 抗體的重鏈和輕鏈可變區核苷酸和胺基酸序列的代表，其中圖 18A(序列第 10 號)代表編碼重鏈可變區的核苷酸序列，圖 18B(序列第 11 號)代表由在圖 18A 中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，圖 18C(序列第 12 號)代表編碼輕鏈可變區的核苷酸序列，而圖 18D(序列第 13 號)代表由在圖 18C 中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列。

圖 19 為一系列由叫做 ABT2-SCX-012(在本文中亦稱為 Ab12)的本發明細胞株表現之人類抗-EPO-R 抗體的重鏈和輕鏈可變區核苷酸和胺基酸序列的代表，其中圖 19A(序列第 2 號)代表編碼重鏈可變區的核苷酸序列，圖 19B(序列第 3 號)代表由在圖 19A 中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序

列，圖19C(序列第4號)代表編碼輕鏈可變區的核苷酸序列，而圖19D(序列第5號)代表由在圖19C中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列。

圖20為一系列由叫做ABT2-SCX-022的本發明細胞株表現之人類抗-EPO-R抗體的重鏈和輕鏈可變區核苷酸和胺基酸序列的代表，其中圖20A(序列第14號)代表編碼重鏈可變區的核苷酸序列，圖20B(序列第15號)代表由在圖20A中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，圖20C(序列第16號)代表編碼輕鏈可變區的核苷酸序列，而圖20D(序列第17號)代表由在圖20C中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列。

圖21為一系列由叫做ABT2-SCX-054的本發明細胞株表現之人類抗-EPO-R抗體的重鏈和輕鏈可變區核苷酸和胺基酸序列的代表，其中圖21A(序列第18號)代表編碼重鏈可變區的核苷酸序列，圖21B(序列第19號)代表由在圖21A中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，圖21C(序列第20號)代表編碼輕鏈可變區的核苷酸序列，而圖21D(序列第21號)代表由在圖21C中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列。

圖22為一系列由叫做ABT2-SCX-060的本發明細胞株表現之人類抗-EPO-R抗體的重鏈和輕鏈可變區核苷酸和胺基酸序列的代表，其中圖22A(序列第10號)代表編碼重鏈可變區的核苷酸序列，圖22B(序列第11號)代表由在圖22A中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，圖22C(序列第22號)代表編碼輕鏈可變區的核苷酸序列，而圖22D(序列第23號)代表由在圖22C中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列。

圖 23 為一系列由叫做 ABT2-SCX-102 的本發明細胞株表現之人類抗-EPO-R 抗體的重鏈和輕鏈可變區核苷酸和胺基酸序列的代表，其中圖 23A(序列第 10 號)代表編碼重鏈可變區的核苷酸序列，圖 23B(序列第 11 號)代表由在圖 23A 中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，圖 23C(序列第 24 號)代表編碼輕鏈可變區的核苷酸序列，而圖 23D(序列第 25 號)代表由在圖 23C 中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列。

圖 24 為一系列由叫做 ABT2-SCX-135 的本發明細胞株表現之人類抗-EPO-R 抗體的重鏈和輕鏈可變區核苷酸和胺基酸序列的代表，其中圖 24A(序列第 10 號)代表編碼重鏈可變區的核苷酸序列，圖 24B(序列第 11 號)代表由在圖 24A 中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，圖 24C(序列第 26 號)代表編碼輕鏈可變區的核苷酸序列，而圖 24D(序列第 27 號)代表由在圖 24C 中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列。

圖 25 為一系列由叫做 ABT2-SCX-145 的本發明細胞株表現之人類抗-EPO-R 抗體的重鏈和輕鏈可變區核苷酸和胺基酸序列的代表，其中圖 25A(序列第 10 號)代表編碼重鏈可變區的核苷酸序列，圖 25B(序列第 11 號)代表由在圖 25A 中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，圖 25C(序列第 28 號)代表編碼輕鏈可變區的核苷酸序列，而圖 25D(序列第 29 號)代表由在圖 25C 中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列。

圖 26 為一系列由叫做 ABT2-SCX-198(在本文中亦稱為 Ab198)的本發明細胞株表現之人類抗-EPO-R 抗體的重鏈和輕鏈可變區核苷酸和胺基酸序列的代表，其中圖 26A(序列

第6號)代表編碼重鏈可變區的核苷酸序列，圖26B(序列第7號)代表由在圖26A中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，圖26C(序列第8號)代表編碼輕鏈可變區的核苷酸序列，而圖26D(序列第9號)代表由在圖26C中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列。

圖27為一系列由叫做ABT2-SCX-254的本發明細胞株表現之人類抗-EPO-R抗體的重鏈和輕鏈可變區核苷酸和胺基酸序列的代表，其中圖27A(序列第30號)代表編碼重鏈可變區的核苷酸序列，圖27B(序列第31號)代表由在圖27A中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，圖27C(序列第32號)代表編碼輕鏈可變區的核苷酸序列，而圖27D(序列第33號)代表由在圖27C中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列。

圖28為一系列由叫做ABT2-SCX-267的本發明細胞株表現之人類抗-EPO-R抗體的重鏈和輕鏈可變區核苷酸和胺基酸序列的代表，其中圖28A(序列第34號)代表編碼重鏈可變區的核苷酸序列，圖28B(序列第35號)代表由在圖28A中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，圖28C(序列第36號)代表編碼輕鏈可變區的核苷酸序列，而圖28D(序列第37號)代表由在圖28C中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列。

圖29為顯示根據本發明產製之抗-EPOr mAbs的重鏈可變區與其相關生殖種系可變區序列之胺基酸序列排列的表格，並確認架構區和互補性決定區。

圖30為顯示根據本發明產製之抗-EPOr mAbs的輕鏈可變區與其相關生殖種系可變區序列之胺基酸序列排列的表

格，並確認架構區和互補性決定區。

圖31為比較各種濃度之 γ -1 Ab 12單株抗體(Mab)和 γ -2 Ab 12 Mab對F36e人類紅白血病細胞株的紅血球生成活性的圖表。

圖32為顯示在經歷媒劑、艾普根(Epogen)(5U)或Ab 12抗體(5或50微克)多次給藥攝生法的基因轉殖老鼠中，在網狀細胞百分比和血球容積百分比上之增加的圖表。

圖33為顯示在經歷各種濃度之阿雷司普(Aranesp)TM或Ab 12的每週給藥攝生法(在3週內)的基因轉殖老鼠中，在血球容積百分比上之增加的圖表。

圖34為顯示在經歷各種濃度之阿雷司普TM或Ab 12的單一對每週給藥攝生法的基因轉殖老鼠中，在血球容積百分比上之增加的圖表。

圖35為一系列由叫做ABT2-SCX-390的本發明細胞株表現之人類抗-EPO-R抗體的重鏈和輕鏈可變區核苷酸和胺基酸序列的代表，其中圖35A(序列第38號)代表編碼重鏈可變區的核苷酸序列，圖35B(序列第39號)代表由在圖35A中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，圖35C(序列第40號)代表編碼輕鏈可變區的核苷酸序列，而圖35D(序列第41號)代表由在圖35C中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列。

圖36為一系列由叫做ABT2-SCX-412的本發明細胞株表現之人類抗-EPO-R抗體的重鏈和輕鏈可變區核苷酸和胺基酸序列的代表，其中圖36A(序列第42號)代表編碼重鏈可變區的核苷酸序列，圖36B(序列第43號)代表由在圖36A中出

示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，圖36C(序列第44號)代表編碼輕鏈可變區的核苷酸序列，而圖36D(序列第45號)代表由在圖36C中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列。

圖37為一系列由叫做ABT2-SCX-430/432的本發明細胞株表現之人類抗-EPO-R抗體的重鏈和輕鏈可變區核苷酸和胺基酸序列的代表，其中圖37A(序列第46號)代表編碼重鏈可變區的核苷酸序列，圖37B(序列第47號)代表由在圖37A中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，圖37C(序列第48號)代表編碼輕鏈可變區的核苷酸序列，而圖37D(序列第49號)代表由在圖37C中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列。

圖38為一系列由叫做ABT2-SCX-467的本發明細胞株表現之人類抗-EPO-R抗體的重鏈和輕鏈可變區核苷酸和胺基酸序列的代表，其中圖38A(序列第50號)代表編碼重鏈可變區的核苷酸序列，圖38B(序列第51號)代表由在圖38A中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，圖38C(序列第52號)代表編碼輕鏈可變區的核苷酸序列，而圖38D(序列第53號)代表由在圖38C中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列。

圖39為一系列由叫做ABT2-SCX-484的本發明細胞株表現之人類抗-EPO-R抗體的重鏈和輕鏈可變區核苷酸和胺基酸序列的代表，其中圖39A(序列第54號)代表編碼重鏈可變區的核苷酸序列，圖39B(序列第55號)代表由在圖39A中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，圖39C(序列第56號)代表編碼輕鏈可變區的核苷酸序列，而圖39D(序列第57號)代表由在圖39C中出示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列。

圖40為顯示根據本發明產製之抗-EPOR mAbs的重鏈可變區與其相關生殖種系可變區序列之胺基酸序列排列的表格，並確認架構區和互補性決定區。

圖41為顯示根據本發明產製之抗-EPOR mAbs的輕鏈可變區與其相關生殖種系可變區序列之胺基酸序列排列的表格，並確認架構區和互補性決定區。

圖42顯示人類抗體Ab390之重鏈經過分離和純化的多核苷酸(上股和下股分別為序列第86號和序列第87號)與胺基酸序列。胺基酸序列包括序列第88號和序列第72至74號。可變鏈結束於核苷酸463。可變/恆定接合區(加下標線)是在核苷酸464-469處。恆定區是從核苷酸470-2006。

圖43顯示人類抗體Ab390之輕鏈經過分離和純化的多核苷酸(上股和下股分別為序列第89號和序列第90號)與胺基酸序列。胺基酸序列包括序列第91號。可變鏈結束於核苷酸463。可變/恆定接合區(加下標線)是在核苷酸464-469處。恆定區是從核苷酸470-718。

圖44顯示人類抗體Ab412之重鏈經過分離和純化的多核苷酸(上股和下股分別為序列第92號和序列第93號)與胺基酸序列。胺基酸序列包括序列第94號和序列第72至74號。可變鏈結束於核苷酸469。可變/恆定接合區(加下標線)是在核苷酸470-475處。恆定區是從核苷酸476-2012。

圖45顯示人類抗體Ab412之輕鏈經過分離和純化的多核苷酸(上股和下股分別為序列第95號和序列第96號)與胺基酸序列。胺基酸序列包括序列第97號。可變鏈結束於核苷酸

酸 463。可變/恆定接合區(加下標線)是在核苷酸 464-469 處。恆定區是從核苷酸 470-718。

圖 46 顯示人類抗體 Ab432 之重鏈經過分離和純化的多核苷酸(上股和下股分別為序列第 98 號和序列第 99 號)與胺基酸序列。胺基酸序列包括序列第 100 號和序列第 72 至 74 號。可變鏈結束於核苷酸 463。可變/恆定接合區(加下標線)是在核苷酸 464-469 處。恆定區是從核苷酸 470-2006。

圖 47 顯示人類抗體 Ab430 之輕鏈經過分離和純化的多核苷酸(上股和下股分別為序列第 101 號和序列第 102 號)與胺基酸序列。胺基酸序列包括序列第 103 號。可變鏈結束於核苷酸 463。可變/恆定接合區(加下標線)是在核苷酸 464-469 處。恆定區是從核苷酸 470-718。

圖 48 顯示人類抗體 Ab467 之重鏈經過分離和純化的多核苷酸(上股和下股分別為序列第 104 號和序列第 105 號)與胺基酸序列。胺基酸序列包括序列第 106 號和序列第 72 至 74 號。可變鏈結束於核苷酸 463。可變/恆定接合區(加下標線)是在核苷酸 464-469 處。恆定區是從核苷酸 470-2006。

圖 49 顯示人類抗體 Ab467 之輕鏈經過分離和純化的多核苷酸(上股和下股分別為序列第 107 號和序列第 108 號)與胺基酸序列。胺基酸序列包括序列第 109 號。可變鏈結束於核苷酸 463。可變/恆定接合區(加下標線)是在核苷酸 464-469 處。恆定區是從核苷酸 470-718。

圖 50 顯示人類抗體 Ab484 之重鏈經過分離和純化的多核苷酸(上股和下股分別為序列第 110 號和序列第 111 號)與胺

基酸序列。胺基酸序列包括序列第112號和序列第72至74號。可變鏈結束於核苷酸469。可變/恆定接合區(加下標線)是在核苷酸470-475處。恆定區是從核苷酸476-2012。

圖51顯示人類抗體Ab484之輕鏈經過分離和純化的多核苷酸(上股和下股分別為序列第113號和序列第114號)與胺基酸序列。胺基酸序列包括序列第115號。可變鏈結束於核苷酸463。可變/恆定接合區(加下標線)是在核苷酸464-469處。恆定區是從核苷酸470-718。

序列一覽表

<110> DeVries, Peter J.
 Green, Larry L.
 Ostrow, David H.
 Reilly, Edward B.
 Wieler, James

<120> 紅血球生成素受體結合抗體

<130> 6989.US.P1

<140> 0921282 77

<140> 2003-10-13

<150> 10/269,711

<151> 2002-10-14

<160> 115

<170> FastSEQ for Windows 版本 4.0

<210> 1

<211> 30

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 1

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

<210> 2

<211> 349

<212> DNA

<213> 人類

<400> 2

caggtgcagc	tgcaggagtc	gggcccagga	ctggtgaagc	cttcggagac	cctgtccctc	60
acctgcactg	tctctggtgc	ctccatcagt	agttactact	ggagctggat	ccggcagccc	120
ccagggaagg	gactggagtg	gattgggtat	atctattaca	gtgggagcac	caactacaac	180
ccctccctca	agagtcgagt	caccatatca	gtagacacgt	ccaagaacca	gttctccctg	240
aagctgaggt	ctgtgaccgc	tgcggacacg	gccgtgtatt	actgtgcgag	agagcgactg	300
gggatcgggg	actactgggg	ccaaggaacc	ctggtcaccg	tctcctcag		349

<210> 3

<211> 116

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 3

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
1				5				10						15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Ala	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35				40					45				
Gly	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys

```

      50              55              60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65              70              75              80
Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
      85              90              95
Arg Glu Arg Leu Gly Ile Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
      100              105              110
Thr Val Ser Ser
      115

```

<210> 4
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> 人類

```

<400> 4
gacatccagc tgaccaatc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt accctccgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac 322

```

<210> 5
 <211> 107
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

```

<400> 5
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
      20      25      30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
      35      40      45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65      70      75      80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Pro
      85      90      95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
      100      105

```

<210> 6
 <211> 370
 <212> DNA
 <213> 人類

```

<400> 6
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agttgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcac 300
ggtgggaggt acgtctacga ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

```

<210> 7
 <211> 123
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

<400> 7
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp His Gly Gly Arg Tyr Val Tyr Asp Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 8
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 8
 gacatccaga tgacccaatc tccatcttcc gtgtctgcat ctataggaga cagagtctcc 60
 atcacttgct gggcgagtc ggggtattag agctgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctacgctcct tatctatgct gcatccactt tgcaacgtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac tttcggccct 300
 gggaccaaaq tggatatcaa ac 322

<210> 9
 <211> 107
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

<400> 9
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Ile Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 10
<211> 370
<212> DNA
<213> 人類

<400> 10
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agttgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcac 300
ggtgggaggt acgtctacga ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 11
<211> 123
<212> 蛋白質
<213> 人類

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

<210> 12
<211> 322
<212> DNA
<213> 人類

<400> 12
gacatccaga tgaccaatc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggatattag agctgggttag tctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctgcgctcct aatctatgct gcatccagtt tgcagcgtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 13
<211> 107
<212> 蛋白質
<213> 人類

<400> 13
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

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

<210> 14
 <211> 370
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 14
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg'ggctggagtg ggtggtagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agttgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcac 300
 ggtggggaggt acgtctacga ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcac 360
 gtctcctcag 370

<210> 15
 <211> 123
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

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

<210> 16
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 16

gacatccaga tgaccaaatc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60
 atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agctggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctacgctcct aatctatgct gcatccagtt tgcaacgtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac tttcggccct 300
 gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 17

<211> 107

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 17

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

<210> 18

<211> 349

<212> DNA

<213> 人類

<400> 18

caggtgcagc tgggtggagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aaatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ttatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggtccg 300
 tactactttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcag 349

<210> 19

<211> 116

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 19

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

85 90 95
Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 20
<211> 325
<212> DNA
<213> 人類

<400> 20
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactg tcaccatcag cagactggaa 240
cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag cagtattggtg gttcacctgt gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaac 325

<210> 21
<211> 108
<212> 蛋白質
<213> 人類

<400> 21
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Val Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 22
<211> 322
<212> DNA
<213> 人類

<400> 22
gacatccaga tgacccaatc tccatcttcc gtgtccgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60
atcacttgct gggcgagtca ggggtattag agctggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctacgctcct aatctatgct gcatccagtt tgcaacgtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac tttcggccct 300
gggaccaaaq tggatatcaa ac 322

<210> 23
<211> 107
<212> 蛋白質
<213> 人類

<400> 23

```

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

```

<210> 24

<211> 322

<212> DNA

<213> 人類

<400> 24

```

gacatccaga tgaccaatc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggggtattag agctgggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaacgtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatacagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctaacagtt tccattcac tttcggccct 300
gggaccaaaq tggatatcaa ac                                     322

```

<210> 25

<211> 107

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 25

```

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

```

<210> 26

<211> 322

<212> DNA

<213> 人類

<400> 26

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctacat ctgtaggaga cagagtctcc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggggtattggc agctgggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggcaagccc ctacgctcct aatctatgct gcatccagtt tgcaacgtgg ggtcccatca 180
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac tttcggccct 300
 gggaccaaaag tggatgtcaa ac 322

<210> 27

<211> 107

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 27

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

<210> 28

<211> 322

<212> DNA

<213> 人類

<400> 28

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggggtattggc agctgggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggcaagccc ctacgctcct aatctatgct gcatccagtt tgcaacgtgg ggtcccatca 180
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac tttcggccct 300
 gggaccaaaag tggatgtcaa ac 322

<210> 29

<211> 107

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 29

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Val Lys
 100 105

<210> 30
 <211> 349
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 30
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtttg atggaaataa taaattctat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gcgaggcggtg 300
 agctactggg actactgggg ccagggaacc ctgggtcaccg tctcctcag 349

<210> 31
 <211> 116
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

<400> 31
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Asn Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Ser Tyr Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 32
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 32
 gatattgtga tgacccagac tccactcttc tcatttgtca tgattggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctaggca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
 cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcttaattt ataagacttc taaccgggtc 180
 tctgggggtcc cagatagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
 agcagggtgg aagctgagga tgctgggggtt tattactgta tgcaagctac acaatttcct 300
 atcacgttcg gccaaaggac acgactggag attaaa 336

<210> 33
 <211> 112
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

<400> 33

```

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

```

<210> 34

<211> 370

<212> DNA

<213> 人類

<400> 34

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tctgtgagc cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agttgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagatcac 300
ggtgggaggt acgtctacga ctacggtatg gacgtctggg gccaaggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370

```

<210> 35

<211> 123

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 35

```

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

```

<210> 36

<211> 322

<212> DNA

<213> 人類

<400> 36

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60
 atcacttgtc gggcgagtc gggattggc agctggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggcaagccc ctacgctcct aatctatgct gcctccagtt tgcaacgtgg ggtcccatca 180
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac tttcggccct 300
 gggaccaaag tggatgtcaa ac 322

<210> 37

<211> 107

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 37

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

<210> 38

<211> 348

<212> DNA

<213> 人類

<400> 38

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgc ctccatcagt aattactact ggagctggat ccggcagccc 120
 ccagggaagg gactggagt gattgggtat gtctcttaca gtgggagtag gtactacaac 180
 ccctccctca agggtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
 aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agaaaaactg 300
 gggattggag actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctctca 348

<210> 39

<211> 116

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 39

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

Gly Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Lys Leu Gly Ile Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 40
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 40
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaaa aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt atccgtgcag ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 41
 <211> 107
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

<400> 41
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Lys Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Cys
 85 90 95
 Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 42
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 42
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgc ctccatcagc agtgggtgctt actactggag ttggatccgc 120
 cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct ataagagtga gacctcctac 180
 tacaaccgtt ccctcaagag tcgacttacc ctatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaacc tgatctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattattg tgcgagagat 300
 aaactgggga tcgcggacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 43

<211> 118

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 43

```

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

```

<210> 44

<211> 322

<212> DNA

<213> 人類

<400> 44

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagct accctccac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

```

<210> 45

<211> 107

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 45

```

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

```

<210> 46

<211> 349

<212> DNA

<213> 人類

<400> 46

```
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgt ctccatcagt aattactact ggagctggat ccggcagtc 120
ccagggaagg gactggagtg gattggatat atctattaca gtgggagtc ctattacaac 180
ccctccctca agagtcgagt cactatatct gcagacacgt ccaagaacca attctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccatttatt actgtgagag agaaaaactg 300
gggattggag actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcag 349
```

<210> 47

<211> 116

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 47

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

<210> 48

<211> 322

<212> DNA

<213> 人類

<400> 48

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctcccac tttcggccct 300
gggaccaagg tggatatcaa ac 322
```

<210> 49

<211> 107

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 49

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1          5          10          15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
      20          25          30
```

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

<210> 50
 <211> 349
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 50
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120
 ccagggaagg gactggagtg gattgggtat gtctcttaca gtgggagcac ctactacaac 180
 ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
 aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agataaactg 300
 gggattggag actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcag 349

<210> 51
 <211> 116
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

<400> 51
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Val Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Lys Leu Gly Ile Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 52
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 52
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaaccg 120
 gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtgcag ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 53

<211> 107

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 53

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

<210> 54

<211> 355

<212> DNA

<213> 人類

<400> 54

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctttacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgtt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccacag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct ataacagtaa gacctctat 180
 tataatccgt cctcaagag tcgacttacc ctatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaacc tgatctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
 aaattgggga tcgcggacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctacg 355

<210> 55

<211> 118

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 55

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

115

<210> 56
<211> 322
<212> DNA
<213> 人類

<400> 56
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc ggacaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagct accctccac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 57
<211> 107
<212> 蛋白質
<213> 人類

<400> 57
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 58
<211> 34
<212> 蛋白質
<213> 人類

<400> 58
Gly Ala Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly
1 5 10 15
Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Glu Arg Leu Gly Ile Gly
20 25 30
Asp Tyr

<210> 59
<211> 41
<212> 蛋白質
<213> 人類

<400> 59
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Val Ile Ser Tyr Asp Gly

1		5		10		15									
Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Asp	His	Gly	Gly	Arg
		20						25					30		
Tyr	Val	Tyr	Asp	Tyr	Gly	Met	Asp	Val							
		35					40								

<210> 60
 <211> 34
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

<400> 60
Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr Gly Met His Val Leu Trp Tyr Asp Gly
1 5 10 15
Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Asp Gly His Tyr Phe
20 25 30
Asp Tyr

<210> 61
 <211> 34
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

<400> 61
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Val Ile Trp Phe Asp Gly
1 5 10 15
Asn Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Ala Pro Ala Tyr Trp
20 25 30
Asp Tyr

<210> 62
 <211> 27
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

<400> 62
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Ala Ala Ser Ser Leu
1 5 10 15
Gln Ser Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Pro Thr
20 25

<210> 63
 <211> 27
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

<400> 63
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Ala Ala Ser Thr Leu
1 5 10 15
Gln Arg Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
20 25

<210> 64

<211> 29

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 64

```
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Val Ala Leu Ala Ala Ser
 1             5             10             15
Ser Leu Gln Arg Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
          20             25
```

<210> 65

<211> 27

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 65

```
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Ala Ala Ser Ser Leu
 1             5             10             15
Gln Arg Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
          20             25
```

<210> 66

<211> 27

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 66

```
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Ser Trp Leu Ala Ala Ala Ser Ser Leu
 1             5             10             15
Gln Arg Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
          20             25
```

<210> 67

<211> 32

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 67

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

<210> 68

<211> 28

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 68

```
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Gly Ala Ser Ser
 1             5             10             15
Arg Ala Thr Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
          20             25
```

<210> 69
 <211> 1990
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 69

```

atgaagcatc tgtggttctt ctttctccta gtggcagctc ccagatgggt cctgtcccag 60
gtgcagctgc aggagtcggg cccaggactg gtgaagcctt cggagaccct gtccctcacc 120
tgcaactgtct ctggtgcctc catcagtagt tactactgga gctggatccg gcagccccc 180
gggaaggagc tggagtggat tgggtatatc tattacagtg ggagcaccaa ctacaacccc 240
tccctcaaga gtcgagtcac catatcagta gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300
ctgaggtctg tgaccgctgc ggacacggcc gtgtattact gtgcgagaga gcgactgggg 360
atcggggact actggggcca aggaaccctg gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc 420
ccatcggtct tccccctggc gccctgctct agaagcacct ccgagagcac agccgccctg 480
ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgct 540
ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 600
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac ttcggcaccc agacctacac ctgcaacgta 660
gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagacagttg gtgagaggcc agctcaggga 720
gggaggggtg ctgctggaag ccaggctcag ccctcctgcc tggacgcacc ccggtctgtc 780
agccccagcc cagggcagca aggcaggccc catctgtctc ctcaccggga ggctctgcc 840
cgccccactc atgctcaggg agaggtctt ctggcttttt ccaccaggct ccaggcaggc 900
acaggtctgg tgccccctacc ccaggccctt cacacacagg ggcaggtgct tggctcagac 960
ctgccaaaag ccatatccgg gaggaccctg ccctgacct aagccgacct caaaggccaa 1020
actgtccact ccctcagctc ggacaccttc tctcctccca gatccgagta actcccaatc 1080
ttctctctgc agagcgcaaa tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccaggt aagccagccc 1140
aggcctcgcc ctccagctca aggcgggaca ggtgccctag agtagcctgc atccagggac 1200
aggccccagc tgggtgctga cacgtccacc tccatctctt cctcagcacc acctgtggca 1260
ggaccgtcag tcttctctct cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 1320
cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac 1380
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccacggga ggagcagttc 1440
aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcttc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc 1500
aaggagtaca agtgaagggt ctccaacaaa ggcctccag ccccatcga gaaaaccatc 1560
tccaaaacca aaggtgggac ccgcggggta tgagggccac atggacagag gccggctcgg 1620
cccacctct gccctgggag tgaccgctgt gccaacctct gtccctacag ggcagccccg 1680
agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag 1740
cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa 1800
tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg ctggactccg acggctcctt 1860
cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc 1920
atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc 1980
tccgggtaaa                                     1990

```

<210> 70
 <211> 1990
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 70

```

tttaccggga gacagggaga ggctcttctg cgtgtagtgg ttgtgcagag cctcatgcat 60
cacggagcat gagaagacgt tcccctgctg ccacctgctc ttgtccacgg tgagcttgct 120
gtagagggaag aaggagccgt cggagtccag catgggaggt gtggtcttgt agttgttctc 180
cggctgcccc ttgctctccc actccacggc gatgtcgctg gggtagaagc ctttgaccag 240
gcaggtcagg ctgacctggt tcttggtcat ctctcccggt gatgggggca ggggtgtacac 300
ctgtggttct cggggctgcc ctgtagggac agaggttggc acagcggtea ctcccagggc 360
agaggggtgg ccgagccggc ctctgtccat gtggccctca taccgccggg gtcccacctt 420
tggttttgga gatggttttc tcgatggggg ctgggaggcc tttgttgagg accttgact 480
tgtactcctt gccgttcagc cagtcctggt gcacaacggg gaggacgctg accacacgga 540
acgtgctggt gaactgctcc tcccgtggct ttgtcttggc attatgcacc tccacgccgt 600
ccacgtacca gttgaactgg acctcggggg cttcgtggct cacgtccacc accacgcacg 660

```

```

tgacctcagg ggtccgggag atcatgaggg tgtccttggg ttttgggggg aagaggaaga 720
ctgacgggtcc tgccacaggt ggtgctgagg aagagatgga ggtggacgtg tcagcaccca 780
gctggggcct gtccctggat gcaggctact ctagggcacc tgtcccgctt tgagctggag 840
ggcgaggcct gggctggctt acctgggcac ggtgggcact cgacacaaca tttgcgctct 900
gcagagagaa gattgggagt tactcggatc tgggaggaga gaaggtgtcc gagctgaggg 960
agtggacagt ttggcctttg gggtcggctt aggtcagggg cagggtcctc ccgatatgg 1020
cttttggcag gtctgagcca agcacctgcc cctgtgtgtg aagggcctgg ggtaggggca 1080
cccagcctgt gcctgcctgg agcctggtgg aaaaagccag aagaccctct ccctgagcat 1140
gagtggggcg ggcagaggcc tccgggtgag gagacagatg gggcctgcct tgctgccctg 1200
ggctggggct gcacagccgg ggtgcgtcca ggcaggaggg ctgagcctgg cttccagcag 1260
acaccctccc tccctgagct ggcctctcac caactgtctt gtccaccttg gtgttgctgg 1320
gcttgtgatc tacgttgtag gtgtaggctt gggtgccgaa gttgctggag ggcacgggtca 1380
ccacgctgct gagggagtag agtccctgag actgtaggac agctgggaag gtgtgcacgc 1440
cgctggtcag agcgccctgag ttccacgaca ccgtcaccgg ttcggggaag tagtccctga 1500
ccaggcagcc cagggcgggt gtgctctcgg aggtgcttct agagcagggc gccaggggga 1560
agaccgatg gcccctgggt gaggctgagg agacggtgac cagggttcct tggccccagt 1620
agtccccgat ccccgatcgc tctctcgcac agtaatacac ggccgtgtcc gcagcgggtca 1680
cagacctcag cttcagggag aactggttct tggacgtgtc tactgatatg gtgactcgac 1740
tcttgaggga ggggttgtag ttggtgctcc cactgtaata gatataccca atccactcca 1800
gtcccttccc tgggggctgc cggatccagc tccagtagta actactgatg gaggcaccag 1860
agacagtgca ggtgagggac agggctctccg aaggcttcac cagtcctggg cccgactcct 1920
gcagctgcac ctgggacagg acccatctgg gagctgccac taggagaagg aagaaccaca 1980
gatgcttcat                                     1990

```

<210> 71

<211> 241

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 71

```

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

```

225
Val

230

235

240

<210> 72
<211> 12
<212> 蛋白質
<213> 人類

<400> 72
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 73
<211> 115
<212> 蛋白質
<213> 人類

<400> 73
Ala Pro Pro Val Ala Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30
Val Val Val Ala Ser Pro Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
35 40 45
Asn Trp Tyr Val Ala Ser Pro Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
50 55 60
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
65 70 75 80
Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
85 90 95
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Thr Lys
115

<210> 74
<211> 107
<212> 蛋白質
<213> 人類

<400> 74
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
35 40 45
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met 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 Lys
100 105

<210> 75
 <211> 310
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

<400> 75
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 1 5 10 15
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 20 25 30
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 35 40 45
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 50 55 60
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 65 70 75 80
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 85 90 95
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 100 105 110
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 115 120 125
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 130 135 140
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 145 150 155 160
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 165 170 175
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 180 185 190
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 195 200 205
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 210 215 220
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 225 230 235 240
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 245 250 255
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 260 265 270
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 275 280 285
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 290 295 300
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 305 310

<210> 76
 <211> 552
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 76
 atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
 aagcttgaca tccagctgac ccaatctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
 gtcaccatca cttgccgggc aagtcagggc attagaaatg atttaggctg gtatcagcag 180

```

aaaccagggg aagccccctaa ggcgcctgac tatgctgcat ccagtttgca aagtgggggc 240
ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagaattca ctctcacaat cagcagcctg 300
cagcctgaag attttgcaac ttattactgt ctacagcata atacttaccc tccgacgttc 360
ggccaagggg ccaaggtgga aatcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc 420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgttagcg ttgtgtgcct gctgaataac 480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcggtgaac 540
tcccaggaga gt
552

```

<210> 77

<211> 552

<212> DNA

<213> 人類

<400> 77

```

actctcctgg gagttaccgc attggagggc gttatccacc ttccactgta ctttggcctc 60
tctgggatag aagttattca gcaggcacac aacgctagca gttccagatt tcaactgctc 120
atcagatggc gggaagatga agacagatgg tgcagccaca gttcgtttga tttccacctt 180
ggtcccttgg ccgaacgtcg gagggtaagt attatgctgt agacagtaat aagttgcaaa 240
atcttcaggc tgcaggctgc tgattgtgag agtgaattct gtcccagatc cactgccgct 300
gaaccttgat gggacccac tttgcaaaact ggatgcagca tagatcaggc gcttaggggc 360
tttccttggg ttctgctgat accagcctaa atcatttcta atgccctgac ttgcccgga 420
agtgatggtg actctgtctc ctacagatgc agacagggag gatggagatt gggtcagctg 480
gatgtcaagc ttacacctgg cacctgggaa ccagagcagc aggagcccca ggagctgagc 540
ggggaccctc at
552

```

<210> 78

<211> 184

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 78

```

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

```

<210> 79

<211> 31

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 79

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

<210> 80

<211> 2011

<212> DNA

<213> 人類

<400> 80

```

atggaattgg ggctccgctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
tgtgtagcct ctggattcac cttcagtagc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaagggggc tggagtgggt ggcagttata tcatatgatg gaagtaataa atactatgca 240
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300
caaatgaaca gcctgagagt tgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agatcacggg 360
gggaggtagc tctacgacta cggtatggac gtctggggcc aagggaaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg cgccctgctc tagaagcacc 480
tccgagagca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540
gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccagc tgtcctacag 600
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc 660
cagacctaca cctgcaacgt agatcacaaag cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt 720
ggtgagaggc cagctcaggg agggagggtg tctgctggaa gccaggctca gccctcctgc 780
ctggacgcac cccggctgtg cagccccagc ccagggcagc aaggcaggcc ccattctgtc 840
cctcaccceg aggcctctgc ccgccccact catgctcagg gagagggtct tctggctttt 900
tccaccaggc tccaggcagg cacaggctgg gtgcccctac cccaggccct tcacacacag 960
gggcagggtg ttggctcaga cctgccaaaa gccatatccg ggaggaccct gcccttgacc 1020
taagccgacc ccaaaggcca aactgtccac tccctcagct cggacacctt ctctcctccc 1080
agatccgagt aactccaat cttctctctg cagagcgcaa atgttggtgc gactgcccac 1140
cgtgccagg taagccagcc caggcctcgc cctccagctc aaggcgggac aggtgcccta 1200
gagtagcctg catccaggga caggccccag ctgggtgctg acacgtccac ctccatctct 1260
tcctcagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcttcctct tcccccaaa acccaaggac 1320
accctcatga tctcccggac ccctgagggtc acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa 1380
gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1440
aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg 1500
caccaggact ggctgaacgg caaggagtac aagtgcagg tctccaacaa aggcctccca 1560
gcccccatcg agaaaacat ctccaaaacc aaaggtggga cccgcggggt atgagggcca 1620
catggacaga ggccggctcg gccaccctc tgccctggga gtgaccgtg tgccaacctc 1680
tgtccctaca gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga 1740
gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat 1800
cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat 1860
gctggactcc gacggctcct tcttccctta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg 1920
gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 1980
gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 2011

```

<210> 81

<211> 2011

<212> DNA

<213> 人類

<400> 81

```

tttaccggga gacagggaga ggctcttctg cgtgtagtgg ttgtgcagag cctcatgcat 60
cacggagcat gagaagacgt tcccctgctg ccacctgctc ttgtccacgg tgagcttgc 120

```

```

gtagaggaag aaggagccgt cggagtcacg catgggaggt gtggtcttgt agttgttctc 180
cggctgcccc ttgctctccc actccacggc gatgtcgctg gggtagaagc ctttgaccag 240
gcaggtcagg ctgacctggt tcttggtcat ctctcccgg gatgggggca ggggtgtacac 300
ctgtggttct cggggctgcc ctgtagggac agaggttggc acagcggta ctcccagggc 360
agaggggtgg ccgagccggc ctctgtccat gtggccctca taccocgcgg gtcccacctt 420
tggttttgga gatggttttc tcgatggggg ctgggaggcc tttgttgag accttgact 480
tgtactcctt gccgttcagc cagtcctggt gcacaacggg gaggacgtg accacacgga 540
acgtgctggt gaactgctcc tcccgtggct ttgtcttggc attatgcacc tccacgccgt 600
ccacgtacca gttgaactgg acctcggggg ctctcggtg cactccacc accacgcacg 660
tgacctcagg ggtccgggag atcatgaggg tgctcttggg ttttgggggg aagaggaaga 720
ctgacgggtcc tgccacaggt ggtgctgagg aagagatgga ggtggacgtg tcagcaccca 780
gctggggcct gtccctggat gcaggctact ctagggcacc tgtcccgcct tgagctggag 840
ggcgaggcct gggctggctt acctgggcac ggtgggcaact cgacacaaca tttgcgctct 900
gcagagagaa gattgggagt tactcggatc tgggaggaga gaaggtgtcc gagctgaggg 960
agtggacagt ttggcctttg gggctggctt aggtcagggg cagggctctc ccgatatgg 1020
cttttggcag gtctgagcca agcacctgcc cctgtgtgtg aagggcctg ggtaggggca 1080
cccagcctgt gcctgcctgg agcctggtgg aaaaagccag aagaccctct cctgagcat 1140
gagtggggcg ggcagaggcc tccgggtgag gagacagatg gggcctgcct tgctgccctg 1200
ggctggggcg gcacagccgg ggtgcgtcca ggcaggagg ctgagcctgg cttccagcag 1260
acaccctccc tccctgagct ggcctctcac caactgtctt gtccacctg gtgttgctgg 1320
gcttgatgac tacgttgacg gtgtaggtct gggtgccgaa gttgctggag ggcacggtca 1380
ccacgctgct gagggagtag agtctgagg actgtaggac agctgggaag gtgtgcacgc 1440
cgctggtcag agcgctgag ttccacgaca ccgtcaccgg ttcggggaag tagtccttga 1500
ccaggcagcc cagggcggct gtgctctcgg aggtgcttct agagcagggc gccaggggga 1560
agaccgatgg gcccttggtg gaggtgagg agacggtgac cgtggtccct tggccccaga 1620
cgtccatacc gtagtcgtag acgtacctcc caccgtgatc tctcgcacag taatacacag 1680
ccgtgtcctc aactctcagg ctgttcattt gcagatacag cgtgttcttg gaattgtctc 1740
tgagatggt gaatcgggcc ttcacggagt ctgcatagta tttattactt ccatcatatg 1800
atataactgc caccactcc agccccttgc ctggagcctg gcggaccag tgcattgcat 1860
agctactgaa ggtgaatcca gaggtacac aggagagtct cagggacctc ccaggctgga 1920
ccacgcctcc cccagactcc accagctgca cctgacactg gacacctctt aaaagagcaa 1980
cgaggaanaa ccagcgagc cccaattcca t 2011

```

<210> 82

<211> 252

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 82

```

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

```

Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
				165					170					175	
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
			180					185					190		
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
		195					200					205			
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
		210				215					220				
Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	Ser	Pro	His	Lys
225					230					235					240
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Ala	Ser	Pro	Lys	Thr	Val				
				245					250						

<210> 83

<211> 752

<212> DNA

<213> 人類

<400> 83

atgagggtcc	ccgctcagct	cctggggctc	ctgctgctct	ggttcccagg	ttccagatgc	60
gacatccaga	tgacccaatc	tccatcttcc	gtgtctgcat	ctataggaga	cagagtctcc	120
atcacttgtc	gggcgagtc	gggtattagc	agctggttag	cctgggtatca	gcagaaacca	180
gggaaagccc	ctacgctcct	tatctatgct	gcatccactt	tgcaacgtgg	gggtcccatca	240
aggttcagcg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	300
gaagattttg	caacttactt	ttgtcaacag	gctaacagtt	tcccattcac	tttcggccct	360
gggaccaaag	tggatatcaa	acgaactgtg	gctgcacccat	ctgtcttcat	cttcccgcga	420
tctgatgagc	agttgaaatc	tggaaactgt	agcgttgtgt	gcctgctgaa	taacttctat	480
cccagagagg	ccaaagtaca	gtggaagggt	gataacgccc	tccaatcggg	taactcccag	540
gagagtgtca	cagagcagga	cagcaaggac	agcacctaca	gcctcagcag	caccctgacg	600
ctgagcaaag	cagactacga	gaaacacaaa	gtctacgcct	gcgaagtcac	ccatcagggc	660
ctgagctcgc	ccgtcacaaa	gagcttcaac	aggggaagtg	ggtagtcccg	gactcgagcg	720
ggcagtgttt	ctcgaagttg	tcccctgagt	gt			752

<210> 84

<211> 752

<212> DNA

<213> 人類

<400> 84

acactcaggg	gacaacttcg	agaaacactg	cccgtctcag	tccgggacta	cccacttccc	60
ctgttggaagc	tctttgtgac	gggcgagctc	aggccctgat	gggtgacttc	gcaggcgtag	120
actttgtgtt	tctcgtagtc	tgttttgctc	agcgtcaggg	tgctgctgag	gctgtaggtg	180
ctgtccttgc	tgtcctgctc	tgtgacactc	tcctgggagt	taccgcgattg	gagggcggtta	240
tccaccttcc	actgtacttt	ggcctctctg	ggatagaagt	tattcagcag	gcacacaacg	300
ctagcagttc	cagattttcaa	ctgtcatca	gatggcgagg	agatgaagac	agatgggtgca	360
gccacagttc	gtttgatatc	cactttgggtc	ccagggccga	aagtgaatgg	gaaactgtta	420
gcctgttgac	aaaagtaagt	tgcaaaatct	tcaggctgca	ggctgctgat	ggtgagagtg	480
aaatctgtcc	cagatccact	gccgtggaac	cttgatggga	ccccacgttg	caaagtggat	540
gcagcataga	taaggagcgt	aggggctttc	cctggtttct	gctgatacca	ggctaaccag	600
ctgctaatac	cctgactcgc	ccgacaagtg	atggagactc	tgtctcctat	agatgcagac	660
acggaagatg	gagattgggt	catctggatg	tcgcatctgg	aacctgggaa	ccagagcagc	720
aggagcccca	ggagctgagc	ggggaccctc	at			752

<210> 85

<211> 234

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 85
 Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Phe Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser
 20 25 30
 Ala Ser Ile Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
 35 40 45
 Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 50 55 60
 Thr Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asn
 100 105 110
 Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
 115 120 125
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 130 135 140
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 165 170 175
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 195 200 205
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 210 215 220
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230

<210> 86
 <211> 1990
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 86
 atgaagcatc tgtggttctt ccttctcctg gtggcagctc ccagatgggt cctgtcccag 60
 gtgcagctgc aggagtcggg cccaggactg gtgaagcctt cggagaccct gtccttcacc 120
 tgcactgtct ctggtgcctc catcagtaat tactactgga gctggatccg gcagccccc 180
 gggaagggac tggagtggat tgggtatgtc tcttacagtg ggagtacgta ctacaacccc 240
 tccctcaagg gtcgagtcac catgtcagta gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300
 ctgagctctg tgaccgctgc ggacacggcc gtgtattact gtgcgagaga aaaactgggg 360
 attggagact actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc 420
 ccatcggtct tccccctggc gccctgctct agaagcacct ccgagagcac agccgccttg 480
 ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgctcgtggaa ctcaggcgct 540
 ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 600
 agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac ttccggcacc agacctacac ctgcaacgta 660
 gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagacagttg gtgagaggcc agctcaggga 720
 gggagggtgt ctgctggaag ccaggctcag cctcctgccc tggacgcacc ccggctgtgc 780
 agccccagcc cagggcagca aggcaggccc catctgtctc ctcacccgga ggcctctgcc 840
 cgccccactc atgctcaggg agagggtctt ctggcttttt ccaccaggct ccaggcaggc 900
 acaggctggg tgccccctacc ccaggccctt cacacacagg ggcagggtgt tggctcagac 960
 ctgccaaaag ccatatccgg gaggaccctg cccctgacct aagccgaccc caaaggccaa 1020
 actgtccact ccctcagctc ggacaccttc tctcctccca gatccgagta actcccaatc 1080
 ttctctctgc agagcgcaaa tgttgtgtcg agtgcacacc gtgcccaggt aagccagccc 1140
 aggctcgcct ctccagctca aggcgggaca ggtgccctag agtagcctgc atccagggac 1200

```

aggccccagc tgggtgctga cacgtccacc tccatctctt cctcagcacc acctgtggca 1260
ggaccgtcag tcttctctct ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 1320
cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac 1380
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccacggga ggagcagttc 1440
aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc 1500
aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa ggccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1560
tccaaaacca aagggtgggac ccgcggggta tgagggccac atggacagag gccggctcgg 1620
cccacctct gccctgggag tgaccgtgt gccaacctct gtccctacag ggcagccccg 1680
agaaccacag gtgtacaccc tgcctccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag 1740
cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa 1800
tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg ctggactccg acggctcctt 1860
cttctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc 1920
atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc 1980
tccgggtaaa 1990

```

<210> 87

<211> 1990

<212> DNA

<213> 人類

<400> 87

```

tttaccgga gacagggaga ggctcttctg cgtgtagtgg ttgtgcagag cctcatgcat 60
cacggagcat gagaagacgt tcccctgctg ccacctgctc ttgtccacgg tgagcttgct 120
gtagaggaag aaggagccgt cggagtccag catgggaggt gtggtcttgt agttgttctc 180
cggtgccca ttgctctccc actccacggc gatgtcgtg gggtagaagc ctttgaccag 240
gcaggtcagg ctgacctggt tcttggtcat ctctcccgg gatgggggca ggggtgtacac 300
ctgtggttct cggggtgcc ctgtagggac agaggttggc acagcggta ctcccagggc 360
agaggtggg ccgagccggc ctctgtccat gtggccctca taccgcggg gtcccacctt 420
tggttttga gatggtttt tcgatggggg ctgggaggcc ttgtgtggag accttgact 480
tgtactcctt gccgttcagc cagtcctggt gcacaacggg gaggacgctg accacacgga 540
acgtgctgtt gaactgctcc tcccggtggt ttgtcttggc attatgcacc tccacgccgt 600
ccacgtacca gttgaactgg acctcggggt ctctgtggt cactgccacc accacgcacg 660
tgacctcagg ggtccgggag atcatgaggg tgccttggtg ttttgggggg aagaggaaga 720
ctgacgggtc tgccacaggt ggtgctgagg aagagatgga ggtggacgtg tcagcaccca 780
gctggggcct gtccctggat gcaggctact ctagggcacc tgtccgcct tgagctggag 840
ggcgaggcct gggctggctt acctgggcac ggtgggcact cgacacaaca tttgcgtctc 900
gcagagagaa gattgggagt tactcgatc tgggaggaga gaaggtgtcc gagctgaggg 960
agtggacagt ttggcctttg gggtcggctt aggtcagggg cagggtcctc ccgatatgg 1020
cttttggcag gtctgagcca agcacctgcc cctgtgtgtg aagggcctgg ggtaggggca 1080
cccagcctgt gcctgcctgg agcctggtgg aaaaagccag aagacctct ccctgagcat 1140
gagtggggcg ggcagaggcc tccgggtgag gagacagatg gggcctgcct tgctgccctg 1200
ggctggggct gcacagccgg ggtgcgtcca ggcaggagg ctgagcctgg cttccagcag 1260
acacctccc tccctgagct ggctctcac caactgtctt gtccaccttg gtgttgctgg 1320
gcttgtgac tacgttgacg gtgtaggctt ggggtgccga gttgctggag ggcacggta 1380
ccacgtgct gagggagtag agtcctgagg actgtaggac agctgggaag gtgtgcacgc 1440
cgctggtcag agcgcctgag ttccacgaca ccgtcaccgg ttcggggaag tagtcttga 1500
ccaggcagcc cagggcggct gtgctctcgg aggtgcttct agagcagggc gccaggggga 1560
agaccgatgg gcccttggtg gaggtgagg agacggtgac cagggttccc tggccccagt 1620
agtctccaat ccccagtttt tctctgcac agtaatacac ggccgtgtcc gcagcggta 1680
cagagctcag cttcaggggag aactggttct tggacgtgtc tactgacatg gtgactcgac 1740
ccttgaggga ggggttgtag tacgtactcc cactgtaaga gacataccca atccactcca 1800
gtcccttccc tgggggtgc cggtaccagc tccagtagta attactgatg gaggcaccag 1860
agacagtga ggtgagggac aggtctccg aaggcttcac cagtcctggg cccgactcct 1920
gcagctgcac ctgggacagg acctatctgg gagctgccac caggagaagg aagaaccaca 1980
gatgcttcat 1990

```

<210> 88

<211> 241

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 88

```

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

```

<210> 89

<211> 702

<212> DNA

<213> 人類

<400> 89

```

atgaggctcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct gggtcccagg tgccagggtgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaaa aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt atccgtgcag ttttgccag 360
gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgt agcgttggtg gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 702

```

<210> 90

<211> 702

<212> DNA

<213> 人類

<400> 90

```

acactctccc ctgttgaagc tctttgtgac gggcgagctc aggcctgat ggggtgacttc 60
gcaggcgtag actttgtgtt tctcgtagtc tgctttgctc agcgtcaggg tgctgctgag 120
gctgtaggtg ctgtccttgc tgtcctgctc tgtgacactc tcctgggagt tacccgattg 180
gagggcggtta tccaccttcc actgtacttt ggcctctctg ggatagaagt tattcagcag 240
gcacacaacg ctagcagttc cagatttcaa ctgctcatca gatggcgga agatgaagac 300
agatggtgca gccacagttc gtttgatctc cagcttggtc ccctggccaa aactgcacgg 360
ataactatta tgctgtagac agtaataagt tgcaaaatct tcaggctgca ggctgctgat 420
tgtgagagtg aattctgtcc cagatccact gccgctgaac cttgatggga cccactttg 480
caaactggat gcagcataga tcaggcgctt aggggctttc cctggtttct gctgatacca 540
gcctaaatca tttttaatgc cctgacttgc ccggcaagt atggtgactc tgtctcctac 600
agatgcagac agggaggatg gagactgggt catctggatg tcacacctgg cacctgggaa 660
ccagagcagc aggaagccca ggagctgagc ggggagcctc at 702

```

<210> 91

<211> 234

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 91

```

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

```

<210> 92

<211> 1996

<212> DNA

<213> 人類

<400> 92

atgaaacatc	tgtggttctt	cctcctgctg	gtggcagctc	ccagatgggt	cctgtcccag	60
gtgcagctgc	aggagtcggg	cccaggactg	gtgaagcctt	cacagaccct	gtccctcacc	120
tgcactgtct	ctggtgcctc	catcagcagt	ggtgcttact	actggagttg	gatccgccag	180
cacccaggga	agggcctgga	gtggattggg	tacatctata	agagtgagac	ctcctactac	240
aaccctgccc	tcaagagtcg	acttacccta	tcagtagaca	cgtctaagaa	ccagttctcc	300
ctgaacctga	tctctgtgac	tgccgcggac	acggccgtgt	attattgtgc	gagagataaa	360
ctggggatcg	cggactactg	gggccaggga	accctgggtca	ccgtctcctc	agcctccacc	420
aagggcccat	cggctcttccc	cctgggcggc	tgtcttagaa	gcacctccga	gagcacagcc	480
gccctgggct	gcctgggtcaa	ggactacttc	cccgaaccgg	tgacgggtgc	gtggaactca	540
ggcgctctga	ccagcggcgt	gcacaccttc	ccagctgtcc	tacagtcttc	aggactctac	600
tccctcagca	gcgtgggtgac	cgtgccctcc	agcaacttcg	gcacccagac	ctacacctgc	660
aacgtagatc	acaagcccag	caacaccaag	gtggacaaga	cagttgggtga	gaggccagct	720
cagggaggga	gggtgtctgc	tgggaagccag	gtcagccct	cctgcctgga	cgcaccccg	780
ctgtgcagcc	ccagcccagg	gcagcaaggc	aggcccccac	tgtctcctca	cccggaggcc	840
tctgcccgc	ccactcatgc	tcagggagag	ggtcttcttg	cttttccac	caggctccag	900
gcaggcacag	gctgggtgcc	cctaccccag	gcccttcaca	cacaggggga	ggtgcttagc	960
tcagacctgc	caaaagccat	atccgggagg	accctgcccc	tgacctaaag	cgaccccaaa	1020
ggccaaactg	tccactccct	cagctcggac	accctctctc	ctcccagatc	cagagtaactc	1080
ccaatcttct	ctctgcagag	cgcaaatgtt	gtgtcgagt	cccaccgtgc	ccaggtaagc	1140
cagcccaggc	ctcgccctcc	agctcaaggc	gggacagggt	ccctagagta	gcctgcatcc	1200
agggacaggc	cccagctggg	tgctgacacg	tccacctcca	tctcttctc	agcaccacct	1260
gtggcaggac	cgtcagtctt	cctcttcccc	ccaaaaccca	aggacaccct	catgatctcc	1320
cggacccctg	aggtcacgtg	cgtgggtggt	gacgtgagcc	acgaagaccc	cagaggtccag	1380
ttcaactggt	acgtggacgg	cgtggagggt	cataatgccg	agacaaagcc	acgggaggag	1440
cagttcaaca	gcacgttccg	tgtggtcagc	gtcctcaccg	ttgtgcacca	ggactggctg	1500
aacggcaagg	agtacaagt	caaggtctcc	aacaaaggcc	tcccagcccc	catcgagaaa	1560
accatctcca	aaaccaaagg	tgggacccgc	ggggtatgag	ggccacatgg	acagaggccg	1620
gctcggccca	ccctctgccc	tgggagt	gcgtgtgcca	acctctgtcc	ctacagggca	1680
gccccgagaa	ccacaggtgt	acaccctgcc	cccatcccgg	gaggagatga	ccaagaacca	1740
ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaggctt	ctaccccagc	gacatcgccg	tggagtggga	1800
gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacacct	cccattgctg	actccgacgg	1860
ctccttcttc	ctctacagca	agctcaccgt	ggacaagagc	aggtggcagc	aggggaacgt	1920
cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggctct	gcacaaccac	tacacgcaga	agagcctctc	1980
cctgtctccg	ggtaaa					1996

<210> 93

<211> 1996

<212> DNA

<213> 人類

<400> 93

tttaccgcga	gacagggaga	ggctcttctg	cgtgtagtgg	ttgtgcagag	cctcatgcat	60
cacggagcat	gagaagacgt	tcccctgctg	ccacctgctc	ttgtccacgg	tgagcttgct	120
gtagaggaag	aaggagccgt	cggagtcacg	catgggaggt	gtggtcttgt	agttgttctc	180
cggctgcccc	ttgtctctcc	actccacggc	gatgtcgctg	gggtagaagc	ctttgaccag	240
gcaggtcagg	ctgacctggt	tcttgggtcat	ctcctcccgg	gatgggggca	gggtgtacac	300
ctgtggttct	cggggctgcc	ctgtagggac	agaggttggc	acagcgggtca	ctcccagggc	360
agaggggtgg	ccgagccggc	ctctgtccat	gtggccctca	taccccgccg	gtcccacctt	420
tggtttttga	gatggttttc	tcgatggggg	ctgggaggcc	tttgttggag	accttgcact	480
tgtactcctt	gccgttcagc	cagtcctggt	gcacaacggg	gaggacgctg	accacacgga	540
acgtgctggt	gaactgtctc	tcccgtgggt	ttgtcttggc	attatgcacc	tccacgccgt	600
ccacgtacca	gttgaactgg	acctcggggt	cttcgtgggt	cacgtccacc	accacgcacg	660
tgacctcagg	ggtccgggag	atcatgaggg	tgtccttggg	ttttgggggg	aagaggaaga	720
ctgacggtcc	tgccacaggt	ggtgctgagg	aagagatgga	ggtggacgtg	tcagcaccca	780
gctggggcct	gtccctggat	gcaggctact	ctagggcacc	tgtcccgcct	tgagctggag	840
ggcgaggcct	gggctggctt	acctgggcac	ggtgggcact	cgacacaaca	tttgcgtctc	900
gcagagagaa	gattgggagt	tactcggtac	tgggaggaga	gaaggtgtcc	gagctgaggg	960
agtggacagt	ttggcctttg	gggtcggcct	aggtcagggg	cagggtcctc	ccggatatgg	1020

```

cttttggcag gtctgagcca agcacctgcc cctgtgtgtg aagggcctgg ggtaggggca 1080
cccagcctgt gcctgcctgg agcctgggtg aaaaagccag aagaccctct ccctgagcat 1140
gagtggggcg ggcagaggcc tccgggtgag gagacagatg gggcctgcct tgctgccctg 1200
ggctggggct gcacagccgg ggtgcgtcca ggcaggaggg ctgagcctgg cttccagcag 1260
acaccctccc tccctgagct ggctctcac caactgtctt gtccaccttg gtgttgctgg 1320
gcttgtgatc tacgttgtag gtgtaggtct gggtgccgaa gttgctggag ggcacggtca 1380
ccacgctgct gagggagtag agtcctgagg actgtaggac agctgggaag gtgtgcacgc 1440
cgctggtcag agcgcctgag ttccacgaca ccgtcaccgg ttcggggaag tagtccttga 1500
ccaggcagcc cagggcggct gtgctctcgg aggtgcttct agagcagggc gccaggggga 1560
agaccgatgg gcccttggtg gaggtgagg agacgggtgac caggggttccc tggccccagt 1620
agtccgcgat ccccagttta tctctcgac aataatacac ggccgtgtcc gcggcagtca 1680
cagagatcag gttcagggag aactggttct tagacgtgtc tactgatagg gtaagtgcac 1740
tcttgaggga cgggttgtag taggaggtct cactcttata gatgtacca atccactcca 1800
ggcccttccc tgggtgctgg cggatccaac tccagtagta agcaccactg ctgatggagg 1860
caccagagac agtgcaggtg agggacaggg tctgtgaagg cttcaccagt cctgggcccg 1920
actcctgcag ctgcacctgg gacaggacc atctgggagc tgccaccagc aggaggaaga 1980
accacagatg tttcat 1996

```

<210> 94

<211> 243

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 94

```

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

```

<210> 95

<211> 702
<212> DNA
<213> 人類

<400> 95

```
atgaggggtcc ccgctcagct cctgggggtc ctgctgctct ggttcccagg cgccaggtgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggtgc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagct accctcccac tttcggcgga 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcga 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgt agcggtgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600
ctgagcaaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 702
```

<210> 96
<211> 702
<212> DNA
<213> 人類

<400> 96

```
acactctccc ctgttgaagc tctttgtgac gggcgagctc aggcctgat gggtgacttc 60
gcagggcgtag actttgtgtt tctcgtagtc tgctttgctc agcgtcaggg tgctgctgag 120
gctgtaggtg ctgtccttgc tgtcctgctc tgtgacactc tcctgggagt tacccgattg 180
gagggcggtta tccaccttcc actgtacttt ggcctctctg ggatagaagt tattcagcag 240
gcacacaacg ctagcagttc cagatttcaa ctgctcatca gatggcgagg agatgaagac 300
agatgggtgca gccacagttc gtttgatttc caccttggtc cctccgccga aagtgggagg 360
gtagctatta tgctgtagac agtaataagt tgcaaaatct tcaggctgca ggctgctgat 420
tgtgagagtg aattctgtcc cagatccact gccgctgaac cttgatggga cccactttg 480
caaattggat gcagcataga tcaggcgctt aggggcttct cctggtttct gctgatacca 540
gcctaaatca tttctaattg cctgacttgc ccggcaagtg atggtgactc tgtctcctac 600
agatgcagac agggaggatg gagactgggt catctggatg tcacacctgg cgcctgggaa 660
ccagagcagc agggagccca ggagctgagc ggggaccctc at 702
```

<210> 97
<211> 234
<212> 蛋白質
<213> 人類

<400> 97

```
Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Phe Pro
1 5 10 15
Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
35 40 45
Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
50 55 60
Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn
100 105 110
Ser Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115 120 125
```

Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln
130						135					140				
Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
145					150					155					160
Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser
				165					170					175	
Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
			180					185					190		
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys
		195					200					205			
His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro
	210					215					220				
Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
225					230										

<210> 98
 <211> 1990
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 98

atgaaacacc	tgtggttctt	ccttctctctg	gtggcagctc	ccagatgggt	cctgtcccag	60
gtgcagctgc	aggagtcggg	cccaggactg	gtgaagcctt	cggagaccct	gtccctcacc	120
tgcactgtct	ctggtgtctc	catcagtaat	tactactgga	gctggatccg	gcagtcccca	180
gggaaggggac	tggagtggat	tggatatatc	tattacagtg	ggagtcccta	ttacaacccc	240
tccctcaaga	gtcagatcac	tatatctgca	gacacgtcca	agaaccaatt	ctccctgaag	300
ctgagctctg	tgaccgctgc	ggacacggcc	atttattact	gtgcgagaga	aaaactgggg	360
attggagact	actggggcca	gggaaccctg	gtcaccgtct	cctcagcctc	caccaagggc	420
ccatcgtctt	tccccctggc	gccctgtctt	agaagcacct	ccgagagcac	agccgccctg	480
ggctgcctgg	tcaaggacta	cttccccgaa	ccggtgacgg	tgtcgtggaa	ctcaggcgct	540
ctgaccagcg	gcgtgcacac	cttcccagct	gtcctacagt	cctcaggact	ctactccctc	600
agcagcgtgg	tgaccgtgcc	ctccagcaac	tccggcacc	agacctacac	ctgcaacgta	660
gatcacaaag	ccagcaacac	caaggtggac	aagacagttg	gtgagaggcc	agctcaggga	720
gggaggggtgt	ctgctggaag	ccaggctcag	ccctcctgcc	tggacgcacc	ccggctgtgc	780
agccccagcc	cagggcagca	aggcaggccc	catctgtctc	ctcacccgga	ggcctctgcc	840
cgccccactc	atgctcaggg	agagggtctt	ctggcttttt	ccaccaggct	ccaggcaggc	900
acaggctggg	tgccccctacc	ccaggccctt	cacacacagg	ggcaggtgct	tggctcagac	960
ctgccaaaag	ccatatccgg	gaggaccctg	ccctgacctt	aagccgaccc	caaaggccaa	1020
actgtccact	ccctcagctc	ggacaccttc	tctcctccca	gatccgagta	actcccaatc	1080
ttctctctgc	agagcgcaaa	tgttggtgctg	agtgccacc	gtgccaggt	aagccagccc	1140
aggcctcgcc	ctccagctca	aggcgggaca	ggtgccttag	agtagcctgc	atccagggac	1200
aggccccagc	tgggtgctga	cacgtccacc	tccatctctt	cctcagcacc	acctgtggca	1260
ggaccgtcag	tcttctctct	ccccccaaaa	cccaaggaca	ccctcatgat	ctcccgagcc	1320
cctgaggtca	cgtgcgtggt	ggtggacgtg	agccacgaag	accccgaggt	ccagttcaac	1380
tggtagctgg	acggcgtgga	ggtgcataat	gccaaagaca	agccacggga	ggagcagttc	1440
aacagcacgt	tccgtgtggt	cagcgtctct	accgttgtgc	accaggactg	gctgaacggc	1500
aaggagtaca	agtgcaaggt	ctccaacaaa	ggcctcccag	cccccatcga	gaaaaccatc	1560
tccaaaacca	aaggtgggac	ccgcggggta	tgaggggccac	atggacagag	gccggctcgg	1620
cccaccctct	gccctgggag	tgaccgtgtg	gccaacctct	gtccctacag	ggcagccccg	1680
agaaccacag	gtgtacaccc	tgcccccttc	ccggyaggag	atgaccaaga	accaggctcag	1740
cctgacctgc	ctgggtcaaa	gcttctaccc	cagcgacatc	gccgtggagt	gggagagcaa	1800
tgggcagccg	gagaacaact	acaagaccac	acctcccatg	ctggactccg	acggctcctt	1860
cttctcttac	agcaagctca	ccgtggacaa	gagcaggtgg	cagcagggga	acgtcttctc	1920
atgctccgtg	atgcatgagg	ctctgcacaa	ccactacacg	cagaagagcc	tctccctgtc	1980
tccgggtaaa						1990

<210> 99
 <211> 1990

<212> DNA

<213> 人類

<400> 99

```

tttaccgga gacagggaga ggctcttctg cgtgtagtgg ttgtgcagag cctcatgcat 60
cacggagcat gagaagacgt tcccctgctg ccacctgctc ttgtccacgg tgagcttgct 120
gtagaggaag aaggagccgt cggagtccag catgggaggt gtggtcttgt agttgttctc 180
cggtgcca ttgctctccc actccacggc gatgtcgctg gggtagaagc ctttgaccag 240
gcaggtcagg ctgacctggt tcttggtcat ctctcccgg gatgggggca ggggtgtacac 300
ctgtggttct cggggctgcc ctgtagggac agagggtggc acagcggta ctcccagggc 360
agagggtggg ccgagccggc ctctgtccat gtggccctca taccgcggg gtcccacctt 420
tggttttgga gatggttttc tcgatggggg ctgggaggcc tttgttgag accttgact 480
tgtactcctt gccgttcagc cagtccctgg gcacaacggt gaggacgctg accacacgga 540
acgtgctggt gaactgctcc tcccgtggct ttgtcttggc attatgcacc tccacgccgt 600
ccacgtacca gttgaactgg acctcggggt cctcgtggct cactccacc accacgcacg 660
tgacctcagg ggtccgggag atcatgaggg tgtccttggg ttttgggggg aagaggaaga 720
ctgacgggtcc tgccacaggt ggtgctgagg aagagatgga ggtggacgtg tcagcaccca 780
gctggggcct gtccctggat gcaggctact ctagggcacc tgtccgcct tgagctggag 840
ggcgaggcct gggctggctt acctgggcac ggtgggcact cgacacaaca tttgcgctct 900
gcagagagaa gattgggagt tactcgatc tgggaggaga gaaggtgtcc gagctgaggg 960
agtggacagt ttggcctttg gggctggctt aggtcagggg cagggtctc cggatatgg 1020
cttttgagc gtctgagcca agcacctgcc cctgtgtgtg aagggcctgg ggtaggggca 1080
cccagcctgt gcctgcctgg agcctggtgg aaaaagccag aagaccctct ccctgagcat 1140
gagtggggcg ggcagaggcc tccgggtgag gagacagatg gggcctgcct tgctgccctg 1200
ggctggggct gcacagccgg ggtgcgtcca ggcaggaggg ctgagcctgg cttccagcag 1260
acaccctccc tccctgagct ggcctctcac caactgtctt gtccaccttg gtgttgctgg 1320
gcttgatgc tacgttgag gtgtaggtct gggtgccgaa gttgctggag ggcacggtca 1380
ccacgctgct gagggagtag agtcctgagg actgtaggac agctgggaag gtgtgcacgc 1440
cgctggtcag agcgcctgag ttccacgaca ccgtcaccgg ttcggggaag tagtccttga 1500
ccaggcagcc cagggcggct gtgctctcgg aggtgcttct agagcagggc gccaggggga 1560
agaccgatgg gcccttggtg gaggctgagg agacggtgac cagggttccc tggccccagt 1620
agtctccaat cccagtttt tctctcgac agtaataaat ggccgtgtcc gcagcgtca 1680
cagactcag cttcaggga aattggttct tggacgtgac tgcagatata gtgactcgac 1740
tcttgaggga ggggttgtaa tagggactcc cactgtaata gatatatcca atccactcca 1800
gtcccttccc tgggactgc cggatccagc tccagtagta attactgatg gagacaccag 1860
agacagtgc ggtgaggac aggtctccg aaggcttcac cagtcctggg cccgactcct 1920
gcagctgcac ctgggacagg acccatctgg gagctgccac caggagaagg aagaaccaca 1980
ggtgtttcat                                     1990

```

<210> 100

<211> 239

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 100

```

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

```

```

Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Lys Leu Gly Ile Gly Asp Tyr Trp Gly
      115                      120                      125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
      130                      135                      140
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
      145                      150                      155                      160
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
      165                      170                      175
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
      180                      185                      190
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
      195                      200                      205
Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Ala Ser
      210                      215                      220
Pro His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Ala Ser Pro Lys Thr Val
      225                      230                      235

```

<210> 101
 <211> 702
 <212> DNA
 <213> 人類

```

<400> 101
atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct gggtcccagg tgccagggtgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctcccac tttcggccct 360
gggaccaagg tggatatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcc 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgct agcgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600
ctgagcaaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 702

```

<210> 102
 <211> 702
 <212> DNA
 <213> 人類

```

<400> 102
acactctccc ctggttgaagc tctttgtgac gggcgagctc aggcctgat gggtgacttc 60
gcaggcgtag actttgtgtt tctcgtagtc tgctttgctc agcgtcaggg tgctgctgag 120
gctgtaggtg ctgtccttgc tgtcctgctc tgtgacactc tcctgggagt taccgattg 180
gagggcgtta tccaccttcc actgtacttt ggctctctg ggatagaagt tattcagcag 240
gcacacaacg ctagcagttc cagatttcaa ctgctcatca gatggcggga agatgaagac 300
agatggtgca gccacagttc gtttgatata caccttggtc ccagggccga aagtgggagg 360
gtaactatta tgctgtagac agtaataagt tgcaaaatct tcaggctgca ggctgctgat 420
tgtgagagtg aattctgtcc cagatccact gccgctgaac cttgatggga ccccatttg 480
caaactggat gcagcataga tcaggcgctt aggggctttc cctggtttct gctgatacca 540
gcctaaatca tttctaatagc cctgacttgc ccggcaagtg atggtgactc tgtctccgac 600
agatgcagac agggaggatg gagactgggt catctggatg tcacacctgg cacctgggaa 660
ccagagcagc aggagcccca ggagctgagc ggggaccctc at 702

```

<210> 103
 <211> 234
 <212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 103

```

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

```

<210> 104

<211> 1990

<212> DNA

<213> 人類

<400> 104

```

atgaaacatc tgtggttctt ccttctcctg gtggcagctc ccagatgggt cctgtcccag 60
gtgcagctgc aggagtcggg cccaggactg gtgaagcctt cggagaccct gtccctcacc 120
tgcaactgtc ctggtggctc catcagtcgt tactactgga gctggatccg gcagccccc 180
gggaagggac tggagtggat tgggtatgtc tcttacagtg ggagcaccta ctacaacccc 240
tccctcaaga gtcgagtcac catatcagta gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300
ctgagctctg tgaccgctgc ggacacggcc gtgtattact gtgcgagaga taaactgggg 360
attggagact actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc 420
ccatcgggtc tccccctggc gccctgctct agaagcacct ccgagagcac agccgccttg 480
ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgct 540
ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 600
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac ttcggcaccc agacctacac ctgcaacgta 660
gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagacagttg gtgagaggcc agctcaggga 720
gggaggggtg ctgctggaag ccaggctcag ccctcctgcc tggacgcacc ccggctgtgc 780
agccccagcc cagggcagca aggcaggccc catctgtctc ctcacccgga ggcctctgcc 840
cgccccactc atgctcaggg agagggctct ctggcttttt ccaccaggct ccaggcaggc 900
acaggctggg tgccctacc ccaggccctt cacacacagg ggcaggtgct tggctcagac 960
ctgccaaaag ccatatccgg gaggaccctg cccctgacct aagccgaccc caaaggccaa 1020
actgtccact ccctcagctc ggacaccttc tctcctccca gatccgagta actcccaatc 1080

```

```

ttctctctgc agagcgcaaa tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccaggt aagccagccc 1140
aggcctcgcc ctccagctca aggcgggaca ggtgccctag agtagcctgc atccagggac 1200
aggccccagc tgggtgctga cacgtccacc tccatctctt cctcagcacc acctgtggca 1260
ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc 1320
cctgaggtca cgtgctgtgt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac 1380
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccacggga ggagcagttc 1440
aacagcacgt tccgtgtgtt cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc 1500
aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa ggcctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1560
tccaaaacca aaggtgggac ccgcggggtg tgagggccac atggacagag gccggctcgg 1620
cccaccctct gccctgggag tgaccgtgtg gccaacctct gtccctacag ggcagccccg 1680
agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag 1740
cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa 1800
tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg ctggactccg acggctcctt 1860
cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc 1920
atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg cagaagagcc tctccctgtc 1980
tccgggtaaa 1990

```

<210> 105
 <211> 1990
 <212> DNA
 <213> 人類

```

<400> 105
tttaccgga gacagggaga ggctcttctg cgtgtagtgg ttgtgcagag cctcatgcat 60
cacggagcat gagaagacgt tcccctgctg ccacctgctc ttgtccacgg tgagcttgct 120
gtagaggaag aaggagccgt cggagtccag catgggaggd gtggtcttgt agttgttctc 180
cggctgcca ttgctctccc actccacggc gatgtcgctg gggtagaagc ctttgaccag 240
gcaggtcagg ctgacctggt tcttggtcat ctctcccgg gatgggggca ggggtgtacac 300
ctgtggttct cggggctgcc ctgtagggac agaggttggc acagcggta ctcccagggc 360
agaggttggg ccgagccggc ctctgtccat gtggccctca taccgcggg gtcccacctt 420
tggttttggg gatggttttc tcgatggggg ctgggaggcc tttgttggag accttgact 480
tgtactcctt gccgttcagc cagtcctggt gcacaacggt gaggacgtg accacacgga 540
acgtgctgtt gaactgctcc tcccgtggct ttgtcttggc attatgcacc tccacgccgt 600
ccacgtacca gttgaactgg acctcggggc ctctgtggct cacgtccacc accacgcacg 660
tgacctcagg ggtccgggag atcatgagg tgctcttggg ttttgggggg aagaggaaga 720
ctgacgggtc tgccacaggt ggtgctgagg aagagatgga ggtggacgtg tcagcagcca 780
gctggggcct gtccctggat gcaggctact ctagggcacc tgtcccgcct tgagctggag 840
ggcgagccct gggctggctt acctgggcac ggtgggcact cgacacaaca tttgcgtct 900
gcagagagaa gattgggagt tactcggatc tgggaggaga gaaggtgtcc gagctgaggg 960
agtggacagt ttggcctttg gggtcggctt aggtcagggg cagggtcctc ccgatatgg 1020
cttttggcag gtctgagcca agcacctgcc cctgtgtgtg aagggcctgg ggtaggggca 1080
cccagcctgt gcctgcctgg agcctggtgg aaaaagccag aagaccctct ccctgagcat 1140
gagtggggcg ggcagaggcc tccgggtgag gagacagatg gggcctgcct tgctgccctg 1200
ggctggggct gcacagccgg ggtgcgtcca ggcaggaggg ctgagcctgg ctccagcag 1260
acaccctccc tccctgagct ggcctctcac caactgtctt gtccaccttg gtgttgctgg 1320
gcttgtgatc tacgttgca ggtgaggtct ggggtgccga gttgctggag ggcacggtca 1380
ccacgctgct gagggagtag agtcctgagg actgtaggac agctgggaag gtgtgcacgc 1440
cgctggtcag agcgctgag ttccacgaca ccgtcaccgg ttcggggaag tagtcttga 1500
ccaggcagcc cagggcggct gtgctctcgg aggtgcttct agagcagggc gccaggggga 1560
agaccgatgg gcccttggtg gaggtgagg agacggtgac cagggttccc tggccccagt 1620
agtctccaat cccagttta tctctcgac agtaatacac ggccgtgtcc gcagcggta 1680
cagagctcag cttcagggag aactggttct tggacgtgtc tactgatatg gtgactcgac 1740
tcttgaggga ggggttgtag taggtgctcc cactgtaaga gacataccca atccatcca 1800
gtcccttccc tgggggctgc cggatccagc tccagtagta acgactgatg gagccaccag 1860
agacagtga ggtgagggac agggctctcg aaggcttcac cagtcctggg cccgactcct 1920
gcagctgcac ctgggacagg acccatctgg gagctgccac caggagaagg aagaaccaca 1980
gatgtttcat 1990

```

<210> 106

<211> 241

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 106

```

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

```

<210> 107

<211> 702

<212> DNA

<213> 人類

<400> 107

```

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccagggtgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaaccg 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtgcag ttttggccag 360
gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcga 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgct agcgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540
cagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600
ctgagcmaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 702

```

<211> 702
<212> DNA
<213> 人類

<400> 108
acactctccc ctgttgaagc tctttgtgac gggcgagctc aggcctgat ggggtgacttc 60
gcaggcgtag actttgtgtt tctcgtagtc tgctttgctc agcgtcaggg tgctgctgag 120
gctgtaggtg ctgtccttgc tgtcctgctc tgtgacactc tcctgggagt tacccgattg 180
gagggcggtta tccaccttcc actgtacttt ggcctctctg ggatagaagt tattcagcag 240
gcacacaacg ctagcagttc cagatttcaa ctgctcatca gatggcgga agatgaagac 300
agatggtgca gccacagttc gtttgatctc cagcttggtc ccctggccaa aactgcacgg 360
gtaactatta tgctgtagac agtaataagt tgcaaaatct tcaggctgca ggctgctgat 420
tgtgagagtg aattctgtcc cagatccact gccgctgaac cttgatggga cccactttg 480
caaactggat gcagcataga tcaggcgctt aggggctttc cccggtttct gctgatacca 540
gcctaaatca tttctaatagc cctgacttgc ccggcaagtg atggtgactc tgtctcctac 600
agatgcagac agggaggatg gagactgggt catctggatg tcacacctgg cacctgggaa 660
ccagagcagc aggagcccca ggagctgagc agggagcctc at 702

<210> 109
<211> 234
<212> 蛋白質
<213> 人類

<400> 109
Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Phe Pro
1 5 10 15
Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
35 40 45
Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
50 55 60
Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn
100 105 110
Ser Tyr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
115 120 125
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 110
<211> 1996
<212> DNA

<213> 人類

<400> 110

atgaagc	atc	tgtggtt	cctcctg	gtggcag	ccagatg	cctgtccc	60
gtgcagc	aggagtc	cccaggac	gtgaagc	tacagacc	gtccctc	120	
tgcactg	ctggtgg	catcagc	ggtgttt	actggag	gatccgc	180	
cacccagg	agggcct	gtggatt	tacatct	acagtaa	ctcctatt	240	
aatccgt	tcaagag	acttacc	tcagtag	cgtcta	ccagttct	300	
ctgaac	tctctgt	tgccgcg	acggccg	attactg	gagagata	360	
ttggggat	cggactac	gggccagg	accctgg	ccgtctc	agcctcc	420	
aagggcc	cggctct	cctggcg	tgctcta	gcacctc	gagcacag	480	
gccctgg	gcctggt	ggactact	cccgaac	tgacggt	gtggaact	540	
ggcgctc	ccagcgg	gcacacct	ccagctg	tacagt	aggactct	600	
tccctcag	gcgtggt	cgtgccct	agcaact	gcacccag	ctacacct	660	
aacgtag	acaagcc	caacacca	gtggaca	cagttgg	gaggccag	720	
cagggagg	gggtgtc	tggaagc	gtcagcc	cctgcct	cgcacccc	780	
ctgtgcag	ccagccc	gcagcaag	aggcccc	tgtctct	cccggagg	840	
tctgccc	ccactcat	tcagggag	ggtcttc	cttttcc	caggctcc	900	
gcaggcac	gctgggt	cctacccc	gcccttc	cacagggg	ggtgcttg	960	
tcagacct	caaaagc	atccggg	accctgc	tgacctaa	cgaccccaa	1020	
ggccaaact	tccactc	cagctcg	accttct	ctcccag	cgagtaact	1080	
ccaatctt	ctctgcag	cgaaaat	gtgtcgag	cccaccgt	ccaggtaac	1140	
cagcccagg	ctcgccct	agctcaag	gggacagg	ccctagag	gcctgcat	1200	
agggacagg	cccagctg	tgctgac	tccacct	tctcttc	agcaccac	1260	
gtggcagg	cgtcagtc	cctcttc	ccaaaacc	aggacacc	catgatct	1320	
cggacccct	aggtcac	cgtggtg	gacgtga	acgaagac	cgaggtcc	1380	
ttcaactg	acgtggag	cgtggagg	cataatg	agacaaag	acgggagg	1440	
cagttca	gcacgtt	tgtggtc	gtcctca	ttgtgcac	ggactgg	1500	
aacggca	agtaca	caaggtc	aacaaag	tcccagcc	catcgaga	1560	
accatct	aaaccaa	tgggacc	ggggtat	ggccacat	acagagg	1620	
gctcggc	ccctctg	tgggagt	cgctgtg	acctctg	ctacagg	1680	
gccccga	ccacaggt	acaccct	cccatcc	gaggagat	ccaagaac	1740	
ggtcagc	acctgc	tcaaagg	ctacccc	gacatcg	tgagtg	1800	
gagcaat	cagccgg	acaacta	gaccacac	cccatg	actccg	1860	
ctccttc	ctctacag	agctcac	ggacaaga	aggtggc	agggga	1920	
cttctcat	tccgtgat	atgaggct	gcacaacc	tacacgc	agagcct	1980	
cctgtct	cggtaa					1996	

<210> 111

<211> 1996

<212> DNA

<213> 人類

<400> 111

tttacc	ggga	gacagg	gaga	ggctctt	cgtgtag	ttgtgcag	cctcatg	60
cacggag	cat	gagaag	acgt	tcccctg	ccacctg	ttgtccac	tgagctt	120
gtagag	gaag	aaggag	ccgt	cggagt	ccag	catggg	aggt	180
cggtgc	cca	ttgctc	tccc	actccac	ggc	gatgtc	gctg	240
gcagg	tcag	ctgac	ctggt	tcttggt	cat	ctcctcc	ggg	300
ctgtg	gttct	cgggg	ctg	ctgtag	ggac	agaggt	tg	360
agaggg	tggg	ccgag	ccggc	ctctgt	ccat	gtggcc	ctca	420
tggttt	tggga	gatgg	ttt	tcgat	gggg	ctggg	aggcc	480
tgtact	cctt	gccgt	tcagc	cagtc	cctggt	gcaca	acggt	540
acgtg	ctggt	gaact	gctcc	tcccg	tgggt	ttgtc	ttggc	600
ccacgt	acca	gttga	actgg	acctc	gggt	cttcg	tgggt	660
tgacct	cagg	ggtcc	gggag	atcat	gagg	tgctc	ttggg	720
ctgac	ggtcc	tgccac	aggt	ggtg	ctgag	aagag	atgga	780
gctggg	gcct	gtccct	ggat	gcagg	ctact	ctagg	gcacc	840
ggcgag	gcct	gggtc	ggctt	acctg	gggcac	ggtgg	gcact	900

```

gcagagagaa gattgggagt tactcggatc tgggaggaga gaaggtgtcc gagctgaggg 960
agtggacagt ttggcctttg gggtcggctt aggtcagggg cagggtcctc ccggatatgg 1020
cttttggcag gtctgagcca agcacctgcc cctgtgtgtg aagggcctgg ggtaggggca 1080
cccagcctgt gcctgcctgg agcctggtgg aaaaagccag aagaccctct ccctgagcat 1140
gagtggggcg ggcagaggcc tccgggtgag gagacagatg gggcctgcct tgctgccctg 1200
ggctggggct gcacagccgg ggtgcgtcca ggcaggaggg ctgagcctgg cttccagcag 1260
acacctccc tccctgagct ggcctctcac caactgtctt gtccacctg gtgttgctgg 1320
gcttgtgata tacgttgca gtaggtct gggtgccgaa gttgctggag ggcacggtca 1380
ccacgctgct gaggagtag agtcctgagg actgtaggac agctgggaag gtgtgcacgc 1440
cgctggtcag agcgctgag ttccacgaca ccgtcaccgg ttcggggaag tagtccttga 1500
ccaggcagcc cagggcggt gtgctctcgg aggtgcttct agagcagggc gccaggggga 1560
agaccgatgg gcccttggtg gaggtgagg agacggtgac caggggtccc tggccccagt 1620
agtccgcgat ccccaattta tctctgcac agtaatacac ggccgtgtcc gcggcagtca 1680
cagagatcag gttcagggag aactggttct tagacgtgtc tactgatagg gtaagtcgac 1740
tcttgaggga cggattataa taggaggtct tactgttata gatgtacca atccactcca 1800
ggcccttccc tgggtgctgg cggatccagc tccagtagta aacaccactg ctgatggagc 1860
caccagagac agtgcaggtg agggacaggg tctgtaaagg cttcaccagt cctggggccc 1920
actcctgcag ctgcacctgg gacaggaccc atctgggagc tgccaccagc aggaggaaga 1980
accacagatg cttcat 1996

```

<210> 112

<211> 235

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 112

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

<210> 113

<211> 702

<212> DNA

<213> 人類

<400> 113

```

atgagggtcc ctgctcagct cctgggggtc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc ggacaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagct accctccac tttcggcgga 360
gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tgggaactgt agcgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 702

```

<210> 114

<211> 702

<212> DNA

<213> 人類

<400> 114

```

acactctccc ctgttgaaagc tctttgtgac gggcgagctc aggccctgat gggtgacttc 60
gcaggcgtag actttgtgtt tctcgtagtc tgctttgctc agcgtcaggg tgctgctgag 120
gctgtaggtg ctgtccttgc tgtcctgctc tgtgacactc tcctgggagt taccgattg 180
gagggcggtta tccaccttcc actgtacttt ggctctctcg ggatagaagt tattcagcag 240
gcacacaacg ctagcagttc cagatttcaa ctgctcatca gatggcgagg agatgaagac 300
agatggtgca gccacagttc gtttgatctc caccttggtc cctccgccga aagtgggagg 360
gtagctatta tgctgtagac agtaataagt tgcaaaatct tcaggctgca ggctgctgat 420
tgtgagagtg aattctgtcc cagatccact gccgtgaac cttgatggga cccactttg 480
caaactggat gcagcataga tcaggcgctt aggggctttc cctgggtttct gctgatacca 540
gcctaaatca tttctaatagc cctgacttgt ccggcaagtg atggtgactc tgtctcctac 600
agatgcagac agggaggatg gagactgggt catctggatg tcacacctgg cacctgggaa 660
ccagagcagc agggagcccca ggagctgagc agggaccctc at 702

```

<210> 115

<211> 234

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 115

```

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Phe Pro
 1           5           10           15
Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 20           25           30
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Gly
 35           40           45
Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 50           55           60
Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 65           70           75           80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85           90           95
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn
100           105           110
Ser Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115           120           125

```

Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln
130						135					140				
Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
145					150					155					160
Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser
				165					170					175	
Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
			180					185					190		
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys
		195					200					205			
His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro
210						215					220				
Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
225					230										

伍、中文發明摘要：

本發明係關於結合並激活紅血球生成素受體之抗體及其抗體片段。本發明亦關於使用該抗體和含有該抗體之醫藥組合物，在哺乳動物中調節紅血球生成素之內源活性的方法。

陸、英文發明摘要：

The present invention relates to antibodies and antibody fragments thereof that bind to and activate an erythropoietin receptor. The present invention also relates to methods of modulating the endogenous activity of an erythropoietin receptor in a mammal using said antibodies as well as pharmaceutical compositions containing said antibodies.

公告本

拾壹、圖式：

801 MetLysHisLeuTrp
ATGAAGCATCTGTG
TACTTCGTAGACAC

851 ·PhePheLeuLeuLeuValAlaAlaProArgTrpValLeuSerGlnValGln
GTTCTTCCTTCTCCTAGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCTGTCCCAGGTGC
CAAGAAGGAAGAGGATCACCGTCGAGGGTCTACCCAGGACAGGGTCCACG

901 ··LeuGlnGluSerGlyProGlyLeuValLysProSerGluThrLeuSer
AGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCC
TCGACGTCCTCAGCCCGGGTCTGACCACTTCGGAAGCCTCTGGGACAGG

951 LeuThrCysThrValSerGlyAlaSerIleSerSerTyrTyrTrpSerTrp
CTCACCTGCACTGTCTCTGGTGCCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTG
GAGTGGACGTGACAGAGACCACGGAGGTAGTCATCAATGATGACCTCGAC

1001 ·IleArgGlnProProGlyLysGlyLeuGluTrpIleGlyTyrIleTyrTyr
GATCCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATT
CTAGGCCGTCGGGGGTCCCTTCCCTGACCTCACCTAACCCATATAGATAA

1051 ··SerGlySerThrAsnTyrAsnProSerLeuLysSerArgValThrIle
ACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATA
TGTCACCCTCGTGGTTGATGTTGGGGAGGGAGTTCTCAGCTCAGTGGTAT

1101 SerValAspThrSerLysAsnGlnPheSerLeuLysLeuArgSerValThr
TCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGAC
AGTCATCTGTGCAGGTCTTGGTCAAGAGGGACTTCGACTCCAGACACTG

1151 ·AlaAlaAspThrAlaValTyrTyrCysAlaArgGluArgLeuGlyIleGly
CGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGCGACTGGGGATCG
GCGACGCCTGTGCCGGCACATAATGACACGCTCTCTCGCTGACCCCTAGC

1201 ··AspTyrTrpGlyGlnGlyThrLeuValThrValSerSerAlaSerThr
GGGACTACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACC
CCCTGATGACCCCGGTTCTTGGGACCAGTGGCAGAGGAGTCGGAGGTGG

1251 LysGlyProSerValPheProLeuAlaProCysSerArgSerThrSerGlu
AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCTAGAAGCACCTCCGA
TTCCCCGGTAGCCAGAAGGGGGACCGCGGGACGAGATCTTCGTGGAGGCT

1301 ·SerThrAlaAlaLeuGlyCysLeuValLysAspTyrPheProGluProVal
GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG
CTCGTGTCGGCGGGACCCGACGGACCAGTTCTGATGAAGGGGCTTGCC

圖 1

1351 ··ThrValSerTrpAsnSerGlyAlaLeuThrSerGlyValHisThrPhe
TGACGGTGTCTGTTGGAAGTCTGAGTCCGCGAGACTGGTCGCCGCACGTGTGGAAG
ACTGCCACAGCACCTTGAGTCCGCGAGACTGGTCGCCGCACGTGTGGAAG

1401 ProAlaValLeuGlnSerSerGlyLeuTyrSerLeuSerSerValValThr
CCAGCTGTCTTACAGTCTCTAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC
GGTCGACAGGATGTCAGGAGTCTGAGATGAGGGAGTCGTCGCACCACTG

1451 ·ValProSerSerAsnPheGlyThrGlnThrTyrThrCysAsnValAspHis
CGTGGCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATC
GCACGGGAGGTCGTTGAAGCCGTGGGTCTGGATGTGGACGTTGCATCTAG

1501 ··LysProSerAsnThrLysValAspLysThrVal
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGGTGAGAGGCCAGCT
TGTTCCGGGTCGTTGTGGTTCCACCTGTTCTGTCAACCACTCTCCGGTCGA

1551 CAGGGAGGGAGGGTGTCTGCTGGAAGCCAGGCTCAGCCCTCCTGCCTGGA
GTCCCTCCCTCCCACAGACGACCTTCGGTCCGAGTCGGGAGGACGGACCT

1601 CGCACCCCGGCTGTGCAGCCCCAGCCAGGGCAGCAAGGCAGGCCCCATC
GCGTGGGGCCGACACGTCGGGGTCGGGTCCCGTTCGTTCCGTCCGGGGTAG

1651 TGTCTCCTCACCCGGAGGCCTCTGCCCCGCCCACTCATGCTCAGGGAGAG
ACAGAGGAGTGGGCCTCCGGAGACGGGGCGGGGTGAGTACGAGTCCCTCTC

1701 GGTCTTCTGGCTTTTTCCACCAGGCTCCAGGCAGGCACAGGCTGGGTGCC
CCAGAAGACCGAAAAAGGTGGTCCGAGGTCCGTCCGTGTCCGACCCACGG

1751 CCTACCCCAGGCCCTTCACACACAGGGGCAGGTGCTTGGCTCAGACCTGC
GGATGGGGTCCGGGAAGTGTGTGTCCCCGTCCACGAACCGAGTCTGGACG

1801 CAAAAGCCATATCCGGGAGGACCCTGCCCCTGACCTAAGCCGACCCCAA
GTTTTCCGTATAGGCCCTCCTGGGACGGGGACTGGATTCGGCTGGGGTTT

1851 GGCCAAACTGTCCACTCCCTCAGCTCGGACACCTTCTCTCTCCAGATC
CCGTTTTGACAGGTGAGGGAGTCGAGCCTGTGGAAGAGAGGAGGGTCTAG

1901 GluArgLysCysCysValGluCys
CGAGTAACCTCCCAATCTTCTCTCTGCAGAGCGCAAATGTTGTGTGAGTGT
GCTCATTGAGGGTTAGAAGAGAGACGTCTCGCGTTTACAACACAGCTCAC

1951 ·ProProCysPro
CCCACCGTGTCCAGGTAAGCCAGCCCAGGCCTCGCCCTCCAGCTCAAGGC
GGGTGGCACGGGTCCATTCCGTCGGGTCCGGAGCGGGAGGTGAGTTCCG

2001 GGGACAGGTGCCCTAGAGTAGCCTGCATCCAGGGACAGGCCCCAGCTGGG
CCCTGTCCACGGGATCTCATCGGACGTAGGTCCCTGTCCGGGGTTCGACCC

AlaProProValAlaGlyPro
2051 TGCTGACACGTCCACCTCCATCTCTTCCTCAGCACCACTGTGGCAGGAC
ACGACTGTGCAGGTGGAGGTAGAGAAGGAGTCGTGGTGGACACCGTCCTG
••SerValPheLeuPheProProLysProLysAspThrLeuMetIleSer
2101 CGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC
GCAGTCAGAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGG
ArgThrProGluValThrCysValValValAspValSerHisGluAspPro
2151 CGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC
GCCTGGGGACTCCAGTGCACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGG
•GluValGlnPheAsnTrpTyrValAspGlyValGluValHisAsnAlaLys
2201 CGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA
GCTCCAGGTCAAGTTGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGT
••ThrLysProArgGluGluGlnPheAsnSerThrPheArgValValSer
2251 AGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGC
TCTGTTTCGGTGCCCTCCTCGTCAAGTTGTCGTGCAAGGCACACCACTCG
ValLeuThrValValHisGlnAspTrpLeuAsnGlyLysGluTyrLysCys
2301 GTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG
CAGGAGTGGCAACACGTGGTCTGACCGACTTGCCGTTCTCATGTTCAC
•LysValSerAsnLysGlyLeuProAlaProIleGluLysThrIleSerLys
2351 CAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA
GTTCCAGAGGTTGTTTCCGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGT
••ThrLys
2401 AAACCAAAGGTGGGACCCGCGGGGTATGAGGGCCACATGGACAGAGGCCG
TTTGGTTTCCACCCTGGGCGCCCCATACTCCCGGTGTACCTGTCTCCGGC
2451 GCTCGGCCCCACCCTCTGCCCTGGGAGTGACCGCTGTGCCAACCTCTGTCC
CGAGCCGGGTGGGAGACGGGACCCTCACTGGCGACACGGTTGGAGACAGG
GlyGlnProArgGluProGlnValTyrThrLeuProProSerArg
2501 CTACAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GATGTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCC
GluGluMetThrLysAsnGlnValSerLeuThrCysLeuValLysGlyPhe
2551 GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT
CTCCTCTACTGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAA
•TyrProSerAspIleAlaValGluTrpGluSerAsnGlyGlnProGluAsn
2601 CTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA
GATGGGGTCGCTGTAGCGGCACCTCACCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCT

2651 ··AsnTyrLysThrThrProProMetLeuAspSerAspGlySerPhePhe
 ACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
 TGTTGATGTTCTGGTGTGGAGGGTACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAG

2701 LeuTyrSerLysLeuThrValAspLysSerArgTrpGlnGlnGlyAsnVal
 CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT
 GAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCGTCCCCTTGCA

2751 ·PheSerCysSerValMetHisGluAlaLeuHisAsnHisTyrThrGlnLys
 CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA
 GAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTCT

2801 ··SerLeuSerLeuSerProGlyLys
 AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
 TCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTT

901 MetArgValProAlaGlnLeuLeuGlyLeuLeuLeuLeuTrp
 ATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCT
 TACTCCCAGGGGCGAGTCGAGGACCCCGAGGACGACGAGA
 951 ··PheProGlyAlaArgCysLysLeuAspIleGlnLeuThrGlnSerPro
 GGTTCACAGGTGCCAGGTGTAAGCTTGACATCCAGCTGACCAATCTCCA
 CCAAGGGTCCACGGTCCACATTGCAACTGTAGGTGACTGGGTTAGAGGT
 1001 SerSerLeuSerAlaSerValGlyAspArgValThrIleThrCysArgAla
 TCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGC
 AGGAGGGACAGACGTAGACATCCTCTGTCTCAGTGGTAGTGAACGGCCCC
 1051 ·SerGlnGlyIleArgAsnAspLeuGlyTrpTyrGlnGlnLysProGlyLys
 AAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA
 TTCAGTCCCCTAATCTTTACTAAATCCGACCATAGTCGTCTTTGGTCCCT
 1101 ··AlaProLysArgLeuIleTyrAlaAlaSerSerLeuGlnSerGlyVal
 AAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTC
 TTCGGGGATTTCGGGACTAGATACGACGTAGGTCAAACGTTTACCCCCAG
 1151 ProSerArgPheSerGlySerGlySerGlyThrGluPheThrLeuThrIle
 CCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCACAAAT
 GGTAGTTCCAAGTCGCCGTCACCTAGACCCTGTCTTAAGTGAGAGTGTTA
 1201 ·SerSerLeuGlnProGluAspPheAlaThrTyrTyrCysLeuGlnHisAsn
 CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATA
 GTCGTCGGACGTCGGACTTCTAAACGTTGAATAATGACAGATGTCGTAT
 1251 ··ThrTyrProProThrPheGlyGlnGlyThrLysValGluIleLysArg
 ATACTTACCCTCCGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA
 TATGAATGGGAGGCTGCAAGCCGTTCCCTGGTTCACCTTTAGTTTGCT
 1301 ThrValAlaAlaProSerValPheIlePheProProSerAspGluGlnLeu
 ACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT
 TGACACCGACGTGGTAGACAGAAGTAGAAGGGCGGTAGACTACTCGTCAA
 1351 ·LysSerGlyThrAlaSerValValCysLeuLeuAsnAsnPheTyrProArg
 GAAATCTGGAAGTCTAGCGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA
 CTTTAGACCTTGACGATCGCAACACACGGACGACTTATTGAAGATAGGGT
 1401 ··GluAlaLysValGlnTrpLysValAspAsnAlaLeuGlnSerGlyAsn
 GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC
 CTCTCCGGTTTCATGTACCTTCCACCTATTGCGGGAGGTTAGCCCATTG

圖 2

801 MetGluLeuGlyLeu
 ATGGAATTGGGGCT
 TACCTTAACCCCGA

851 ·ArgTrpValPheLeuValAlaLeuLeuArgGlyValGlnCysGlnValGln
 CCGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAAGAGGTGTCCAGTGTCCAGGTGC
 GGCGACCCAAAAGGAGCAACGAGAAAATTCTCCACAGGTACAGTCCACG

901 ··LeuValGluSerGlyGlyGlyValValGlnProGlyArgSerLeuArg
 AGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGA
 TCGACCACCTCAGACCCCTCCGCACCAGGTCCGACCCTCCAGGGACTCT

951 LeuSerCysValAlaSerGlyPheThrPheSerSerTyrGlyMetHisTrp
 CTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTG
 GAGAGGACACATCGGAGACCTAAGTGGAGTCATCGATAACCGTACGTGAC

1001 ·ValArgGlnAlaProGlyLysGlyLeuGluTrpValAlaValIleSerTyr
 GGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCAT
 CCAGGCGGTCCGAGGTCCGTTCCCCGACCTCAACCACCGTCAATATAGTA

1051 ··AspGlySerAsnLysTyrTyrAlaAspSerValLysGlyArgPheThr
 ATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCC
 TACTACCTTCATTATTTATGATACGTCTGAGGCACTTCCCCGGCTAAGTGG

1101 IleSerArgAspAsnSerLysAsnThrLeuTyrLeuGlnMetAsnSerLeu
 ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT
 TAGAGGTCTCTGTTAAGGTTCTTGTGCGACATAGACGTTTACTTGTCGGA

1151 ·ArgValGluAspThrAlaValTyrTyrCysAlaArgAspHisGlyGlyArg
 GAGAGTTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCACGGTGGGA
 CTCTCAACTCCTGTGCCGACACATAATGACACGCTCTCTAGTGCCACCCT

1201 ··TyrValTyrAspTyrGlyMetAspValTrpGlyGlnGlyThrThrVal
 GGTACGTCTACGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC
 CCATGCAGATGCTGATGCCATACCTGCAGACCCCGGTTCCCTGGTGCCAG

1251 ThrValSerSerAlaSerThrLysGlyProSerValPheProLeuAlaPro
 ACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCC
 TGGCAGAGGAGTCGGAGGTGGTTCCCGGGTAGCCAGAAGGGGGACCGCGG

1301 ·CysSerArgSerThrSerGluSerThrAlaAlaLeuGlyCysLeuValLys
 CTGCTCTAGAAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCA
 GACGAGATCTTCGTGGAGGCTCTCGTGTCGGCGGGACCCGACGGACCAGT

圖 3

1351 ··AspTyrPheProGluProValThrValSerTrpAsnSerGlyAlaLeu
AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCTCTG
TCCTGATGAAGGGGCTTGGCCACTGCCACAGCACCTTGAGTCCGCGAGAC

1401 ThrSerGlyValHisThrPheProAlaValLeuGlnSerSerGlyLeuTyr
ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTA
TGGTCGCCGCACGTGTGGAAGGGTCGACAGGATGTCAGGAGTCCTGAGAT

1451 ·SerLeuSerSerValValThrValProSerSerAsnPheGlyThrGlnThr
CTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGA
GAGGGAGTCGTCGCACCACTGGCACGGGAGGTGCTTGAAGCCGTGGGTCT

1501 ··TyrThrCysAsnValAspHisLysProSerAsnThrLysValAspLys
CCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG
GGATGTGGACGTTGCATCTAGTGTTCCGGTCGTTGTGGTTCCACCTGTTC

1551 ThrVal
ACAGTTGGTGAGAGGCCAGCTCAGGGAGGGAGGGTGCTGCTGGAAGCCA
TGTC AACCACTCTCCGGTCGAGTCCCTCCCTCCCACAGACGACCTTCGGT

1601 GGCTCAGCCCTCCTGCCTGGACGCACCCCGGCTGTGCAGCCCCAGCCCAG
CCGAGTCGGGAGGACGGACCTGCGTGGGGCCGACACGTCGGGGTCGGGTC

1651 GGCAGCAAGGCAGGCCCCATCTGTCTCCTCACCCGGAGGCCTCTGCCCCG
CCGTCGTTCCGTCCGGGGTAGACAGAGGAGTGGGCCTCCGGAGACGGGCG

1701 CCCACTCATGCTCAGGGAGAGGGTCTTCTGGCTTTTCCACCAGGCTCCA
GGGTGAGTACGAGTCCCTCTCCCAGAAGACCGAAAAAGGTGGTCCGAGGT

1751 GGCAGGCACAGGCTGGGTGCCCCCTACCCAGGCCCTTACACACAGGGGC
CCGTCCGTGTCCGACCCACGGGGATGGGGTCCGGGAAGTGTGTGTCCCCG

1801 AGGTGCTTGGCTCAGACCTGCCAAAAGCCATATCCGGGAGGACCCTGCCC
TCCACGAACCGAGTCTGGACGGTTTTCCGGTATAGGCCCTCCTGGGACGGG

1851 CTGACCTAAGCCGACCCCAAAGGCCAACTGTCCACTCCCTCAGCTCGGA
GACTGGATTCCGGCTGGGGTTTTCCGGTTTGACAGGTGAGGGAGTCGAGCCT

1901 CACCTTCTCTCCTCCCAGATCCGAGTAACTCCCAATCTTCTCTCTGCAGA
GTGGAAGAGAGGAGGGTCTAGGCTCATTGAGGGTTAGAAGAGAGACGTCT
Glu

1951 ·ArgLysCysCysValGluCysProProCysPro
GCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGGTAAGCCAGCCCAGG
CGCGTTTACAACACAGCTCACGGGTGGCACGGGTCCATTCCGGTCGGGTCC

2001 CCTCGCCCTCCAGCTCAAGGCGGGACAGGTGCCCTAGAGTAGCCTGCATC
GGAGCGGGAGGTTCGAGTTCCGCCCTGTCCACGGGATCTCATCGGACGTAG

2051 CAGGGACAGGCCCCAGCTGGGTGCTGACACGTCCACCTCCATCTCTTCCT
GTCCCTGTCCGGGGTCGACCCACGACTGTGCAGGTGGAGGTAGAGAAGGA

AlaProProValAlaGlyProSerValPheLeuPheProProLysPro
2101 CAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCC
GTCGTGGTGGACACCGTCTGGCAGTCAGAAGGAGAAGGGGGTTTTGGG

LysAspThrLeuMetIleSerArgThrProGluValThrCysValValVal
2151 AAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGT
TTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAGTGCACGCACCACCA

AspValSerHisGluAspProGluValGlnPheAsnTrpTyrValAspGly
2201 GGACGTGAGCCACGAAGACCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACG
CCTGCACTCGGTGCTTCTGGGGCTCCAGGTCAAGTTGACCATGCACCTGC

ValGluValHisAsnAlaLysThrLysProArgGluGluGlnPheAsn
2251 GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAAC
CGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGTGCCCTCCTCGTCAAGTTG

SerThrPheArgValValSerValLeuThrValValHisGlnAspTrpLeu
2301 AGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCCTACCGTTGTGCACCAGGACTGGCT
TCGTGCAAGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAACACGTGGTCCTGACCGA

AsnGlyLysGluTyrLysCysLysValSerAsnLysGlyLeuProAlaPro
2351 GAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCC
CTTGCCGTTCCCTCATGTTACGTTCCAGAGGTTGTTTCCGGAGGGTTCGGG

IleGluLysThrIleSerLysThrLys
2401 CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGTGGGACCCGCGGGGTATGA
GGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTTGGTTTTCCACCCTGGGCGCCCCATACT

2451 GGGCCACATGGACAGAGGCCGGCTCGGCCCACCCTCTGCCCTGGGAGTGA
CCCGGTGTACCTGTCTCCGGCCGAGCCGGGTGGGAGACGGGACCCTCACT

GlyGlnProArgGluProGlnVal
2501 CCGCTGTGCCAACCTCTGTCCCTACAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG
GGCGACACGGTTGGAGACAGGGATGTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCAC

TyrThrLeuProProSerArgGluGluMetThrLysAsnGlnValSerLeu
2551 TACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCCT
ATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTCCTCTACTGGTTCTTGGTCCAGTCGGA

·ThrCysLeuValLysGlyPheTyrProSerAspIleAlaValGluTrpGlu
 2601 GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
 CTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATGGGGTCGCTGTAGCGGCACCTCACCC

 ··SerAsnGlyGlnProGluAsnAsnTyrLysThrThrProProMetLeu
 2651 AGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACACCTCCCATGCTG
 TCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGTGGAGGGTACGAC

 AspSerAspGlySerPhePheLeuTyrSerLysLeuThrValAspLysSer
 2701 GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG
 CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTTCGAGTGGCACCTGTTCTC

 ·ArgTrpGlnGlnGlyAsnValPheSerCysSerValMetHisGluAlaLeu
 2751 CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC
 GTCCACCGTCGTCCCCTTGCAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAG

 ··HisAsnHisTyrThrGlnLysSerLeuSerLeuSerProGlyLys
 2801 TGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
 ACGTGTTGGTGATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTT

901 MetArgValProAlaGlnLeuLeuGlyLeuLeuLeuLeuTrpPhePro
 ATGAGGGTCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGTTCC
 TACTCCCAGGGGCGAGTCGAGGACCCCGAGGACGACGAGACCAAGG

 951 ··GlySerArgCysAspIleGlnMetThrGlnSerProSerSerValSer
 CAGGTTCCAGATGCGACATCCAGATGACCCAATCTCCATCTTCCGTGTCT
 GTCCAAGGTCTACGCTGTAGGTCTACTGGGTTAGAGGTAGAAGGCACAGA

 1001 AlaSerIleGlyAspArgValSerIleThrCysArgAlaSerGlnGlyIle
 GCATCTATAGGAGACAGAGTCTCCATCACTTGTGGGCGAGTCAGGGTAT
 CGTAGATATCCTCTGTCTCAGAGGTAGTGAACAGCCCGCTCAGTCCCATA

 1051 ·SerSerTrpLeuAlaTrpTyrGlnGlnLysProGlyLysAlaProThrLeu
 TAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTACGC
 ATCGTCGACCAATCGGACCATAGTCGTCTTTGGTCCCTTTCGGGGATGCG

 1101 ··LeuIleTyrAlaAlaSerThrLeuGlnArgGlyValProSerArgPhe
 TCCTTATCTATGCTGCATCCACTTTGCAACGTGGGGTCCCATCAAGGTTT
 AGGAATAGATACGACGTAGGTGAAACGTTGCACCCCAGGGTAGTTCCAAG

 1151 SerGlySerGlySerGlyThrAspPheThrLeuThrIleSerSerLeuGln
 AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA
 TCGCCGTCACCTAGACCCCTGTCTAAAGTGAGAGTGGTAGTCGTGCGACGT

 1201 ·ProGluAspPheAlaThrTyrPheCysGlnGlnAlaAsnSerPheProPhe
 GCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTAACAGTTTCCCAT
 CGGACTTCTAAAACGTTGAATGAAAACAGTTGTCCGATTGTCAAAGGGTA

 1251 ··ThrPheGlyProGlyThrLysValAspIleLysArgThrValAlaAla
 TCACTTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGAACTGTGGCTGCA
 AGTGAAAGCCGGGACCCTGGTTTCACCTATAGTTTGCTTGACACCGACGT

 1301 ProSerValPheIlePheProProSerAspGluGlnLeuLysSerGlyThr
 CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
 GGTAGACAGAAGTAGAAGGGCGGTAGACTACTCGTCAACTTTAGACCTTG

 1351 ·AlaSerValValCysLeuLeuAsnAsnPheTyrProArgGluAlaLysVal
 TGCTAGCGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAG
 ACGATCGCAACACACGGACGACTTATTGAAGATAGGGTCTCTCCGGTTTC

 1401 ··GlnTrpLysValAspAsnAlaLeuGlnSerGlyAsnSerGlnGluSer
 TACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT
 ATGTCACCTTCCACCTATTGCGGGAGGTTAGCCCATGAGGGTCTCTCA

圖 4

ValThrGluGlnAspSerLysAspSerThrTyrSerLeuSerSerThrLeu
1451 GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCT
CAGTGTCTCGTCCTGTCGTTCCCTGTCGTGGATGTCGGAGTCGTCGTGGGA

·ThrLeuSerLysAlaAspTyrGluLysHisLysValTyrAlaCysGluVal
1501 GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAG
CTGCGACTCGTTTCGTCTGATGCTCTTTGTGTTTCAGATGCGGACGCTTC

··ThrHisGlnGlyLeuSerSerProValThrLysSerPheAsnArgGly
1551 TCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGA
AGTGGGTAGTCCCGGACTCGAGCGGGCAGTGTTTCTCGAAGTTGTCCCCT

GluCys
1601 GAGTGT
CTCACA

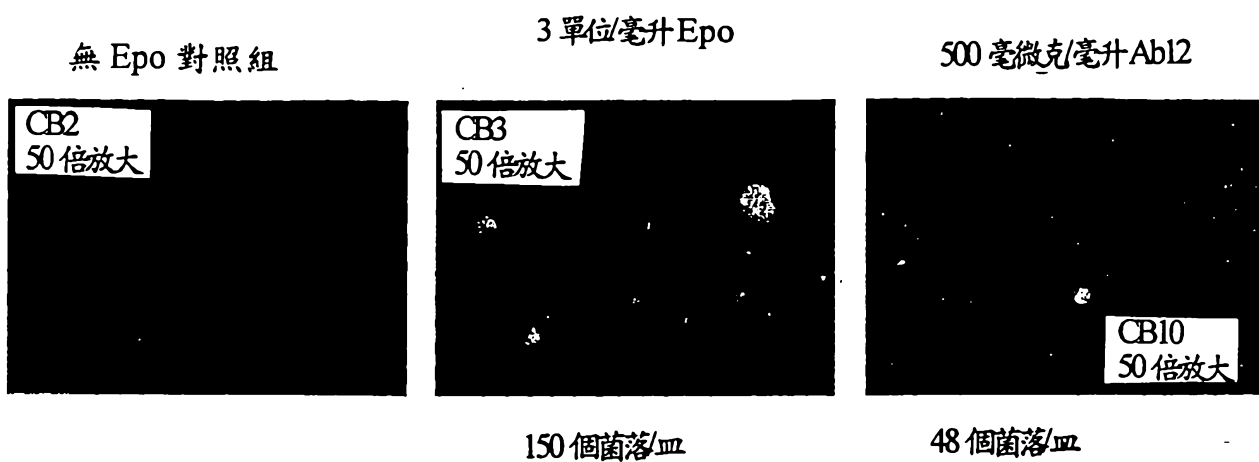


圖 8

A--ABT2-SCX-003 重鏈可變區的核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCA
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCA
TATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG
AGTTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCACGGTGGGAGGTAC
GTCTACGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT
CCTCAG 3'

B--ABT2-SCX-003 重鏈可變區的氨基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARDHGGRYVY
DYGMDVWGQGTTVTVSS

C--ABT2-SCX-003 輕鏈可變區的核苷酸序列：

5'GACATCCAGATGACCCAATCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCTCCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGTCTGG
TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTGCGCTCCTAATCTATGCTGCATCCA
GTTTGCAGCGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA
CTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTT
GTCAACAGGCTAACAGTTTCCCATTCCTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGAT
ATCAAAC3'

D--ABT2-SCX-003 輕鏈可變區的氨基酸序列：

DIQMTQSPSSVSASVGD RVSITCRASQGISSWL V WYQQKPGKAPALLIYAASSLQ
RGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYFCQQANSFPFTFGPGTKVDIK

圖 18

A--ABT2-SCX-012 重鏈可變區的核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACC
CTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGCCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAG
CTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTAT
TACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATAT
CAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACCGC
TGC GGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGCGACTGGGGATCGGGGAC
TACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG3'

B--ABT2-SCX-012 重鏈可變區的氨基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS
TNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARERLGIGDYWGQGT
LVTVSS

C--ABT2-SCX-012 輕鏈可變區的核苷酸序列：

5'GACATCCAGCTGACCCAATCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTG
GTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCC
AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCAGTGGATCTGGGACAG
AATTCATCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC
TGTCTACAGCATAATACTTACCCTCCGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGG
AAATCAAAC3'

D--ABT2-SCX-012 輕鏈可變區的氨基酸序列：

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNTYPTFGQGTKVEIK

圖 19

A--ABT2-SCX-022 重鏈可變區的核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCA
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGTAGTTATATCA
TATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG
AGTTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCACGGTGGGAGGTAC
GTCTACGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT
CCTCAG3'

B--ABT2-SCX-022 重鏈可變區的氨基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVVVISY
DGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARDHGGRYVY
DYGMDVWVGQTTVTVSS

C--ABT2-SCX-022 輕鏈可變區的核苷酸序列：

5'GACATCCAGATGACCCAATCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCTCCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG
GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTACGCTCCTAATCTATGCTGCATCC
AGTTTGCAACGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG
ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTT
TGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGA
TATCAAAC3'

D--ABT2-SCX-022 輕鏈可變區的氨基酸序列：

DIQMTQSPSSVSASVGDRVSITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPTLIIYAASSLQ
RGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQANSFPFTFGPGTKVDIK

圖 20

A--ABT2-SCX-054 重鏈可變區的核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAAATATGGCATGC
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTTTATG
GTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCC
ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA
GAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGTCCGTACTACTTTGA
CTACTGGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG3'

B--ABT2-SCX-054 重鏈可變區的氨基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAVLW
YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSTNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPYFDY
WGQGLVTVSS

C--ABT2-SCX-054 輕鏈可變區的核苷酸序列：

5'GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAA
GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGC
CTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCA
TCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGA
CAGACTTCACTGTCACCATCAGCAGACTGGAACCTGAAGATTTTGCAGTGTAT
TACTGTCAGCAGTATGGTAGTTCACCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGG
TGGAAATCAAAC3'

D--ABT2-SCX-054 輕鏈可變區的氨基酸序列：

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRA
TGIPDRFSGSGSGTDFTVTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK

圖 21

A--ABT2-SCX-060 重鏈可變區的核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCA
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCA
TATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG
AGTTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCACGGTGGGAGGTAC
GTCTACGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT
CCTCAG3'

B--ABT2-SCX-060 重鏈可變區的氨基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARDHGGRYVY
DYGMDVWGQGTTVTVSS

C--ABT2-SCX-060 輕鏈可變區的核苷酸序列：

5'GACATCCAGATGACCCAATCTCCATCTTCCGTGTCCGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCTCCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG
GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTACGCTCCTAATCTATGCTGCATCC
AGTTTGCAACGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCAGTGGATCTGGGACAG
ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTT
TGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCATTCACTTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGA
TATCAAAC3'

D--ABT2-SCX-060 輕鏈可變區的氨基酸序列：

DIQMTQSPSSVSASVGDRVSITCRASQGISSWLA WYQQKPGKAPTL LIYAASSLQ
RGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYFCQQANSFPFTFGPGTKVDIK

圖 22

A--ABT2-SCX-102 重鏈可變區的核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCA
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCA
TATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG
AGTTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCACGGTGGGAGGTAC
GTCTACGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT
CCTCAG3'

B--ABT2-SCX-102 重鏈可變區的氨基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARDHGGRYVY
DYGMDVWGQGTTVTVSS

C--ABT2-SCX-102 輕鏈可變區的核苷酸序列：

5'GACATCCAGATGACCCAATCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCTCCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG
GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCC
AGTTTGCAACGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCAGTGGATCTGGGACAG
ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTT
TGTC AACAGGCTAACAGTTTCCCATCTACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGA
TATCAAAC3'

D--ABT2-SCX-102 輕鏈可變區的氨基酸序列：

DIQMTQSPSSVSASVGDRVSITCRASQGISSWLA WYQQKPGKAPKRLIYAASSLQ
RGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYFCQQANSFPFTFGPGTKVDIK

圖 23

A--ABT2-SCX-135 重鏈可變區的核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCA
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCA
TATGATGGAAGTAATAAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG
AGTTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCACGGTGGGAGGTAC
GTCTACGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT
CCTCAG 3'

B--ABT2-SCX-135 重鏈可變區的氨基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARDHGGRYVY
DYGMDVWGQGTITVTVSS

C--ABT2-SCX-135 輕鏈可變區的核苷酸序列：

5'GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTACATCTGTAGGAGACA
GAGTCTCCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGGCAGCTGGTTAGCCTG
GTATCAGCAGAAACCAGGGCAAGCCCCTACGCTCCTAATCTATGCTGCATCC
AGTTTGCAACGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG
ATTTCACTCTACCATCAACAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTT
TGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCATTCATTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGA
TGTCAAAC3'

D--ABT2-SCX-135 輕鏈可變區的氨基酸序列：

DIQMTQSPSSVSTSVGDRVSITCRASQGIGSWLAWYQQKPGQAPTLLIYAASSLQ
RGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYFCQQANSFPFTFGPGTKVDVK

圖 24

A--ABT2-SCX-145 重鏈可變區的核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCA
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCA
TATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG
AGTTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCACGGTGGGAGGTAC
GTCTACGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT
CCTCAG3'

B--ABT2-SCX-145 重鏈可變區的氨基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARDHGGRYVY
DYGMDVWVGQTTVTVSS

C--ABT2-SCX-145 輕鏈可變區的核苷酸序列：

5'GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCTCCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTGGCAGCTGGTTAGCCTG
GTATCAGCAGAAACCAGGGCAAGCCCCTACGCTCCTAATCTATGCTGCATCC
AGTTTGCAACGTGGGGTCCCATCAAGATTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG
ATTTCACTCTCACCATCAACAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTT
TGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGA
TGTCAAAC3'

D--ABT2-SCX-145 輕鏈可變區的氨基酸序列：

DIQMTQSPSSVSASVGDRVSITCRASQGIGSWLAWYQQKPGQAPTLLIYAASSLQ
RGVPSRFSGSGSGTDFLTINSIQPEDFATYFCQQANSFPFTFGPGTKVDVK

圖 25

A--ABT2-SCX-198 重鏈可變區的核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCA
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCA
TATGATGGAAGTAATAAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG
AGTTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCACGGTGGGAGGTAC
GTCTACGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT
CCTCAG3'

B--ABT2-SCX-198 重鏈可變區的氨基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARDHGGRYVY
DYGMDVWGQGTITVTVSS

C--ABT2-SCX-198 輕鏈可變區的核苷酸序列：

5'GACATCCAGATGACCCAATCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTATAGGAGACA
GAGTCTCCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG
GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTACGCTCCTTATCTATGCTGCATCC
ACTTTGCAACGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG
ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTT
TGTC AACAGGCTAACAGTTTCCCATTCATTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGA
TATCAAAC3'

D--ABT2-SCX-198 輕鏈可變區的氨基酸序列：

DIQMTQSPSSVSASIGDRVSITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPTLIIYAAS TLQR
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQANSFPFTFGPGTKVDIK

圖 26

A--ABT2-SCX-254 重鏈可變區的核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCA
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGG
TTTGATGGAAATAATAAATTCTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG
AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCGAGGCGGGAGCTACTGGGAC
TACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG3'

B--ABT2-SCX-254 重鏈可變區的氨基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWF
DGNKIFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARGGSYWDY
WGQGTLLTVSS

C--ABT2-SCX-254 輕鏈可變區的核苷酸序列：

5'GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTTCTCATTTGTCATGATTGGACAGC
CGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGGCAAAGCCTCGTACACAGTGATGGAAA
CACCTACTTGAATTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTCCTA
ATTTATAAGACTTCTAACCGTTTCTCTGGGGTCCCAGATAGATTCAGTGGCAG
TGGGGCAGGGACAGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAAGCTGAGGA
TGTCGGGGTTTATTACTGTATGCAAGCTACACAATTCCTATCACGTTTCGGCC
AAGGGACACGACTGGAGATTAA3'

D--ABT2-SCX-254 輕鏈可變區的氨基酸序列：

DIVMTQTPLFSFVMIGQPASISCRSRQSLVHSDGNTYLNWLQQRPGQPPRLIYKT
SNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQATQFPITFGQGRLEI
K

圖 27

A--ABT2-SCX-267 重鏈可變區的核苷酸序列：

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC
CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCA
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCA
TATGATGGAAGTAATAAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCA
TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG
AGTTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGATCACGGTGGGAGGTAC
GTCTACGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT
CCTCAG3'

B--ABT2-SCX-267 重鏈可變區的氨基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCAKDHGGRYV
YDYGMDVWGQGTTVTSS

C--ABT2-SCX-267 輕鏈可變區的核苷酸序列：

5'GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCTCCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTGGCAGCTGGTTAGCCTG
GTATCAGCAGAAACCAGGGCAAGCCCCTACGCTCCTAATCTATGCTGCCTCC
AGTTTGCAACGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG
ATTTCACTCTCACCATCAACAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTT
TGTC AACAGGCTAACAGTTTCCCATTCATTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGA
TGTC AAAC3'

D--ABT2-SCX-267 輕鏈可變區的氨基酸序列：

DIQMTQSPSSVSASVGDRVSITCRASQGIGSWLAWYQQKPGQAPTLLIYAASSLQ
RGVPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPEDFATYFCQQANSFPFTFGPGTKVDVK

圖 28

A. Ab390 重鏈可變區的核苷酸序列：

5' CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACC
CTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGCCATCAGTAATTACTACTGG
AGCTGGATCCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATGTC
TCTTACAGTGGGAGTACGTACTACAACCCCTCCCTCAAGGGTCGAGTCACC
ATGTCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTG
ACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAAACTGGGGATT
GGAGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA3'

B. Ab390 重鏈可變區的氨基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGASISNYYWSWIRQPPGKLEWIGYVSYS
GS TYYNPSLKGRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREKLGIGDYWGQGLV
TVSS

C. Ab390 輕鏈可變區的核苷酸序列：

5' GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAAAAATGATTTAGGCTG
GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCC
AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCAGTGGATCTGGGACAG
AATTCACCTCTACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACTTATTA
CTGTCTACAGCATAATAGTTATCCGTGCAGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG
GAGATCAAAC3'

D. Ab390 輕鏈可變區的氨基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIKNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQS
GVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPCSFQGTGLEIK

圖 35

A. Ab412 重鏈可變區的核苷酸序列：

5' CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCC
TGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGCTCCATCAGCAGTGGTGCTTACTA
CTGGAGTTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTAC
ATCTATAAGAGTGAGACCTCCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGACTTA
CCCTATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAACCTGATCTCTGT
GACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGAGATAAACTGGGGATC
GCGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA3'

B. Ab412 重鏈可變區的胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGASISSGAYYWSWIRQHPGKGLEWIGY
IYKSETSYYNPSLKSRLTSLVDTSKNQFSLNLSVTAADTAVYYCARDKLG
ADYWGQGTLLTVSS

C. Ab412 輕鏈可變區的核苷酸序列：

5' GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTAGAAATGATTTAGGCTG
GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCC
AATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG
AATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTA
CTGTCTACAGCATAATAGCTACCCTCCCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG
GAAATCAAAC3'

D. Ab412 輕鏈可變區的胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAAS
NLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPPTFGGGTKV
EIK

圖 36

A. Ab432 重鏈可變區的核苷酸序列：

5' CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCC
TGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGTCTCCATCAGTAATTACTACTGGAG
CTGGATCCGGCAGTCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGATATATCTAT
TACAGTGGGAGTCCCTATTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACTATAT
CTGCAGACACGTCCAAGAACCAATTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGC
TGGCGACACGGCCATTTATTACTGTGCGAGAGAAAACTGGGGATTGGAGAC
TACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAG3'

B. Ab432 重鏈可變區的氨基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSISNYYSWIRQSPGKGLEWIGYIY
YSGSPYYNPSLKSRTISADTSKNQFSLKLSSVTAADTAIYYCAREKLGIGD
YWGQGTLLTVSS

C. Ab430 輕鏈可變區的核苷酸序列：

5' GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTCTGGAGACA
GAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTG
GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCC
AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG
AATTCACCTCTACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTGCAACTTATTA
CTGTCTACAGCATAATAGTTACCCTCCCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGGTG
GATATCAAAC3'

D. Ab430 輕鏈可變區的氨基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAAS
SLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPPTFGPGTKV
DIK

圖 37

A. Ab467 重鏈可變區的核苷酸序列：

5' CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCC
TGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAG
CTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATGTCTCT
TACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATAT
CAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGC
TGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATAAACTGGGGATTGGAGAC
TACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG3'

B. Ab467 重鏈可變區的氨基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYVS
YSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKLGIGD
YWGQGLVTVSS

C. Ab467 輕鏈可變區的核苷酸序列：

5' GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTG
GTATCAGCAGAAACCGGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCC
AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG
AATTCACCTCTACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTA
CTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGCAGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG
GAGATCAAAC3'

D. Ab467 輕鏈可變區的氨基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAAS
SLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPFSFGQTKL
EIK

圖 38

A. Ab484 重鏈可變區的核苷酸序列：

5' CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTTACAGACCC
TGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGTTTACTA
CTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTAC
ATCTATAACAGTAAGACCTCCTATTATAATCCGTCCCTCAAGAGTCGACTTA
CCCTATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAACCTGATCTCTGT
GACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATAAATTGGGGATC
GCGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG3'

B. Ab484 重鏈可變區的胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPLQTLSTCTVSGGSISSGVYYWSWIRQHPGKGLEWIGY
IYNSKTSYYNPSLKSRLTSLVDTSKNQFSLNLSVTAADTAVYYCARDKLG
ADYWGQGTILVTVSS

C. Ab484 輕鏈可變區的核苷酸序列：

5' GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA
GAGTCACCATCACTTGCCGGACAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTG
GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCC
AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG
AATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTA
CTGTCTACAGCATAATAGCTACCCTCCCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG
GAGATCAAAC3'

D. Ab484 輕鏈可變區的胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAAS
SLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPPTFGGGTKV
EIK

圖 39

孔	單一細胞	鉅身分	V重D/J	FR1	CDR1	FR2
-	-	生殖種系	-	QVQLVESGGGVVQPGASLRLSCAAS	GFTFSSTQMH	WVRQAPGKGLEWVA
43H12	198	14325.3	VH3-30/D4-23/JH6	-----V-----	-----	-----
-	-	生殖種系	-	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS	GGSTSSYYWS	WIRQPPGKGLEWIG
33GB	12	13308.1	VH4-59/D1R4RC/JH4	-----A-----	-----	-----
-	-	生殖種系	-	QVQLQESGPGFLVKPSPQTLSTLTCTVS	GGSISSGGYYWS	WIRQHPGKGLEWIG
230A4	412	34995.1	V4-31/D1R4rc/JH4	-----G-----	-----A-----	-----
-	-	生殖種系	-	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLTCTVS	GGSISSGGYYWS	WIRQHPGKGLEWIG
208A12	484	57130.1	V4-30.1/D1R4rc/JH4	-----L-----	-----V-----	-----
-	-	生殖種系	-	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS	GGSTSSYYWS	WIRQPPGKGLEWIG
259C12	467	56977.2	V4-59/D7-27/JH4	-----R-----	-----	-----
236012	390	57141.2	VH4-59/D7-27/JH4b	-----A-----N-----	-----	-----
223H2	432	57354.11	VH4-59/D7-27/JH4b	-----V-----N-----	-----S-----	-----

CDR2	FR3	CDR3	FR4
VISYDGSNKYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQHNSLRAEDTAVYYCAK		WGQGTITVTSS
198	-----V-----R	DHGGRVYDYQHDV	-----
YIYYSGSTNYNPSLKS	RVTISVDTSKNQESLKLSSVTAADTAVYYCAR		WGQGTITVTSS
16	-----A-----	EARLGIDY	-----
YIYYSGSTNYNPSLKS	RVTISVDTSKNQESLKLSSVTAADTAVYYCAR		WGQGTITVTSS
412	---K-ETS----- -L-L-----N-[-----	DKLGLADY	-----
YIYYSGSTNYNPSLKS	RVTISVDTSKNQESLKLSSVTAADTAVYYCAR		WGQGTITVTSS
484	---N-KTS----- -L-L-----N-[-----	DKLGLADY	-----
YIYYSGSTNYNPSLKS	RVTISVDTSKNQESLKLSSVTAADTAVYYCAR		WGQGTITVTSS
467	-VS-----Y-----	DKLGLIDY	-----
390	-VS-----Y-----G	EKLGLIDY	-----
430	-----PY-----	EKLGLIDY	-----

圖 40

孔	單一細胞	鏈身分	V 卡巴/J	FR1	CDR1	FR2
-	-	生殖種系	-	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITC	RASQCISSWLA	WYQQKPGKAPKLLIY
43H12	198	14325.3	LS/Jk3	-----I-----S---	-----T----	-----T----
-	-	生殖種系	-	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC	RASQCIKNDLG	WYQQKPGKAPKRLIY
33G8	12	13308.1	AJ0/Jk3	---L-----	-----	-----
223H2	430	54494.1	AJ0/Jk3	-----	-----	-----
-	-	生殖種系	-	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC	RASQCIKNDLG	WYQQKPGKAPKRLIY
230A4	412	54732.2	AJ0 (Vk1) /Jk4	-----D-----	-----	-----
-	-	生殖種系	-	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC	RASQCIKNDLG	WYQQKPGKAPKRLIY
208A12	484	57094.1	AJ0 (Vk1) /Jk4	-----T-----	-----	-----
-	-	生殖種系	-	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC	RASQCIKNDLG	WYQQKPGKAPKRLIY
259C12	467	56956.1	AJ0 (Vk1) /Jk2	-----	-----	-----
236D12	390	56829.3	AJ0 (Vk1) /Jk2	-----K-----	-----	-----

	CDR2	FR3	CDR3	FR4
	AASSLQS	GVPSRFSGSGSDTFTLTISSLQPEDPATYYC	QQANSPPPT	PGPGTKVDIK
198	---T--R	-----P-	-----	-----
	AASSLQS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDPATYYC	LQHNSYPPT	PGQGTKEIK
12	-----	-----	---T--P-	-----
430	-----	-----	-----P-	--P---D--
	AASSLQS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDPATYYC	LQHNSYPLT	PGGGTKVEIK
412	---N---	-----P-	-----	-----
	AASSLQS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDPATYYC	LQHNSYPLT	FGGGTKVEIK
484	-----	-----P-	-----	-----
	AASSLQS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDPATYYC	LQHNSYPLT	PGQGTKEIK
464	-----	-----CS	-----	-----
390	-----	-----CS	-----	-----

圖 41

```

1      MetLysHisLeuTrpPhePheLeuLeuLeuValAla
      ATGAAGCATCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGG
      TACTTCGTAGACACCAAGAAGGAAGAGGACCACC

51      ··AlaProArgTrpValLeuSerGlnValGlnLeuGlnGluSerGlyPro
      CAGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCA
      GTCGAGGGTCTACCCAGGACAGGGTCCACGTCGACGTCCTCAGCCCGGGT

101     GlyLeuValLysProSerGluThrLeuSerLeuThrCysThrValSerGly
      GGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
      CCTGACCACTTCGGAAGCCTCTGGGACAGGGAGTGGACGTGACAGAGACC

151     ·AlaSerIleSerAsnTyrTyrTrpSerTrpIleArgGlnProProGlyLys
      TGCTCCATCAGTAATTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGA
      ACGGAGGTAGTCATTAATGATGACCTCGACCTAGGCCGTCGGGGGTCCCT

201     ··GlyLeuGluTrpIleGlyTyrValSerTyrSerGlySerThrTyrTyr
      AGGGACTGGAGTGGATTGGGTATGTCTCTTACAGTGGGAGTACGTACTAC
      TCCCTGACCTCACCTAACCCTACAGAGAATGTCACCCTCATGCATGATG

251     AsnProSerLeuLysGlyArgValThrMetSerValAspThrSerLysAsn
      AACCCTCCCTCAAGGGTCGAGTCACCATGTCAGTAGACACGTCCAAGAA
      TTGGGGAGGGAGTTCACGCTCAGTGGTACAGTCATCTGTGCAGGTTCTT

301     ·GlnPheSerLeuLysLeuSerSerValThrAlaAlaAspThrAlaValTyr
      CCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGT
      GGTCAAGAGGGACTTCGACTCGAGACACTGGCGACGCCTGTGCCGGCACA

351     ··TyrCysAlaArgGluLysLeuGlyIleGlyAspTyrTrpGlyGlnGly
      ATTACTGTGCGAGAGAAAACTGGGGATTGGAGACTACTGGGGCCAGGGA
      TAATGACACGCTCTCTTTTGACCCCTAACCTCTGATGACCCCGGTCCCT

401     ThrLeuValThrValSerSerAlaSerThrLysGlyProSerValPhePro
      ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
      TGGGACCAGTGGCAGAGGAGTCGGAGGTGGTTCCCGGGTAGCCAGAAGGG

451     ·LeuAlaProCysSerArgSerThrSerGluSerThrAlaAlaLeuGlyCys
      CCTGGCGCCCTGCTCTAGAAAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCT
      GGACCGCGGGACGAGATCTTCGTGGAGGCTCTCGTGTCGGCGGGACCCGA

501     ··LeuValLysAspTyrPheProGluProValThrValSerTrpAsnSer
      GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAGTCA
      CGGACCAGTTCCTGATGAAGGGGCTTGGCCACTGCCACAGCACCTTGAGT

```

圖 42

551 GlyAlaLeuThrSerGlyValHisThrPheProAlaValLeuGlnSerSer
GGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCCTC
CCGCGAGACTGGTCGCCGCACGTGTGGAAGGGTCGACAGGATGTCAGGAG

601 ·GlyLeuTyrSerLeuSerSerValValThrValProSerSerAsnPheGly
AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCG
TCCTGAGATGAGGGAGTCGTGCGACCACTGGCACGGGAGGTCTGTTGAAGC

651 ··ThrGlnThrTyrThrCysAsnValAspHisLysProSerAsnThrLys
GCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG
CGTGGGTCTGGATGTGGACGTTGCATCTAGTGTTCGGGTCTGTGTGGTTC

701 ValAspLysThrVal
GTGGACAAGACAGTTGGTGAGAGGCCAGCTCAGGGAGGGAGGGTGTCTGC
CACCTGTTCTGTCAACCACTCTCCGGTCGAGTCCCTCCCTCCCACAGACG

751 TGGAAGCCAGGCTCAGCCCTCCTGCCTGGACGCACCCCGGCTGTGCAGCC
ACCTTCGGTCCGAGTCGGGAGGACGGACCTGCGTGGGGCCGACACGTCGG

801 CCAGCCCAGGGCAGCAAGGCAGGCCCATCTGTCTCCTCACCCGGAGGCC
GGTCGGGTCCCGTCGTTCCGTCCGGGGTAGACAGAGGAGTGGGCCTCCGG

851 TCTGCCCCCCCCACTCATGCTCAGGGAGAGGGTCTTCTGGCTTTTTCCAC
AGACGGGCGGGGTGAGTACGAGTCCCTCTCCCAGAAGACCGAAAAAGGTG

901 CAGGCTCCAGGCAGGCACAGGCTGGGTGCCCCTACCCAGGCCCTTCACA
GTCCGAGGTCCGTCCGTGTCCGACCCACGGGGATGGGGTCCGGGAAGTGT

951 CACAGGGGCGAGGTGCTTGGCTCAGACCTGCCAAAAGCCATATCCGGGAGG
GTGTCCCGTCCACGAACCGAGTCTGGACGGTTTTCCGGTATAGGCCCTCC

1001 ACCCTGCCCCTGACCTAAGCCGACCCCAAAGGCCAAACTGTCCACTCCCT
TGGGACGGGGACTGGATTCCGGCTGGGGTTTCCGGTTTGACAGGTGAGGGA

1051 CAGCTCGGACACCTTCTCTCCTCCCAGATCCGAGTAACTCCCAATCTTCT
GTCGAGCCTGTGGAAGAGAGGAGGGTCTAGGCTCATTGAGGGTTAGAAGA

1101 GluArgLysCysCysValGluCysProProCysPro
CTCTGCAGAGCGCAAATGTTGTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGGTAAGC
GAGACGTCTCGCGTTTACAACACAGCTCACGGGTGGCACGGGTCCATTCTG

1151 CAGCCCAGGCCTCGCCCTCCAGCTCAAGGCGGGACAGGTGCCCTAGAGTA
GTCGGGTCCGGAGCGGGAGGTGAGTTCGGCCCTGTCCACGGGATCTCAT

1201 GCCTGCATCCAGGGACAGGCCCCAGCTGGGTGCTGACACGTCCACCTCCA
CGGACGTAGGTCCCTGTCCGGGGTCGACCCACGACTGTGCAGGTGGAGGT

AlaProProValAlaGlyProSerValPheLeuPhePro
1251 TCTCTTCCTCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC
AGAGAAGGAGTCGTGGTGGACACCGTCCTGGCAGTCAGAAGGAGAAGGGG

ProLysProLysAspThrLeuMetIleSerArgThrProGluValThrCys·
1301 CCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTG
GGTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAGTGACAC

·ValValValAspValSerHisGluAspProGluValGlnPheAsnTrpTyr·
1351 CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCGAGGTCCAGTTCAACTGGT
GCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGGCTCCAGGTCAAGTTGACCA

··ValAspGlyValGluValHisAsnAlaLysThrLysProArgGluGlu
1401 ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAG
TGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGTGCCCTCCTC

GlnPheAsnSerThrPheArgValValSerValLeuThrValValHisGln·
1451 CAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCACCA
GTCAAGTTGTCTGCAAGGCACACCAGTCGCAGGAGTGCCAACACGTGGT

·AspTrpLeuAsnGlyLysGluTyrLysCysLysValSerAsnLysGlyLeu·
1501 GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCC
CCTGACCGACTTGCCGTTCCCTCATGTTACGTTCCAGAGGTTGTTTCCGG

··ProAlaProIleGluLysThrIleSerLysThrLys
1551 TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGTGGGACCCGC
AGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTGGTTTCCACCCTGGGCG

1601 GGGGTATGAGGGCCACATGGACAGAGGCCGGCTCGGCCACCCTCTGCCC
CCCCATACTCCCGGTGTACCTGTCTCCGGCCGAGCCGGTGGGAGACGGG

GlyGlnProArgGlu
1651 TGGGAGTGACCGCTGTGCCAACCTCTGTCCCTACAGGGCAGCCCCGAGAA
ACCCTCACTGGCGACACGGTTGGAGACAGGGATGTCCCGTCGGGGCTCTT

ProGlnValTyrThrLeuProProSerArgGluGluMetThrLysAsnGln·
1701 CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA
GGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTCCTCTACTGGTTCTTGGT

·ValSerLeuThrCysLeuValLysGlyPheTyrProSerAspIleAlaVal·
1751 GGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCG
CCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATGGGGTCGCTGTAGCGGC

··GluTrpGluSerAsnGlyGlnProGluAsnAsnTyrLysThrThrPro
1801 TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACACCT
ACCTCACCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTGTATGTTCTGGTGTGGA

ProMetLeuAspSerAspGlySerPhePheLeuTyrSerLysLeuThrVal·
1851 CCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGT
GGGTACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCA

·AspLysSerArgTrpGlnGlnGlyAsnValPheSerCysSerValMetHis·
1901 GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC
CCTGTTCTCGTCCACCGTCGTCCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACG

··GluAlaLeuHisAsnHisTyrThrGlnLysSerLeuSerLeuSerPro
1951 ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG
TACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGC

GlyLys
2001 GGTAAG
CCATTT

```

1           MetArgLeuProAlaGlnLeuLeuGlyLeuLeuLeu
           .ATGAGGCTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC
           TACTCCGAGGGGCGAGTCGAGGACCCCCGAGGACG

51       ··LeuTrpPheProGlyAlaArgCysAspIleGlnMetThrGlnSerPro
           TGCTCTGGTTCCCAGGTGCCAGGTGTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCA
           ACGAGACCAAGGGTCCACGGTCCACACTGTAGGTCTACTGGGTCTAGAGGT

101      SerSerLeuSerAlaSerValGlyAspArgValThrIleThrCysArgAla
           TCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGC
           AGGAGGGACAGACGTAGACATCCTCTGTCTCAGTGGTAGTGAACGGCCCCG

151      ·SerGlnGlyIleLysAsnAspLeuGlyTrpTyrGlnGlnLysProGlyLys
           AAGTCAGGGCATTAAAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA
           TTCAGTCCCGTAATTTTACTAAATCCGACCATAGTCGTCTTTGGTCCCT

201      ··AlaProLysArgLeuIleTyrAlaAlaSerSerLeuGlnSerGlyVal
           AAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTC
           TTCGGGGATTTCGCGGACTAGATACGACGTAGGTCAAACGTTTCACCCAG

251      ProSerArgPheSerGlySerGlySerGlyThrGluPheThrLeuThrIle
           CCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAAT
           GGTAGTTCCAAGTCGCCGTCACCTAGACCCTGTCTTAAGTGAGAGTGTTA

301      ·SerSerLeuGlnProGluAspPheAlaThrTyrTyrCysLeuGlnHisAsn
           CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATA
           GTCGTGCGACGTCGGACTTCTAAAACGTTGAATAATGACAGATGTCGTAT

351      ··SerTyrProCysSerPheGlyGlnGlyThrLysLeuGluIleLysArg
           ATAGTTATCCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGA
           TATCAATAGGCACGTCAAACCGGTCCCCTGGTTCGACCTCTAGTTTGCT

401      ThrValAlaAlaProSerValPheIlePheProProSerAspGluGlnLeu
           ACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT
           TGACACCGACGTGGTAGACAGAAGTAGAAGGGCGGTAGACTACTCGTCAA

451      ·LysSerGlyThrAlaSerValValCysLeuLeuAsnAsnPheTyrProArg
           GAAATCTGGAAGTGCTAGCGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA
           CTTTAGACCTTGACGATCGCAACACACGGACGACTTATTGAAGATAGGGT

501      ··GluAlaLysValGlnTrpLysValAspAsnAlaLeuGlnSerGlyAsn
           GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC
           CTCTCCGGTTTCATGTACCTTCCACCTATTGCGGGAGGTTAGCCCATTG

```

圖 43

551 SerGlnGluSerValThrGluGlnAspSerLysAspSerThrTyrSerLeu
TCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT
AGGGTCCTCTCACAGTGTCTCGTCCTGTCGTTCTGTCGTGGATGTCGGA

601 ·SerSerThrLeuThrLeuSerLysAlaAspTyrGluLysHisLysValTyr
CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCT
GTCGTCGTGGGACTGCGACTCGTTTCGTCTGATGCTCTTTGTGTTTCAGA

651 ··AlaCysGluValThrHisGlnGlyLeuSerSerProValThrLysSer
ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC
TGCGGACGCTTCAGTGGGTAGTCCCGGACTCGAGCGGGCAGTGTTCCTCG

701 PheAsnArgGlyGluCys
TTCAACAGGGGAGAGTGT
AAGTTGTCCCCTCTCACA

1 MetLysHisLeuTrpPhePheLeuLeuLeuValAla
ATGAAACATCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGG
TACTTTGTAGACACCAAGAAGGAGGACGACCACC

51 ··AlaProArgTrpValLeuSerGlnValGlnLeuGlnGluSerGlyPro
CAGCTCCCAGATGGGTCTGTCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCA
GTCGAGGGTCTACCCAGGACAGGGTCCACGTCGACGTCCTCAGCCCCGGT

101 GlyLeuValLysProSerGlnThrLeuSerLeuThrCysThrValSerGly
GGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
CCTGACCCTTCGGAAGTGTCTGGGACAGGGAGTGGACGTGACAGAGACC

151 ·AlaSerIleSerSerGlyAlaTyrTyrTrpSerTrpIleArgGlnHisPro
TGCCTCCATCAGCAGTGGTGCTTACTACTGGAGTTGGATCCGCCAGCACC
ACGGAGGTAGTCGTCACCACGAATGATGACCTCAACCTAGGCGGTCTGTGG

201 ··GlyLysGlyLeuGluTrpIleGlyTyrIleTyrLysSerGluThrSer
CAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATAAGAGTGAGACCTCC
GTCCCTTCCCGACCTCACCTAACCCATGTAGATATTCTCACTCTGGAGG

251 TyrTyrAsnProSerLeuLysSerArgLeuThrLeuSerValAspThrSer
TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGACTTACCCTATCAGTAGACACGTC
ATGATGTTGGGCAGGGAGTTCTCAGCTGAATGGGATAGTCATCTGTGCAG

301 ·LysAsnGlnPheSerLeuAsnLeuIleSerValThrAlaAlaAspThrAla
TAAGAACCAGTTCTCCCTGAACCTGATCTCTGTGACTGCCGCGGACACGG
ATTCTTGGTCAAGAGGGACTTGGACTAGAGACACTGACGGCGCCTGTGCC

351 ··ValTyrTyrCysAlaArgAspLysLeuGlyIleAlaAspTyrTrpGly
CCGTGTATTATTGTGCGAGAGATAAACTGGGGATCGCGGACTACTGGGGC
GGCACATAATAACACGCTCTCTATTTGACCCCTAGCGCCTGATGACCCCG

401 GlnGlyThrLeuValThrValSerSerAlaSerThrLysGlyProSerVal
CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGT
GTCCCTTGGGACCAGTGGCAGAGGAGTCGGAGGTGGTTCCCGGGTAGCCA

451 ·PheProLeuAlaProCysSerArgSerThrSerGluSerThrAlaAlaLeu
CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCTAGAAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCC
GAAGGGGGACCGCGGGACGAGATCTTCGTGGAGGCTCTCGTGTGGCGGG

501 ··GlyCysLeuValLysAspTyrPheProGluProValThrValSerTrp
TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGG
ACCCGACGGACAGTTCCTGATGAAGGGGCTTGCCCACTGCCACAGCACC

圖 44

AsnSerGlyAlaLeuThrSerGlyValHisThrPheProAlaValLeuGln
551 AACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTACA
TTGAGTCCGCGAGACTGGTCGCCGCACGTGTGGAAGGGTCGACAGGATGT

·SerSerGlyLeuTyrSerLeuSerSerValValThrValProSerSerAsn
601 GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA
CAGGAGTCCTGAGATGAGGGAGTCGTCGCACCACTGGCACGGGAGGTCGT

··PheGlyThrGlnThrTyrThrCysAsnValAspHisLysProSerAsn
651 ACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAAC
TGAAGCCGTGGGTCTGGATGTGGACGTTGCATCTAGTGTTGGGGTCGTTG

ThrLysValAspLysThrVal
701 ACCAAGGTGGACAAGACAGTTGGTGAGAGGCCAGCTCAGGGAGGGAGGGT
TGGTTCCACCTGTTCTGTCAACCACTCTCCGGTCGAGTCCCTCCCTCCCA

751 GTCTGCTGGAAGCCAGGCTCAGCCCTCCTGCCTGGACGCACCCCGGTGT
CAGACGACCTTCGGTCCGAGTCGGGAGGACGGACCTGCGTGGGGCCGACA

801 GCAGCCCCAGCCCAGGGCAGCAAGGCAGGCCCCATCTGTCTCCTCACCCG
CGTCGGGGTCGGGTCCCGTCGTTCCGTCCGGGGTAGACAGAGGAGTGGGC

851 GAGGCCTCTGCCCCCCCCACTCATGCTCAGGGAGAGGGTCTTCTGGCTTT
CTCCGGAGACGGGCGGGTGAGTACGAGTCCCTCTCCCAGAAGACCGAAA

901 TTCCACCAGGCTCCAGGCAGGCACAGGCTGGGTGCCCCTACCCAGGCCC
AAGGTGGTCCGAGGTCCGTCCGTGTCCGACCCACGGGGATGGGGTCCGGG

951 TTCACACACAGGGGCAGGTGCTTGGCTCAGACCTGCCAAAAGCCATATCC
AAGTGTGTGTCCCCGTCCACGAACCGAGTCTGGACGGTTTTTCGGTATAGG

1001 GGGAGGACCCTGCCCCTGACCTAAGCCGACCCCAAAGGCCAAACTGTCCA
CCCTCCTGGGACGGGGACTGGATTTCGGCTGGGGTTTTCCGGTTTGACAGGT

1051 CTCCCTCAGCTCGGACACCTTCTCTCCTCCCAGATCCGAGTAACTCCCAA
GAGGGAGTCGAGCCTGTGGAAGAGAGGAGGGTCTAGGCTCATTGAGGGTT

GluArgLysCysCysValGluCysProProCysPro
1101 TCTTCTCTCTGCAGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCAACCGTGCCAG
AGAAGAGAGACGTCTCGCGTTTACAACACAGCTCACGGGTGGCACGGGTC

1151 GTAAGCCAGCCCAGGCCTCGCCCTCCAGCTCAAGGCGGGACAGGTGCCCT
CATTCGGTCCGGTCCGGAGCGGGAGGTCGAGTTCCGCCCTGTCCACGGGA

1201 AGAGTAGCCTGCATCCAGGGACAGGCCCCAGCTGGGTGCTGACACGTCCA
TCTCATCGGACGTAGGTCCCTGTCCGGGGTCGACCCACGACTGTGCAGGT

AlaProProValAlaGlyProSerValPheLeu
1251 CCTCCATCTCTTCCTCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCTC
GGAGGTAGAGAAGGAGTCGTGGTGGACACCGTCCTGGCAGTCAGAAGGAG

PheProProLysProLysAspThrLeuMetIleSerArgThrProGluVal
1301 TTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT
AAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCA

·ThrCysValValValAspValSerHisGluAspProGluValGlnPheAsn
1351 CACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA
GTGCACGCACCAACCACTGCACTCGGTGCTTCTGGGGCTCCAGGTCAAGT

··TrpTyrValAspGlyValGluValHisAsnAlaLysThrLysProArg
1401 ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGG
TGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGTGCC

GluGluGlnPheAsnSerThrPheArgValValSerValLeuThrValVal
1451 GAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGT
CTCCTCGTCAAGTTGTCTGCAAGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAACA

·HisGlnAspTrpLeuAsnGlyLysGluTyrLysCysLysValSerAsnLys
1501 GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
CGTGGTCTTGACCGACTTGCCGTTCTCATGTTACGTTCCAGAGGTTGT

··GlyLeuProAlaProIleGluLysThrIleSerLysThrLys
1551 AAGGCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGTGGG
TTCCGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTTGGTTTCCACCC

ACCCGCGGGGTATGAGGGCCACATGGACAGAGGCCGGCTCGGCCACCCCT
1601 TGGGCGCCCCATACTCCCGGTGTACCTGTCTCCGGCCGAGCCGGGTGGGA

GlyGlnPro
1651 CTGCCCTGGGAGTGACCGCTGTGCCAACCTCTGTCCCTACAGGGCAGCCC
GACGGGACCCTCACTGGCGACACGGTTGGAGACAGGGATGTCCCGTCGGG

ArgGluProGlnValTyrThrLeuProProSerArgGluGluMetThrLys
1701 CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA
GCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGTAGGGCCCTCCTCTACTGGTT

·AsnGlnValSerLeuThrCysLeuValLysGlyPheTyrProSerAspIle
1751 GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACA
CTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACAGTTTCCGAAGATGGGGTCGCTGT

··AlaValGluTrpGluSerAsnGlyGlnProGluAsnAsnTyrLysThr
1801 TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACC
AGCGGCACCTCACCTCTCGTTACCCGTGGCCTCTTGTGATGTTCTGG

1851 ThrProProMetLeuAspSerAspGlySerPhePheLeuTyrSerLysLeu
 ACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCT
 TGTGGAGGGTACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCTGA

1901 ·ThrValAspLysSerArgTrpGlnGlnGlyAsnValPheSerCysSerVal
 CACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG
 GTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCGTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGC

1951 ··MetHisGluAlaLeuHisAsnHisTyrThrGlnLysSerLeuSerLeu
 TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG
 ACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGAC

2001 SerProGlyLys
 TCTCCGGGTAAA
 AGAGGCCCATTT

```

1           MetArgValProAlaGlnLeuLeuGlyLeuLeuLeu
           ATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC
           TACTCCCAGGGGCGAGTCGAGGACCCCGAGGACG

51      ··LeuTrpPheProGlyAlaArgCysAspIleGlnMetThrGlnSerPro
           TGCTCTGGTTCCCAGGCGCCAGGTGTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCA
           ACGAGACCAAGGTCCGCGGTCCACACTGTAGGTCTACTGGGTGAGAGGT

101     SerSerLeuSerAlaSerValGlyAspArgValThrIleThrCysArgAla
           TCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGC
           AGGAGGGACAGACGTAGACATCCTCTGTCTCAGTGGTAGTGAACGGCCCCG

151     ·SerGlnAspIleArgAsnAspLeuGlyTrpTyrGlnGlnLysProGlyLys
           AAGTCAGGACATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA
           TTCAGTCCTGTAATCTTTACTAAATCCGACCATAGTCGTCTTTGGTCCCT

201     ··AlaProLysArgLeuIleTyrAlaAlaSerAsnLeuGlnSerGlyVal
           AAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTC
           TTCGGGGATTTCGCGGACTAGATACGACGTAGGTAAACGTTTCACCCAG

251     ProSerArgPheSerGlySerGlySerGlyThrGluPheThrLeuThrIle
           CCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTACAAT
           GGTAGTTCCAAGTCGCCGTCACCTAGACCCTGTCTTAAGTGAGAGTGTTA

301     ·SerSerLeuGlnProGluAspPheAlaThrTyrTyrCysLeuGlnHisAsn
           CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACTTATTACTGTCTACAGCATA
           GTCGTCGGACGTCGGACTTCTAAACGTTGAATAATGACAGATGTCGTAT

351     ··SerTyrProProThrPheGlyGlyGlyThrLysValGluIleLysArg
           ATAGCTACCCTCCCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA
           TATCGATGGGAGGGTGAAAGCCGCTCCCTGGTTCCACCTTTAGTTTGCT

401     ThrValAlaAlaProSerValPheIlePheProProSerAspGluGlnLeu
           ACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT
           TGACACCGACGTGGTAGACAGAAGTAGAAGGGCGGTAGACTACTCGTCAA

451     ·LysSerGlyThrAlaSerValValCysLeuLeuAsnAsnPheTyrProArg
           GAAATCTGGAAGTGCTAGCGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA
           CTTTAGACCTTGACGATCGCAACACACGGACGACTTATTGAAGATAGGGT

501     ··GluAlaLysValGlnTrpLysValAspAsnAlaLeuGlnSerGlyAsn
           GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC
           CTCTCCGGTTTCATGTACCTTCCACCTATTGCGGGAGGTTAGCCCATTG

```

圖 45

551 SerGlnGluSerValThrGluGlnAspSerLysAspSerThrTyrSerLeu
TCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT
AGGGTCCTCTCACAGTGTCTCGTCCTGTCGTTCCCTGTCGTGGATGTCGGA

601 ·SerSerThrLeuThrLeuSerLysAlaAspTyrGluLysHisLysValTyr
CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCT
GTCGTCGTGGGACTGCGACTCGTTTCGTCTGATGCTCTTTGTGTTTCAGA

651 ··AlaCysGluValThrHisGlnGlyLeuSerSerProValThrLysSer
ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC
TGCGGACGCTTCAGTGGGTAGTCCCGGACTCGAGCGGGCAGTGTTCCTCG

701 PheAsnArgGlyGluCys
TTCAACAGGGGAGAGTGT
AAGTTGTCCCCTCTCACA

1 MetLysHisLeuTrpPhePheLeuLeuLeuValAla
 ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGG
 TACTTTGTGGACACCAAGAAGGAAGAGGACCACC

 51 ··AlaProArgTrpValLeuSerGlnValGlnLeuGlnGluSerGlyPro
 CAGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCA
 GTCGAGGGTCTACCCAGGACAGGGTCCACGTCGACGTCCTCAGCCCGGT

 101 GlyLeuValLysProSerGluThrLeuSerLeuThrCysThrValSerGly
 GGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
 CCTGACCACTTCGGAAGCCTCTGGGACAGGGAGTGGACGTGACAGAGACC

 151 ·ValSerIleSerAsnTyrTyrTrpSerTrpIleArgGlnSerProGlyLys
 TGTCTCCATCAGTAATTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGTCCCAGGGA
 ACAGAGGTAGTCATTAATGATGACCTCGACCTAGGCCGTCAGGGGTCCCT

 201 ··GlyLeuGluTrpIleGlyTyrIleTyrTyrSerGlySerProTyrTyr
 AGGGACTGGAGTGGATTGGATATATCTATTACAGTGGGAGTCCCTATTAC
 TCCCTGACCTCACCTAACCTATATAGATAATGTCACCCTCAGGGATAATG

 251 AsnProSerLeuLysSerArgValThrIleSerAlaAspThrSerLysAsn
 AACCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACTATATCTGCAGACACGTCCAAGAA
 TTGGGGAGGGAGTTCTCAGCTCAGTGATATAGACGTCTGTGCAGGTTCTT

 301 ·GlnPheSerLeuLysLeuSerSerValThrAlaAlaAspThrAlaIleTyr
 CCAATTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCATTT
 GGTAAAGAGGGACTTCGACTCGAGACACTGGCGACGCCTGTGCCGGTAAA

 351 ··TyrCysAlaArgGluLysLeuGlyIleGlyAspTyrTrpGlyGlnGly
 ATTACTGTGCGAGAGAAAACTGGGGATTGGAGACTACTGGGGCCAGGGA
 TAATGACACGCTCTCTTTTGGACCCCTAACCTCTGATGACCCCGGTCCCT

 401 ThrLeuValThrValSerSerAlaSerThrLysGlyProSerValPhePro
 ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
 TGGGACCAGTGGCAGAGGAGTCGGAGGTGGTTCCCGGGTAGCCAGAAGGG

 451 ·LeuAlaProCysSerArgSerThrSerGluSerThrAlaAlaLeuGlyCys
 CCTGGCGCCCTGCTCTAGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCT
 GGACCGCGGGACGAGATCTTCGTGGAGGCTCTCGTGTGGCGGGACCCGA

 501 ··LeuValLysAspTyrPheProGluProValThrValSerTrpAsnSer
 GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCA
 CGGACCAGTTCTGATGAAGGGGCTTGGCCACTGCCACAGCACCTTGAGT

圖 46

551 GlyAlaLeuThrSerGlyValHisThrPheProAlaValLeuGlnSerSer
 GGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTACAGTCCTC
 CCGCGAGACTGGTCGCCGCACGTGTGGAAGGGTCGACAGGATGTCAGGAG

 601 ·GlyLeuTyrSerLeuSerSerValValThrValProSerSerAsnPheGly
 AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCG
 TCCTGAGATGAGGGAGTCGTGCGACCACTGGCACGGGAGGTCGTTGAAGC

 651 ··ThrGlnThrTyrThrCysAsnValAspHisLysProSerAsnThrLys
 GCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG
 CGTGGGTCTGGATGTGGACGTTGCATCTAGTGTTCGGGTCTTGTGGTTC

 701 ValAspLysThrVal
 GTGGACAAGACAGTTGGTGAGAGGCCAGCTCAGGGAGGGAGGGTGTCTGC
 CACCTGTTCTGTCAACCACTCTCCGGTCGAGTCCCTCCCTCCCACAGACG

 751 TGGAAAGCCAGGCTCAGCCCTCCTGCCTGGACGCACCCCGGCTGTGCAGCC
 ACCTTCGGTCCGAGTCGGGAGGACGGACCTGCGTGGGGCCGACACGTCGG

 801 CCAGCCCAGGGCAGCAAGGCAGGCCCATCTGTCTCCTCACCCGGAGGCC
 GGTCCGGTCCCGTCGTTCCGTCCGGGGTAGACAGAGGAGTGGGCCTCCGG

 851 TCTGCCCGCCCCACTCATGCTCAGGGAGAGGGTCTTCTGGCTTTTTCAC
 AGACGGGCGGGGTGAGTACGAGTCCCTCTCCAGAAGACCGAAAAAGGTG

 901 CAGGCTCCAGGCAGGCACAGGCTGGGTGCCCCTACCCAGGCCCTTCACA
 GTCCGAGGTCCGTCCGTGTCCGACCCACGGGGATGGGGTCCGGGAAGTGT

 951 CACAGGGGCAGGTGCTTGGCTCAGACCTGCCAAAAGCCATATCCGGGAGG
 GTGTCCCCGTCCACGAACCGAGTCTGGACGGTTTTTCGGTATAGGCCCTCC

 1001 ACCCTGCCCTGACCTAAGCCGACCCCAAAGGCCAAACTGTCCACTCCCT
 TGGGACGGGGACTGGATTCCGCTGGGGTTTTCCGGTTTGACAGGTGAGGGA

 1051 CAGCTCGGACACCTTCTCTCCTCCCAGATCCGAGTAACTCCCAATCTTCT
 GTCGAGCCTGTGGAAGAGAGGAGGGTCTAGGCTCATTGAGGGTTAGAAGA

 1101 GluArgLysCysCysValGluCysProProCysPro
 CTCTGCAGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGGTAAGC
 GAGACGTCTCGCGTTTACAACACAGCTCACGGGTGGCACGGGTCCATTCC

 1151 CAGCCCAGGCCTCGCCCTCCAGCTCAAGGCGGGACAGGTGCCCTAGAGTA
 GTCGGGTCCGGAGCGGGAGGTCGAGTTCGCCCTGTCCACGGGATCTCAT

 1201 GCCTGCATCCAGGGACAGGCCCCAGCTGGGTGCTGACACGTCCACCTCCA
 CGGACGTAGGTCCCTGTCCGGGGTCGACCCACGACTGTGCAGGTGGAGGT

AlaProProValAlaGlyProSerValPheLeuPhePro
1251 TCTCTTCCTCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC
AGAGAAGGAGTCGTGGTGGACACCGTCCTGGCAGTCAGAAGGAGAAGGGG

ProLysProLysAspThrLeuMetIleSerArgThrProGluValThrCys
1301 CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTG
GGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAGTGCAC

·ValValValAspValSerHisGluAspProGluValGlnPheAsnTrpTyr
1351 CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCGAGGTCCAGTTCAACTGGT
GCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGGCTCCAGGTCAAGTTGACCA

··ValAspGlyValGluValHisAsnAlaLysThrLysProArgGluGlu
1401 ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAG
TGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGTGCCCTCCTC

GlnPheAsnSerThrPheArgValValSerValLeuThrValValHisGln
1451 CAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCACCA
GTCAAGTTGTCGTGCAAGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGAACACGTGGT

·AspTrpLeuAsnGlyLysGluTyrLysCysLysValSerAsnLysGlyLeu
1501 GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCC
CCTGACCGACTTGCCGTTCTCATGTTACGTTCCAGAGGTTGTTTCCGG

··ProAlaProIleGluLysThrIleSerLysThrLys
1551 TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAACCAAAGTGGGACCCGC
AGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTTGGTTTCCACCCTGGGCG

1601 GGGGTATGAGGGCCACATGGACAGAGGCCGGCTCGGCCCACCCTCTGCCC
CCCCATACTCCCGGTGTACCTGTCTCCGGCCGAGCCGGGTGGGAGACGGG

GlyGlnProArgGlu
1651 TGGGAGTGACCGCTGTGCCAACCTCTGTCCCTACAGGGCAGCCCCGAGAA
ACCCTCACTGGCGACACGGTTGGAGACAGGGATGTCCCGTCGGGGCTCTT

ProGlnValTyrThrLeuProProSerArgGluGluMetThrLysAsnGln
1701 CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA
GGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTCCTCTACTGGTTCTTGGT

·ValSerLeuThrCysLeuValLysGlyPheTyrProSerAspIleAlaVal
1751 GGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCG
CCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATGGGGTCGCTGTAGCGGC

··GluTrpGluSerAsnGlyGlnProGluAsnAsnTyrLysThrThrPro
1801 TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACACCT
ACCTCACCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGTGGA

1851 ProMetLeuAspSerAspGlySerPhePheLeuTyrSerLysLeuThrVal
CCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGT
GGGTACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCA

1901 ·AspLysSerArgTrpGlnGlnGlyAsnValPheSerCysSerValMetHis
GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC
CCTGTTCTCGTCCACCGTCGTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACG

1951 ··GluAlaLeuHisAsnHisTyrThrGlnLysSerLeuSerLeuSerPro
ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG
TACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGC

2001 GlyLys
GGTAAA
CCATTT

```

1           MetArgValProAlaGlnLeuLeuGlyLeuLeuLeu
           ATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC
           TACTCCAGGGGCGAGTCGAGGACCCCGAGGACG

51  ··LeuTrpPheProGlyAlaArgCysAspIleGlnMetThrGlnSerPro
           TGCTCTGGTTCCCAGGTGCCAGGTGTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCA
           ACGAGACCAAGGGTCCACGGTCCACACTGTAGGTCTACTGGGTCAGAGGT

101 SerSerLeuSerAlaSerValGlyAspArgValThrIleThrCysArgAla
           TCCTCCCTGTCTGCATCTGTCTGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGC
           AGGAGGGACAGACGTAGACAGCCTCTGTCTCAGTGGTAGTGAACGGCCCCG

151 ·SerGlnGlyIleArgAsnAspLeuGlyTrpTyrGlnGlnLysProGlyLys
           AAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA
           TTCAGTCCCGTAATCTTTACTAAATCCGACCATAGTCGTCTTTGGTCCCT

201 ··AlaProLysArgLeuIleTyrAlaAlaSerSerLeuGlnSerGlyVal
           AAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTC
           TTCGGGGATTTCGCGGACTAGATACGACGTAGGTCAAACGTTTCACCCAG

251 ProSerArgPheSerGlySerGlySerGlyThrGluPheThrLeuThrIle
           CCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAAT
           GGTAGTTCCAAGTCGCCGTCACCTAGACCCTGTCTTAAGTGAGAGTGTTA

301 ·SerSerLeuGlnProGluAspPheAlaThrTyrTyrCysLeuGlnHisAsn
           CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATA
           GTCGTCTGGACGTCCGACTTCTAAAACGTTGAATAATGACAGATGTCGTAT

351 ··SerTyrProProThrPheGlyProGlyThrLysValAspIleLysArg
           ATAGTTACCCTCCCCTTCGGCCCTGGGACCAAGGTGGATATCAAACGA
           TATCAATGGGAGGGTGAAAGCCGGGACCCTGGTTCACCTATAGTTTGCT

401 ThrValAlaAlaProSerValPheIlePheProProSerAspGluGlnLeu
           ACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT
           TGACACCGACGTGGTAGACAGAAGTAGAAGGGCGGTAGACTACTCGTCAA

451 ·LysSerGlyThrAlaSerValValCysLeuLeuAsnAsnPheTyrProArg
           GAAATCTGGAAGTGCTAGCGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA
           CTTTAGACCTTGACGATCGCAACACACGGACGACTTATTGAAGATAGGGT

501 ··GluAlaLysValGlnTrpLysValAspAsnAlaLeuGlnSerGlyAsn
           GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC
           CTCTCCGGTTTCATGTACCTTCCACCTATTGCGGGAGGTTAGCCCATTG

```

圖 47

551 SerGlnGluSerValThrGluGlnAspSerLysAspSerThrTyrSerLeu
TCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT
AGGGTCCTCTCACAGTGTCTCGTCCTGTCGTTCCCTGTCGTGGATGTCGGA

601 ·SerSerThrLeuThrLeuSerLysAlaAspTyrGluLysHisLysValTyr
CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCT
GTCGTCGTGGGACTGCGACTCGTTTCGTCTGATGCTCTTTGTGTTTCAGA

651 ··AlaCysGluValThrHisGlnGlyLeuSerSerProValThrLysSer
ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC
TGCGGACGCTTCAGTGGGTAGTCCCGGACTCGAGCGGGCAGTGTTCCTCG

701 PheAsnArgGlyGluCys
TTCAACAGGGGAGAGTGT
AAGTTGTCCCCTCTCACA

MetLysHisLeuTrpPhePheLeuLeuLeuValAla
1 ATGAAACATCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGG
TACTTTGTAGACACCAAGAAGGAAGAGGACCACC

··AlaProArgTrpValLeuSerGlnValGlnLeuGlnGluSerGlyPro
51 CAGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCA
GTCGAGGGTCTACCCAGGACAGGGTCCACGTCGACGTCCTCAGCCCGGT

GlyLeuValLysProSerGluThrLeuSerLeuThrCysThrValSerGly
101 GGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
CCTGACCACTTCGGAAGCCTCTGGGACAGGGAGTGGACGTGACAGAGACC

·GlySerIleSerArgTyrTyrTrpSerTrpIleArgGlnProProGlyLys
151 TGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGA
ACCGAGGTAGTCAGCAATGATGACCTCGACCTAGGCCGTGCGGGGTCCCT

··GlyLeuGluTrpIleGlyTyrValSerTyrSerGlySerThrTyrTyr
201 AGGGACTGGAGTGGATTGGGTATGTCTCTTACAGTGGGAGCACCTACTAC
TCCCTGACCTCACCTAACCCTACAGAGAATGTCACCCTCGTGGATGATG

AsnProSerLeuLysSerArgValThrIleSerValAspThrSerLysAsn
251 AACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAA
TTGGGGAGGGAGTTCTCAGCTCAGTGGTATAGTCATCTGTGCAGGTTCTT

·GlnPheSerLeuLysLeuSerSerValThrAlaAlaAspThrAlaValTyr
301 CCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGT
GGTCAAGAGGGACTTCGACTCGAGACACTGGCGACGCCTGTGCCGGCACA

··TyrCysAlaArgAspLysLeuGlyIleGlyAspTyrTrpGlyGlnGly
351 ATTACTGTGCGAGAGATAAACTGGGGATTGGAGACTACTGGGGCCAGGGA
TAATGACACGCTCTCTATTTGACCCCTAACCTCTGATGACCCCGGTCCCT

ThrLeuValThrValSerSerAlaSerThrLysGlyProSerValPhePro
401 ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
TGGGACCAGTGGCAGAGGAGTCGGAGGTGGTTCCCGGGTAGCCAGAAGGG

·LeuAlaProCysSerArgSerThrSerGluSerThrAlaAlaLeuGlyCys
451 CCTGGCGCCCTGCTCTAGAAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCT
GGACCGCGGGACGAGATCTTCGTGGAGGCTCTCGTGTGCGCGGGACCCGA

··LeuValLysAspTyrPheProGluProValThrValSerTrpAsnSer
501 GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAGTCA
CGGACCAGTTCCTGATGAAGGGGCTTGGCCACTGCCACAGCACCTTGAGT

圖 48

551 GlyAlaLeuThrSerGlyValHisThrPheProAlaValLeuGlnSerSer
GGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTACAGTCCTC
CCGCGAGACTGGTCGCCGCACGTGTGGAAGGGTCGACAGGATGTCAGGAG

601 ·GlyLeuTyrSerLeuSerSerValValThrValProSerSerAsnPheGly
AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCG
TCCTGAGATGAGGGAGTCGTGCGACCACTGGCACGGGAGGTCGTTGAAGC

651 ··ThrGlnThrTyrThrCysAsnValAspHisLysProSerAsnThrLys
GCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG
CGTGGGTCTGGATGTGGACGTTGCATCTAGTGTTCTGGGTCTGTTGGTTT

701 ValAspLysThrVal
GTGGACAAGACAGTTGGTGAGAGGCCAGCTCAGGGAGGGAGGGTGTCTGC
CACCTGTTCTGTCAACCACTCTCCGGTCGAGTCCCTCCCTCCCACAGACG

751 TGAAGCCAGGCTCAGCCCTCCTGCCTGGACGCACCCCGGCTGTGCAGCC
ACCTTCGGTCCGAGTCGGGAGGACGGACCTGCGTGGGGCCGACACGTCGG

801 CCAGCCCAGGGCAGCAAGGCAGGCCCCATCTGTCTCCTCACCCGGAGGCC
GGTCGGGTCCCGTCGTTCCGTCCGGGGTAGACAGAGGAGTGGGCCTCCGG

851 TCTGCCCGCCCCACTCATGCTCAGGGAGAGGGTCTTCTGGCTTTTTCCAC
AGACGGGCGGGGTGAGTACGAGTCCCTCTCCAGAAGACCGAAAAAGGTG

901 CAGGCTCCAGGCAGGCACAGGCTGGGTGCCCCCTACCCAGGCCCTTACA
GTCCGAGGTCCGTCCGTGTCCGACCCACGGGGATGGGGTCCGGGAAGTGT

951 CACAGGGGCAGGTGCTTGGCTCAGACCTGCCAAAAGCCATATCCGGGAGG
GTGTCCCCGTCCACGAACCGAGTCTGGACGGTTTTTCGGTATAGGCCCTCC

1001 ACCCTGCCCCTGACCTAAGCCGACCCCAAAGGCCAAACTGTCCACTCCCT
TGGGACGGGGACTGGATTCCGGCTGGGGTTTCCGGTTTGACAGGTGAGGGA

1051 CAGCTCGGACACCTTCTCTCCTCCCAGATCCGAGTAACTCCCAATCTTCT
GTCGAGCCTGTGGAAGAGAGGAGGGTCTAGGCTCATTGAGGGTTAGAAGA

1101 GluArgLysCysCysValGluCysProProCysPro
CTCTGCAGAGCGCAAATGTTGTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGGTAAGC
GAGACGTCTCGCGTTTACAACACAGCTCACGGGTGGCACGGGTCCATTGC

1151 CAGCCCAGGCCTCGCCCTCCAGCTCAAGGCGGGACAGGTGCCCTAGAGTA
GTCGGGTCCGGAGCGGGAGGTCGAGTTCCGCCCTGTCCACGGGATCTCAT

1201 GCCTGCATCCAGGGACAGGCCCCAGCTGGGTGCTGACACGTCCACCTCCA
CGGACGTAGGTCCCTGTCCGGGGTCGACCCACGACTGTGCAGGTGGAGGT

AlaProProValAlaGlyProSerValPheLeuPhePro
1251 TCTCTTCCTCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC
AGAGAAGGAGTCGTGGTGGACACCGTCCTGGCAGTCAGAAGGAGAAGGGG

ProLysProLysAspThrLeuMetIleSerArgThrProGluValThrCys
1301 CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTG
GGTTTTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAGTGCAC

·ValValValAspValSerHisGluAspProGluValGlnPheAsnTrpTyr
1351 CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGT
GCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGGCTCCAGGTCAAGTTGACCA

··ValAspGlyValGluValHisAsnAlaLysThrLysProArgGluGlu
1401 ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAG
TGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGTGCCCTCCTC

GlnPheAsnSerThrPheArgValValSerValLeuThrValValHisGln
1451 CAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCACCA
GTCAAGTTGTCGTGCAAGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAACACGTGGT

·AspTrpLeuAsnGlyLysGluTyrLysCysLysValSerAsnLysGlyLeu
1501 GGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCC
CCTGACCGACTTGCCGTTCTCATGTTACGTTCCAGAGGTTGTTTCCGG

··ProAlaProIleGluLysThrIleSerLysThrLys
1551 TCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGTGGGACCCGC
AGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTTGGTTTCCACCCTGGGCG

GGGGTATGAGGGCCACATGGACAGAGGCCGGCTCGGCCACCCCTCTGCCC
1601 CCCATACTCCCGGTGTACCTGTCTCCGGCCGAGCCGGGTGGGAGACGGG

GlyGlnProArgGlu
1651 TGGGAGTGACCGCTGTGCCAACCTCTGTCCCTACAGGGCAGCCCCGAGAA
ACCCTCACTGGCGACACGGTTGGAGACAGGGATGTCCCGTCGGGGCTCTT

ProGlnValTyrThrLeuProProSerArgGluGluMetThrLysAsnGln
1701 CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA
GGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTCCTCTACTGGTTCTTGGT

·ValSerLeuThrCysLeuValLysGlyPheTyrProSerAspIleAlaVal
1751 GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCG
CCAGTCGGACTGGACGGACCAAGTTTCCGAAGATGGGGTCGCTGTAGCGGC

··GluTrpGluSerAsnGlyGlnProGluAsnAsnTyrLysThrThrPro
1801 TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACACCT
ACCTCACCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGTGGA

ProMetLeuAspSerAspGlySerPhePheLeuTyrSerLysLeuThrVal
1851 CCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGT
GGGTACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTGAGTGGCA

·AspLysSerArgTrpGlnGlnGlyAsnValPheSerCysSerValMetHis
1901 GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC
CCTGTTCTCGTCCACCGTCGTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACG

··GluAlaLeuHisAsnHisTyrThrGlnLysSerLeuSerLeuSerPro
1951 ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG
TACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGC

GlyLys
2001 GGTA
CCATTT

1 MetArgLeuProAlaGlnLeuLeuGlyLeuLeuLeu
ATGAGGCTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC
TACTCCGAGGGACGAGTCGAGGACCCCGAGGACG

51 ··LeuTrpPheProGlyAlaArgCysAspIleGlnMetThrGlnSerPro
TGCTCTGGTTCCCAGGTGCCAGGTGTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCA
ACGAGACCAAGGGTCCACGGTCCACACTGTAGGTCTACTGGGTGAGAGGT

101 SerSerLeuSerAlaSerValGlyAspArgValThrIleThrCysArgAla
TCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGC
AGGAGGGACAGACGTAGACATCCTCTGTCTCAGTGGTAGTGAACGGCCCCG

151 ·SerGlnGlyIleArgAsnAspLeuGlyTrpTyrGlnGlnLysProGlyLys
AAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCGGGGA
TTCAGTCCCATAATCTTTACTAAATCCGACCATAGTCGTCTTTGGCCCCCT

201 ··AlaProLysArgLeuIleTyrAlaAlaSerSerLeuGlnSerGlyVal
AAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTC
TTCGGGGATTTCGCGGACTAGATACGACGTAGGTCAAACGTTTCACCCAG

251 ProSerArgPheSerGlySerGlySerGlyThrGluPheThrLeuThrIle
CCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATCACTCTCACAAT
GGTAGTTCCAAGTCGCCGTACCTAGACCCTGTCTTAAGTGAGAGTGTTA

301 ·SerSerLeuGlnProGluAspPheAlaThrTyrTyrCysLeuGlnHisAsn
CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATA
GTCGTGCGGACGTGCGGACTTCTAAAACGTTGAATAATGACAGATGTCGTAT

351 ··SerTyrProCysSerPheGlyGlnGlyThrLysLeuGluIleLysArg
ATAGTTACCCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGA
TATCAATGGGCACGTCAAACCGGTCCCCTGGTTCGACCTCTAGTTTGCT

401 ThrValAlaAlaProSerValPheIlePheProProSerAspGluGlnLeu
ACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT
TGACACCGACGTGGTAGACAGAAGTAGAAGGGCGGTAGACTACTCGTCAA

451 ·LysSerGlyThrAlaSerValValCysLeuLeuAsnAsnPheTyrProArg
GAAATCTGGAAGTCTAGCGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA
CTTTAGACCTTGACGATCGCAACACACGGACGACTTATTGAAGATAGGGT

501 ··GluAlaLysValGlnTrpLysValAspAsnAlaLeuGlnSerGlyAsn
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC
CTCTCCGGTTTCATGTACCTTCCACCTATTGCGGGAGGTAGCCCATTG

551 SerGlnGluSerValThrGluGlnAspSerLysAspSerThrTyrSerLeu
TCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT
AGGGTCCTCTCACAGTGTCTCGTCCTGTCGTTCTGTCGTGGATGTCGGA

601 ·SerSerThrLeuThrLeuSerLysAlaAspTyrGluLysHisLysValTyr
CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCT
GTCGTCGTGGGACTGCGACTCGTTTCGTCTGATGCTCTTTGTGTTTCAGA

651 ··AlaCysGluValThrHisGlnGlyLeuSerSerProValThrLysSer
ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC
TGCGGACGCTTCAGTGGGTAGTCCCGGACTCGAGCGGGCAGTGTTTCTCG

701 PheAsnArgGlyGluCys
TTCAACAGGGGAGAGTGT
AAGTTGTCCCCTCTCACA

1 MetLysHisLeuTrpPhePheLeuLeuLeuValAla
 ATGAAGCATCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGG
 TACTTCGTAGACACCAAGAAGGAGGACGACCACC

51 ··AlaProArgTrpValLeuSerGlnValGlnLeuGlnGluSerGlyPro
 CAGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCA
 GTCGAGGGTCTACCCAGGACAGGGTCCACGTCGACGTCCTCAGCCCCGGT

101 GlyLeuValLysProLeuGlnThrLeuSerLeuThrCysThrValSerGly
 GGACTGGTGAAGCCTTTACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGG
 CCTGACCACTTCGGAAATGTCTGGGACAGGGAGTGGACGTGACAGAGACC

151 ·GlySerIleSerSerGlyValTyrTyrTrpSerTrpIleArgGlnHisPro
 TGGCTCCATCAGCAGTGGTGTCTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACC
 ACCGAGGTAGTCGTCACCACAAATGATGACCTCGACCTAGGCGGTCTGTGG

201 ··GlyLysGlyLeuGluTrpIleGlyTyrIleTyrAsnSerLysThrSer
 CAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATAACAGTAAGACCTCC
 GTCCCTTCCCGGACCTCACCTAACCCATGTAGATATTGTCATTCTGGAGG

251 TyrTyrAsnProSerLeuLysSerArgLeuThrLeuSerValAspThrSer
 TATTATAATCCGTCCCTCAAGAGTCGACTTACCCTATCAGTAGACACGTC
 ATAATATTAGGCAGGGAGTTCTCAGCTGAATGGGATAGTCATCTGTGCAG

301 ·LysAsnGlnPheSerLeuAsnLeuIleSerValThrAlaAlaAspThrAla
 TAAGAACCAGTTCTCCCTGAACCTGATCTCTGTGACTGCCGCGGACACGG
 ATTCTTGGTCAAGAGGGACTTGGACTAGAGACACTGACGGCGCCTGTGCC

351 ··ValTyrTyrCysAlaArgAspLysLeuGlyIleAlaAspTyrTrpGly
 CCGTGTATTACTGTGCGAGAGATAAATTGGGGATCGCGGACTACTGGGGC
 GGCACATAATGACACGCTCTCTATTTAACCCTAGCGCCTGATGACCCCCG

401 GlnGlyThrLeuValThrValSerSerAlaSerThrLysGlyProSerVal
 CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGT
 GTCCCTTGGGACCAGTGGCAGAGGAGTCGGAGGTGGTTCCCGGGTAGCCA

451 ·PheProLeuAlaProCysSerArgSerThrSerGluSerThrAlaAlaLeu
 CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCTAGAACACCTCCGAGAGCACAGCCGCCC
 GAAGGGGGACCGCGGGACGAGATCTTCGTGGAGGCTCTCGTGTCGGCGGG

501 ··GlyCysLeuValLysAspTyrPheProGluProValThrValSerTrp
 TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG
 ACCCGACGGACCAGTTCCTGATGAAGGGGCTTGGCCACTGCCACAGCACC

圖 50

551 AsnSerGlyAlaLeuThrSerGlyValHisThrPheProAlaValLeuGln
 AACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCAGCTGTCCTACA
 TTGAGTCCGCGAGACTGGTCGCCGCACGTGTGGAAGGGTCGACAGGATGT

 601 ·SerSerGlyLeuTyrSerLeuSerSerValValThrValProSerSerAsn
 GTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA
 CAGGAGTCCTGAGATGAGGGAGTCGTCGCACCACTGGCACGGGAGGTCGT

 651 ··PheGlyThrGlnThrTyrThrCysAsnValAspHisLysProSerAsn
 ACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAAC
 TGAAGCCGTGGGTCTGGATGTGGACGTTGCATCTAGTGTTTCGGGTCGTTG

 701 ThrLysValAspLysThrVal
 ACCAAGGTGGACAAGACAGTTGGTGAGAGGCCAGCTCAGGGAGGGAGGGT
 TGGTTCCACCTGTTCTGTCAACCACTCTCCGGTCGAGTCCCTCCCTCCCA

 751 GTCTGCTGGAAGCCAGGCTCAGCCCTCCTGCCTGGACGCACCCCGGCTGT
 CAGACGACCTTCGGTCCGAGTCGGGAGGACGGACCTGCGTGCGGGCCGACA

 801 GCAGCCCCAGCCCAGGGCAGCAAGGCAGGCCCCATCTGTCTCCTCACCCG
 CGTCGGGGTCGGGTCCCGTCGTTCCGTCCGGGGTAGACAGAGGAGTGGGC

 851 GAGGCCTCTGCCCCCCCCACTCATGCTCAGGGAGAGGGTCTTCTGGCTTT
 CTCCGGAGACGGGCGGGGTGAGTACGAGTCCCTCTCCCAGAAGACCGAAA

 901 TTCCACCAGGCTCCAGGCAGGCACAGGCTGGGTGCCCCTACCCAGGCCC
 AAGGTGGTCCGAGGTCCGTCCGTGTCCGACCCACGGGGATGGGGTCCGGG

 951 TTCACACACAGGGGCAGGTGCTTGGCTCAGACCTGCCAAAAGCCATATCC
 AAGTGTGTGTCCCCGTCCACGAACCGAGTCTGGACGGTTTTTCGGTATAGG

 1001 GGGAGGACCCTGCCCCTGACCTAAGCCGACCCCAAAGGCCAAACTGTCCA
 CCCTCCTGGGACGGGGACTGGATTCCGGCTGGGGTTTTCCGGTTTGACAGGT

 1051 CTCCCTCAGCTCGGACACCTTCTCTCCTCCAGATCCGAGTAACTCCCAA
 GAGGGAGTCGAGCCTGTGGAAGAGAGGAGGGTCTAGGCTCATTGAGGGTT

 1101 GluArgLysCysCysValGluCysProProCysPro
 TCTTCTCTCTGCAGAGCGCAAATGTTGTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAG
 AGAAGAGAGACGTCTCGCGTTTACAACACAGCTCACGGGTGGCACGGGTC

 1151 GTAAGCCAGCCCAGGCCTCGCCCTCCAGCTCAAGGCGGGACAGGTGCCCT
 CATTCGGTCGGGTCCGGAGCGGGAGGTGAGTTCCGCCCTGTCCACGGGA

 1201 AGAGTAGCCTGCATCCAGGGACAGGCCCCAGCTGGGTGCTGACACGTCCA
 TCTCATCGGACGTAGGTCCCTGTCCGGGGTCGACCCACGACTGTGCAGGT

AlaProProValAlaGlyProSerValPheLeu
1251 CCTCCATCTCTTCCTCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCTC
GGAGGTAGAGAAGGAGTCGTGGTGGACACCGTCCTGGCAGTCAGAAGGAG

PheProProLysProLysAspThrLeuMetIleSerArgThrProGluVal
1301 TTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT
AAGGGGGGTTTGGGTTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCA

·ThrCysValValValAspValSerHisGluAspProGluValGlnPheAsn
1351 CACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA
GTGCACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGGCTCCAGGTCAAGT

··TrpTyrValAspGlyValGluValHisAsnAlaLysThrLysProArg
1401 ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGG
TGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGTGCC

GluGluGlnPheAsnSerThrPheArgValValSerValLeuThrValVal
1451 GAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGT
CTCCTCGTCAAGTTGTCTGTGCAAGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAACA

·HisGlnAspTrpLeuAsnGlyLysGluTyrLysCysLysValSerAsnLys
1501 GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
CGTGGTCTTGACCGACTTGCCGTTCTCATGTTACGTTCCAGAGGTTGT

··GlyLeuProAlaProIleGluLysThrIleSerLysThrLys
1551 AAGGCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAACCAAAGGTGGG
TTCCGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTGGTTTCCACCC

ACCCGCGGGGTATGAGGGCCACATGGACAGAGGCCGGCTCGGCCCCACCT
1601 TGGGCGCCCCATACTCCCGGTGTACCTGTCTCCGGCCGAGCCGGGTGGGA

GlyGlnPro
1651 CTGCCCTGGGAGTGACCGCTGTGCCAACCTCTGTCCCTACAGGGCAGCCC
GACGGGACCCTCACTGGCGACACGGTTGGAGACAGGGATGTCCCGTCGGG

ArgGluProGlnValTyrThrLeuProProSerArgGluGluMetThrLys
1701 CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA
GCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTCCTCTACTGGTT

·AsnGlnValSerLeuThrCysLeuValLysGlyPheTyrProSerAspIle
1751 GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA
CTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATGGGGTCGCTGT

··AlaValGluTrpGluSerAsnGlyGlnProGluAsnAsnTyrLysThr
1801 TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACC
AGCGGCACCTCACCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTGATGTTCTGG

1851 ThrProProMetLeuAspSerAspGlySerPhePheLeuTyrSerLysLeu
ACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCT
TGTGGAGGGTACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGA

1901 ·ThrValAspLysSerArgTrpGlnGlnGlyAsnValPheSerCysSerVal
CACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG
GTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCGTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGC

1951 ··MetHisGluAlaLeuHisAsnHisTyrThrGlnLysSerLeuSerLeu
TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG
ACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGAC

2001 SerProGlyLys
TCTCCGGGTAAA
AGAGGCCCATTT

1 MetArgValProAlaGlnLeuLeuGlyLeuLeuLeu
ATGAGGGTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC
TACTCCCAGGGACGAGTCGAGGACCCCGAGGACG

51 ··LeuTrpPheProGlyAlaArgCysAspIleGlnMetThrGlnSerPro
TGCTCTGGTTCCCAGGTGCCAGGTGTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCA
ACGAGACCAAGGGTCCACGGTCCACACTGTAGGTCTACTGGGTGAGAGGT

101 SerSerLeuSerAlaSerValGlyAspArgValThrIleThrCysArgThr
TCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGAC
AGGAGGGACAGACGTAGACATCCTCTGTCTCAGTGGTAGTGAACGGCCTG

151 ·SerGlnGlyIleArgAsnAspLeuGlyTrpTyrGlnGlnLysProGlyLys
AAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA
TTCAGTCCCCTAATCTTTACTAAATCCGACCATAGTCGTCTTTGGTCCCT

201 ··AlaProLysArgLeuIleTyrAlaAlaSerSerLeuGlnSerGlyVal
AAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTC
TTCGGGGATTTCGCGGACTAGATACGACGTAGGTCAAACGTTTCACCCAG

251 ProSerArgPheSerGlySerGlySerGlyThrGluPheThrLeuThrIle
CCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTACAAT
GGTAGTTCCAAGTCGCCGTACCTAGACCCTGTCTTAAGTGAGAGTGTTA

301 ·SerSerLeuGlnProGluAspPheAlaThrTyrTyrCysLeuGlnHisAsn
CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATA
GTCGTCCGACGTCCGACTTCTAAACGTTGAATAATGACAGATGTCGTAT

351 ··SerTyrProProThrPheGlyGlyGlyThrLysValGluIleLysArg
ATAGCTACCCTCCCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA
TATCGATGGGAGGGTGAAAGCCGCTCCCTGGTTCACCTCTAGTTTGCT

401 ThrValAlaAlaProSerValPheIlePheProProSerAspGluGlnLeu
ACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT
TGACACCGACGTGGTAGACAGAAAGTAGAAGGGCGGTAGACTACTCGTCAA

451 ·LysSerGlyThrAlaSerValValCysLeuLeuAsnAsnPheTyrProArg
GAAATCTGGAACTGCTAGCGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA
CTTTAGACCTTGACGATCGCAACACACGGACGACTTATTGAAGATAGGGT

501 ··GluAlaLysValGlnTrpLysValAspAsnAlaLeuGlnSerGlyAsn
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC
CTCTCCGGTTTCATGTACCTTCCACCTATTGCGGGAGGTTAGCCCATTG

圖 51

551 SerGlnGluSerValThrGluGlnAspSerLysAspSerThrTyrSerLeu
TCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT
AGGGTCCTCTCACAGTGTCTCGTCCTGTCGTTCTGTCGTGGATGTCGGA

601 ·SerSerThrLeuThrLeuSerLysAlaAspTyrGluLysHisLysValTyr
CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCT
GTCGTCGTGGGACTGCGACTCGTTTCGTCTGATGCTCTTTGTGTTTCAGA

651 ··AlaCysGluValThrHisGlnGlyLeuSerSerProValThrLysSer
ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC
TGCGGACGCTTCAGTGGGTAGTCCCGGACTCGAGCGGGCAGTGTTCCTCG

701 PheAsnArgGlyGluCys
TTCAACAGGGGAGAGTGT
AAGTTGTCCCCTCTCACA

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

公告

本

申請專利範圍：

98年10月20日修正替換本

1. 一種在哺乳動物中激活人類紅血球生成素受體之內源活性之經分離之抗體或其抗體片段，其包括：至少一個具有 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列之重鏈可變區或包含 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列之其抗體片段，及至少一個具有 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列之輕鏈可變區或包含 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列之其抗體片段，其中該抗體或其抗體片段不與具有 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列的肽產生交互作用。
2. 一種在哺乳動物中激活人類紅血球生成素受體之內源活性之經分離之抗體或其抗體片段，該抗體包括：包含 SEQ ID NO:51 及 SEQ ID NO:53 之至少一個重鏈可變區和一個輕鏈可變區或其抗體片段的胺基酸序列，其中該抗體或其抗體片段不與具有 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列的肽產生交互作用。
3. 一種能夠在哺乳動物中與人類紅血球生成素受體結合之經分離的抗體或其抗體片段，該抗體包括：至少一個具有 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列之重鏈可變區，及至少一個具有 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列之輕鏈可變區，或包含 SEQ ID NO:3 及 SEQ ID NO:5 之其抗體片段。
4. 一種能夠在哺乳動物中與人類紅血球生成素受體結合之經分離的抗體或其抗體片段，該抗體包括：至少一個具有 SEQ ID NO:51 之胺基酸序列之重鏈可變區，及至少一個具有 SEQ ID NO:53 之胺基酸序列之輕鏈可變區，或包

含 SEQ ID NO:51 及 SEQ ID NO:53 之其抗體片段。

5. 一種能夠在哺乳動物中與人類紅血球生成素受體結合之經分離的抗體，該抗體包括重鏈可變區，其包括從 CDR1 到 CDR3 的具有 SEQ ID NO:58 之胺基酸序列的連續序列，及輕鏈可變區，其包括從 CDR1 到 CDR3 的具有 SEQ ID NO:62 之胺基酸序列的連續序列，及其片段。
6. 一種在哺乳動物中激活人類紅血球生成素受體之內源活性之經分離之抗體或其抗體片段，其中該抗體為 Ab12，其中 Ab12 具有食品工業發展研究所寄存編號 BCRC 960202。
7. 如申請專利範圍第 6 項之治療上有效含量之抗體或抗體片段，其係用以製備用於在哺乳動物中激活人類紅血球生成素受體之內源活性之藥物。
8. 如申請專利範圍第 6 項之治療上有效含量之抗體或抗體片段，其係用以製備用於藉由激活受體而治療哺乳動物之紅血球再生不良之藥物。
9. 如申請專利範圍第 6 項之治療上有效含量之抗體或抗體片段，其係用以製備用於藉由激活受體而治療哺乳動物之貧血之藥物。
10. 一種醫藥組合物，其包含治療上有效含量之如申請專利範圍第 6 項之抗體或其抗體片段，及在醫藥上可接受之賦形劑。
11. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之抗體片段，其中該片段係選自由 Fab 片段、Fab' 片段、F(ab')₂ 片段及 Fv 片段所組成之群。

年 月 日修正替換頁

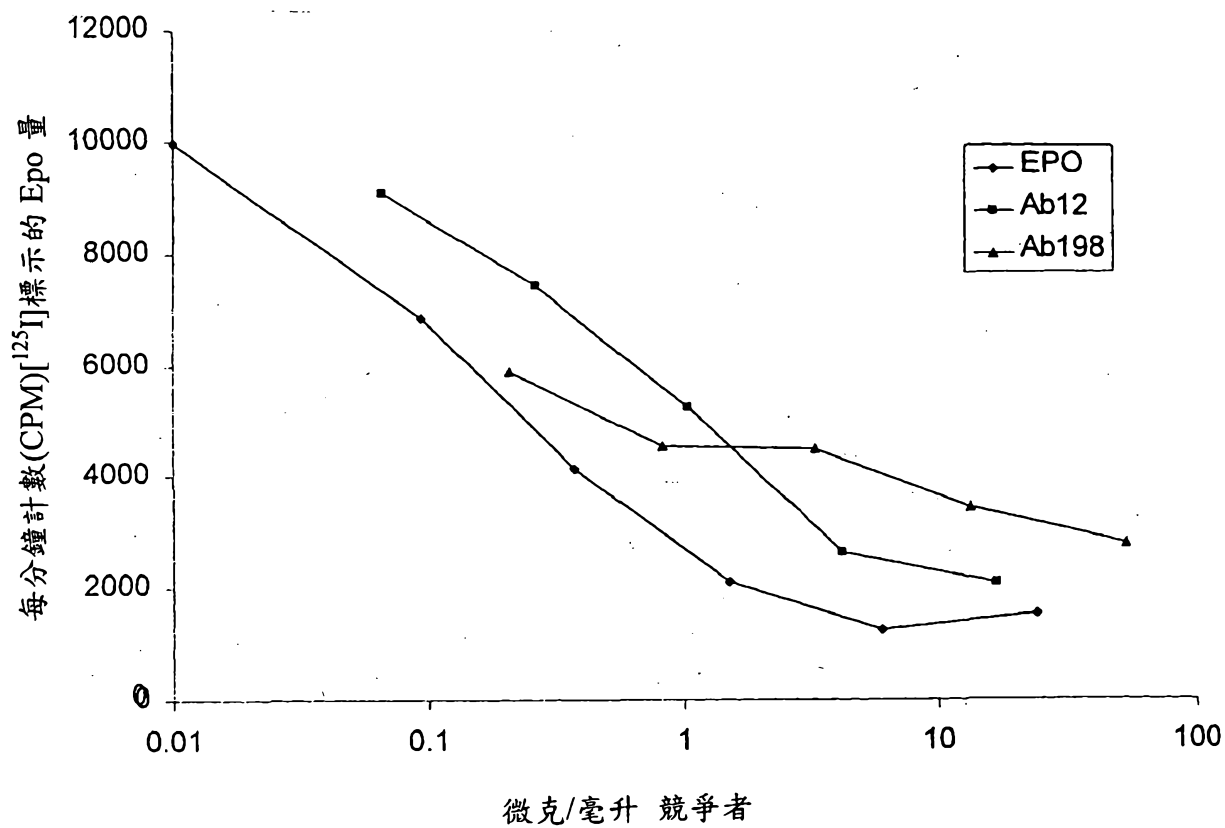


圖 5

年 月 日修 換頁

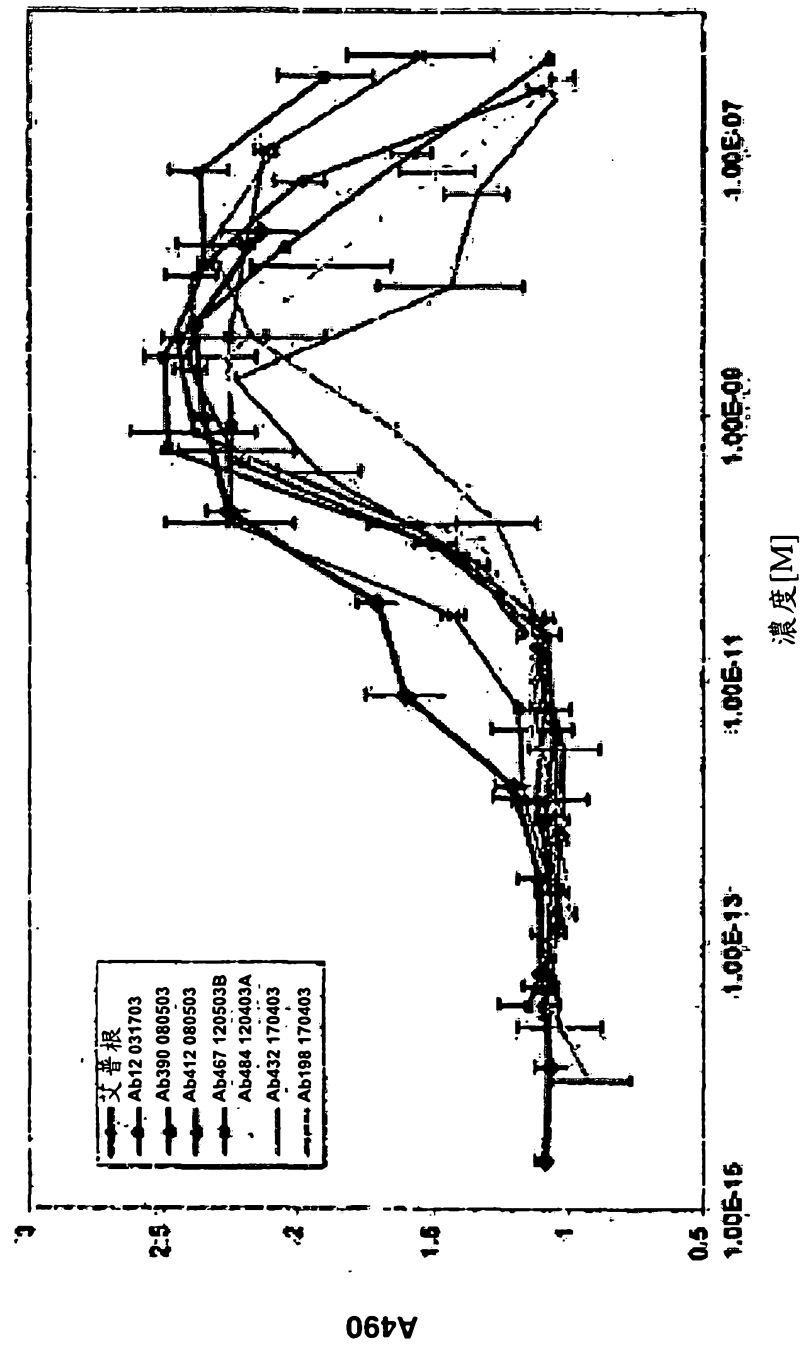


圖 6

年 月 日修正替換頁

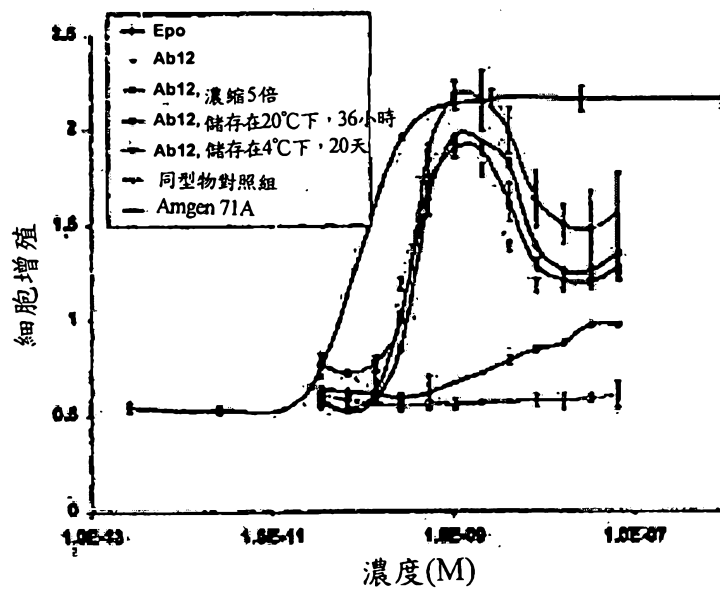
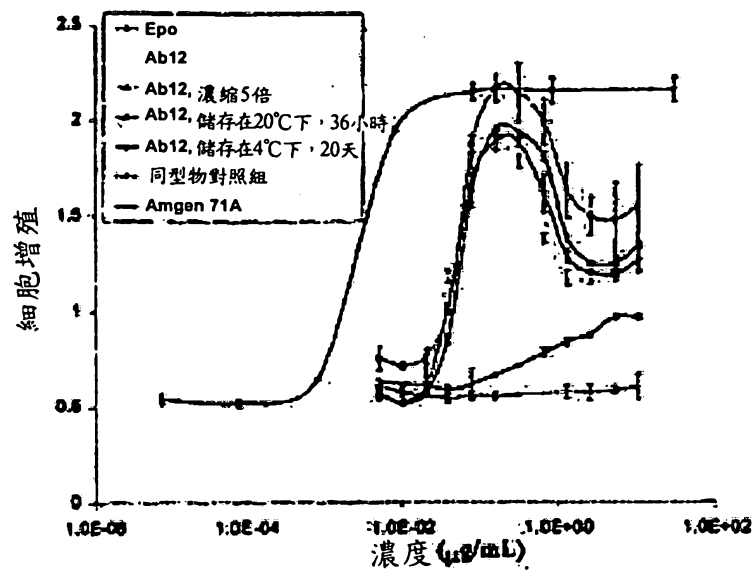


圖 7

年 月 日修正時換頁

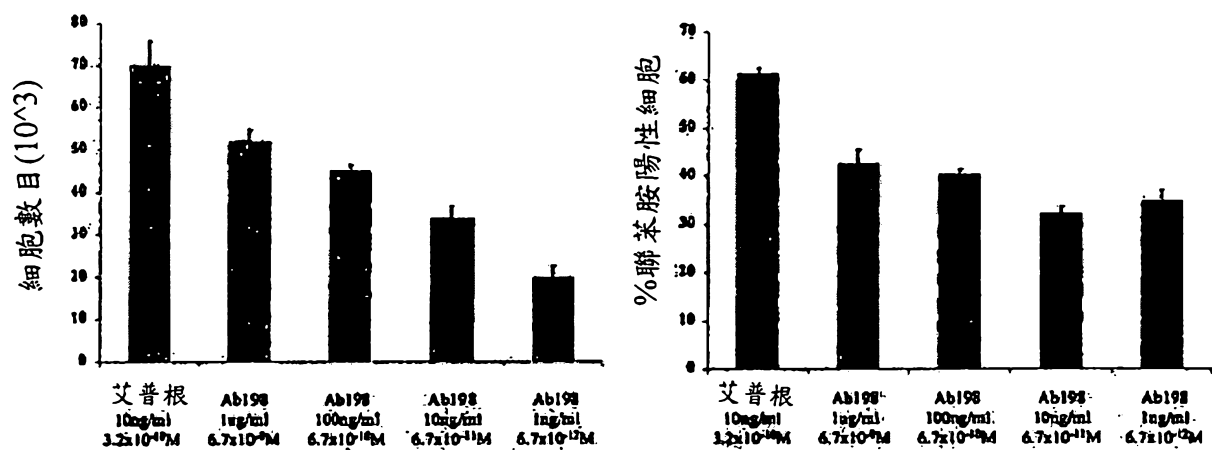


圖 9

年 月 日修正替換頁

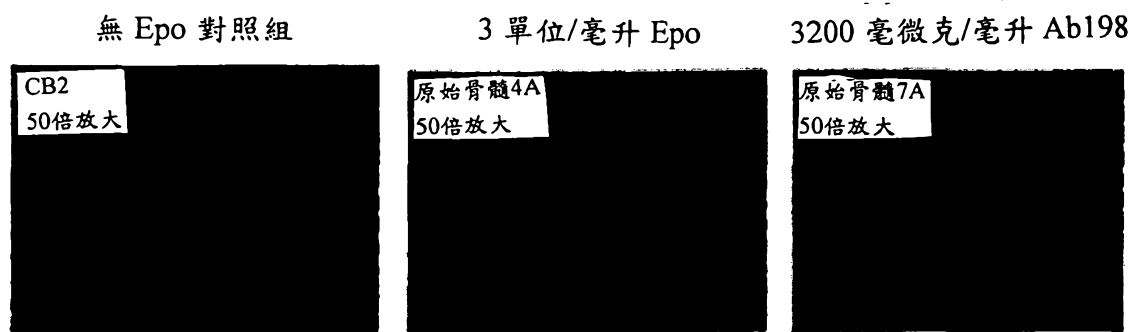


圖 10

年 月 日修正替換頁

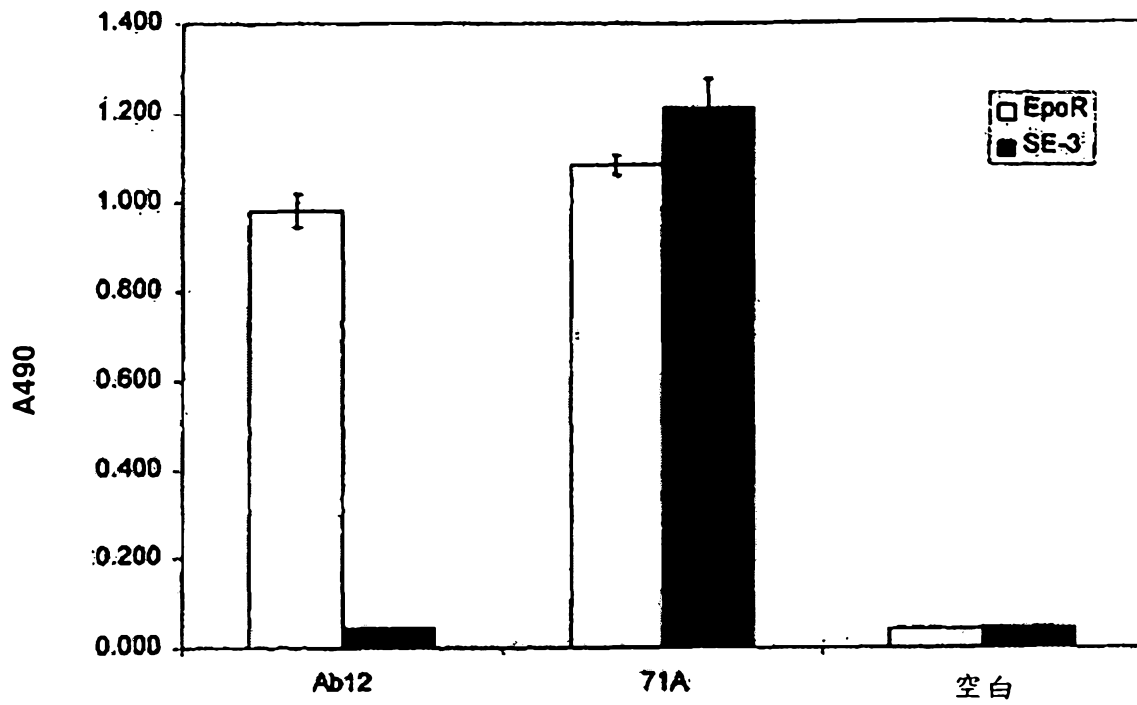


圖 11

年 月 日修正替換頁

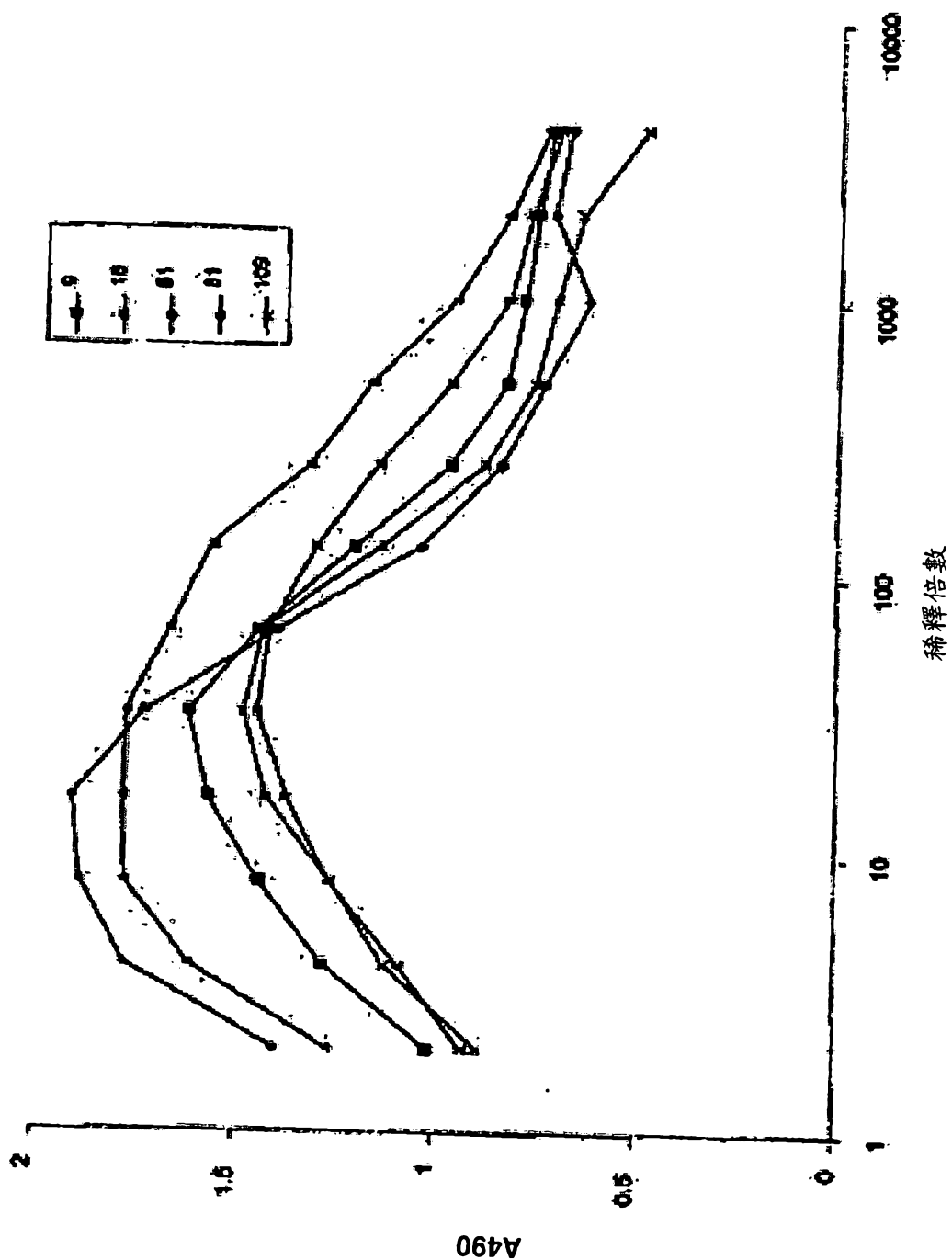


圖 12

年 月 日修正替換頁

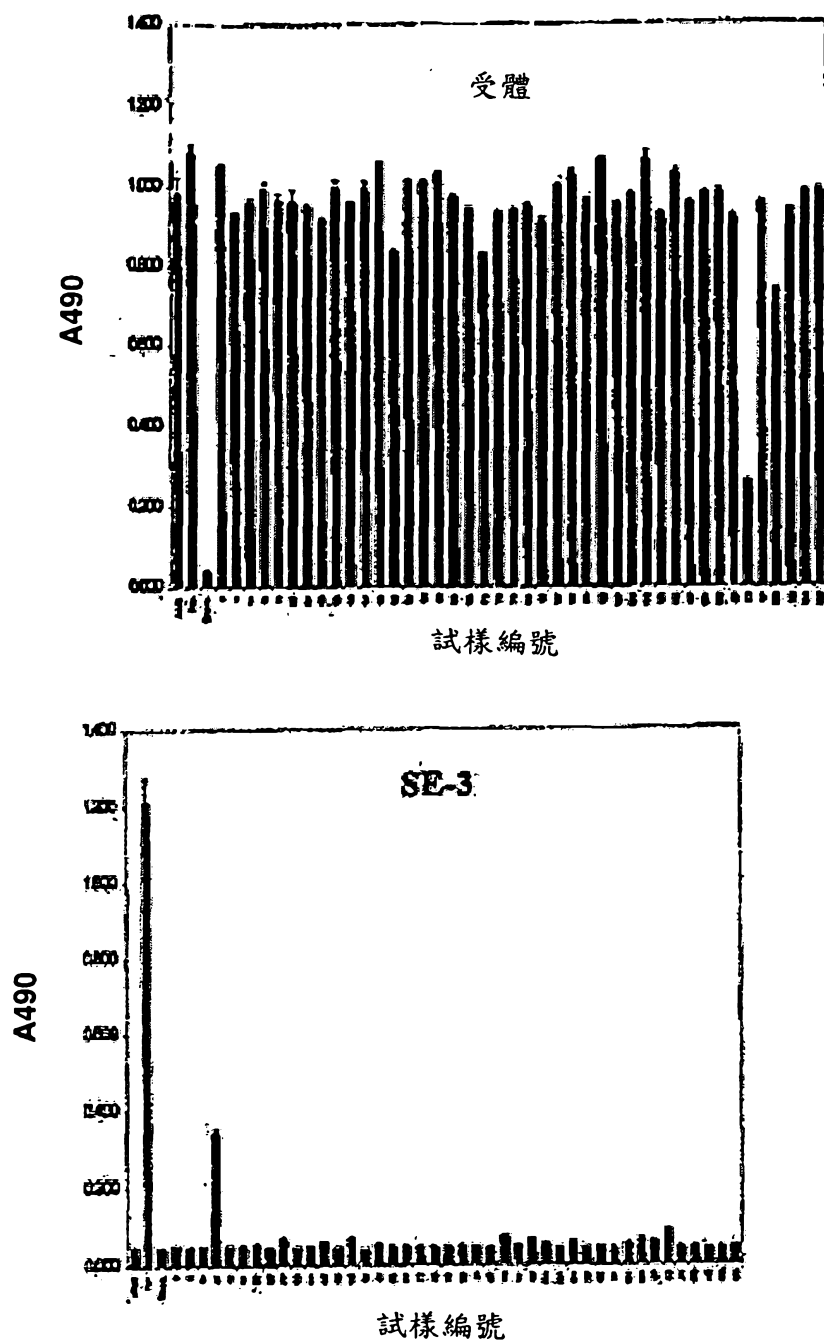


圖 13

年 月 日修正替換頁

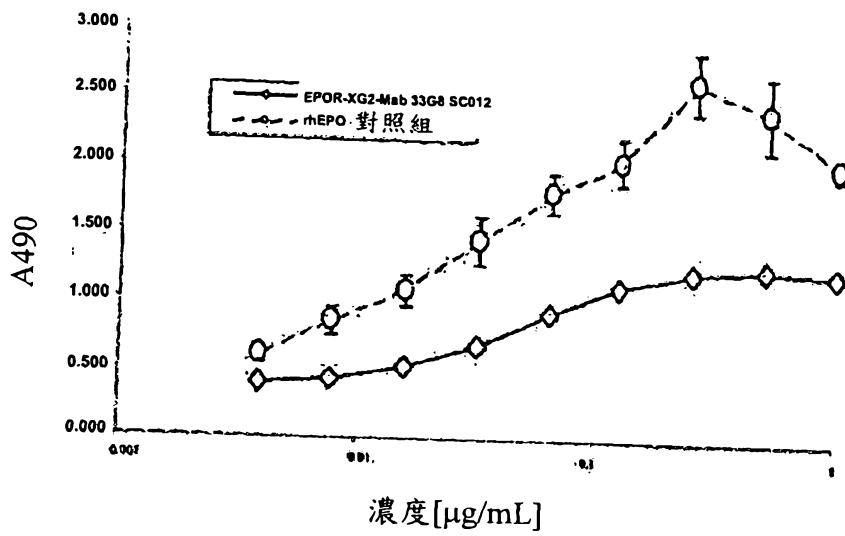


圖 14

年 月 日修正替換頁

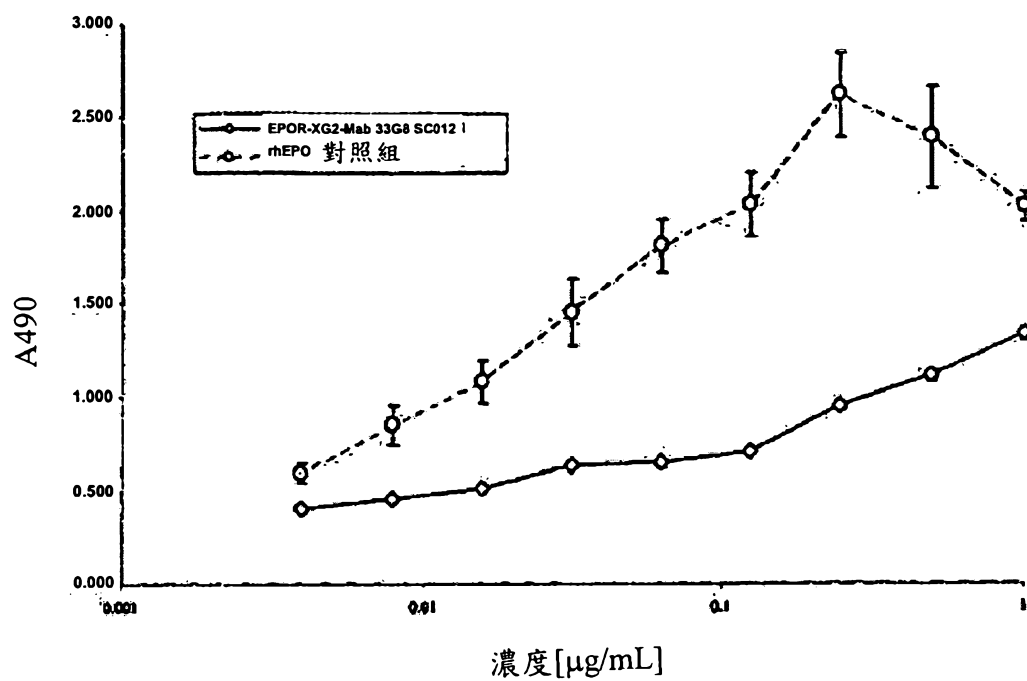


圖 15

年 月 日修正替換頁

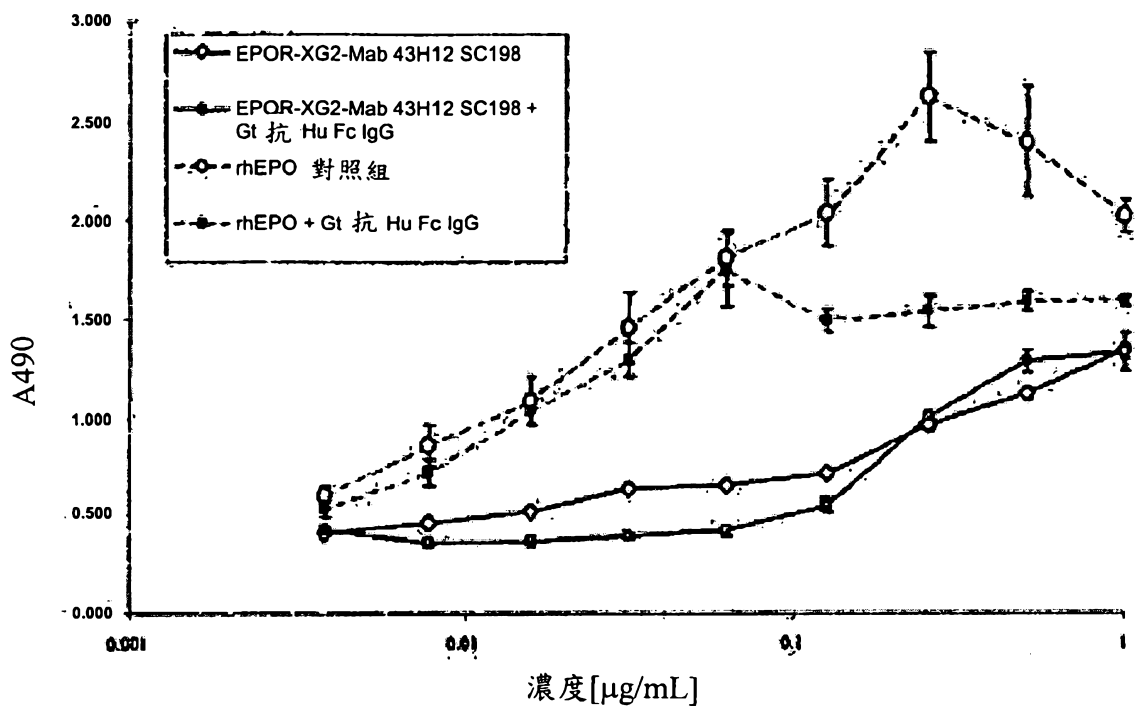


圖 16

年 月 日修正替換頁

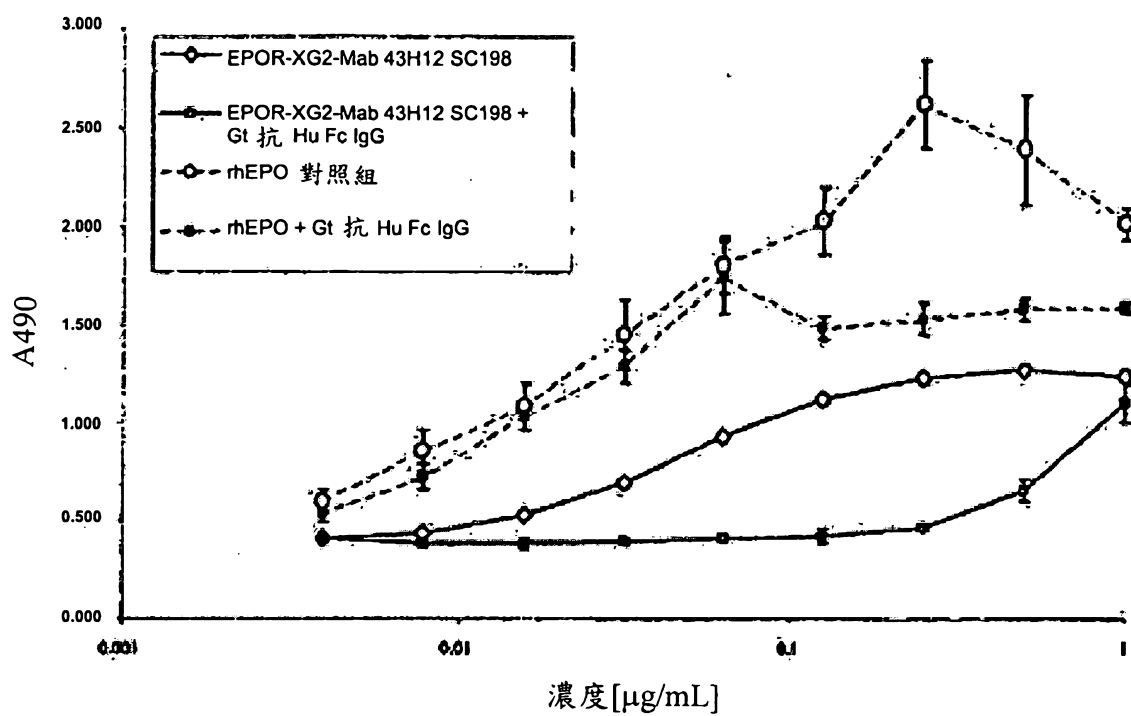


圖 17

年 月 日 修 換 頁

單一細胞	V 重/D/J	FR1	CDR1	FR2	CDR2
-	生殖種系	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	GFTFSSYGMH	WVRQAPGKGLEWVA	VISYDGSNKYYADSVKG
3	VH3-30 (V3-30) /D4-23/LH6b	-----V-----	-----	-----	-----
22		-----	-----	-----V-----	-----
60		-----	-----	-----	-----
102		-----	-----	-----	-----
135		-----	-----	-----	-----
145		-----	-----	-----	-----
198		-----V-----	-----	-----	-----
-	生殖種系	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	GFTFSSYGMH	WVRQAPGKGLEWVA	VISYDGSNKYYADSVKG
267	VH3-30.5 (DP-49) /D4-23/JH6b	-----	-----	-----	-----
-	生殖種系	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	GFTFSSYGMH	WVRQAPGKGLEWVA	VISYDGSNKYYADSVKG
54	VH3-33- (DP-50) /DIR3/JH4b	-----	-----K-----	-----	-----L-----
254	VH3-33 (DP-50) /D21-10rc/JH4b	-----	-----	-----	-----F--N--F-----
-	生殖種系	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS	GGSISSYYWS	WIRQPPGKGLEWIG	YIYYSGSTNYPNPSLKS
12	VH4-59 (DP-71) /DIR4rc/JM4a	-----	-----A-----	-----	-----

單一細胞	V 重/D/J	FR3	CDR3	FR4
-	生殖種系	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DHGGRYVYDYGMDV	WGQGTITVTVSS
3	VH3-30 (V3-30) /D4-23/LH6b	-----V-----	-----	-----
22		-----V-----	-----	-----
60		-----V-----	-----	-----
102		-----V-----	-----	-----
135		-----V-----	-----	-----
145		-----V-----	-----	-----
198		-----V-----	-----	-----
-	生殖種系	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	-----	WGQGTITVTVSS
267	VH3-30.5 (DP-49) /D4-23/JH6b	-----V-----	-----	-----
-	生殖種系	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	-----	WGQGTITVTVSS
54	VH3-33- (DP-50) /DIR3/JH4b	-----	GPYYFDY	-----
254	VH3-33 (DP-50) /D21-10rc/JH4b	-----V-----	GGSYWDY	-----
-	生殖種系	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	-----	WGQGTITVTVSS
12	VH4-59 (DP-71) /DIR4rc/JM4a	-----R-----	ERLGIGDY	-----

圖 29

第092128277號專利申請案
中文圖式替換頁(98年10月)

年 月 日修正替換頁

單一 細胞	V _H	FR1	CDR1	FR2	CDR2
-	生殖種系	KIVLTQSPGTLSTSPGKRATLSC	RASQSVSSSYLA	WYQQKPGQAPRLLIY	GASSRAT
54	VkIII (A27)/Jk1	-----	-----	-----	-----
-	生殖種系	KIQMTQSPSSVSASVGDRVITIC	RASQGISSWLA	WYQQKPGKAPKLLIY	AASSLQS
3	VkI (L5)Jk3	-----S---	-----V---	-----A---	-----R
22		-----S---	-----	-----T---	-----R
60		-----S---	-----	-----T---	-----R
102		-----S---	-----	-----R---	-----R
135		-----T---S---	-----G---	-----Q---T---	-----R
145		-----S---	-----G---	-----Q---T---	-----R
198		-----I---S---	-----	-----T---	-----T---R
267		-----S---	-----G---	-----Q---T---	-----R
-	生殖種系	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC	RASQGIKNDLG	WYQQKPGKAPKRLIY	AASSLQS
12	VkI (A30)/Jk1	---L-----	-----	-----	-----
-	生殖種系	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSQSLVHSDGNTYLS	WLQQRPGQPPRLLIY	KISNRTS
254	VkII (A23)/Jk5	-----F-F-MI-----	--R-----N	-----	-T-----

單一 細胞	V _K kappa/J	FR3	CDR3	J
-	生殖種系	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC	QQYGSSPWT	FGQGTKVEIK
54	VkIII (A27)/Jk1	-----V-----	-----	-----
-	生殖種系	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	QQANSFPFT	FGPGTKVDIK
3	VkI (L5)Jk3	-----F-	-----	-----
22		-----F-	-----	-----
60		-----F-	-----	-----
102		-----F-	-----	-----
135		-----N-----F-	-----	-----V-
145		-----N-----F-	-----	-----V-
198		-----F-	-----	-----
267		-----N-----F-	-----	-----V-
-	生殖種系	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	LQHNSYPPT	FGQGTKVEIK
12	VkI (A30)/Jk1	-----T-----	-----	-----
-	生殖種系	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQATQFPIT	FGQGTLEIK
254	VkII (A23)/Jk5	-----	-----	-----

圖 30

年 月 日修正替換頁

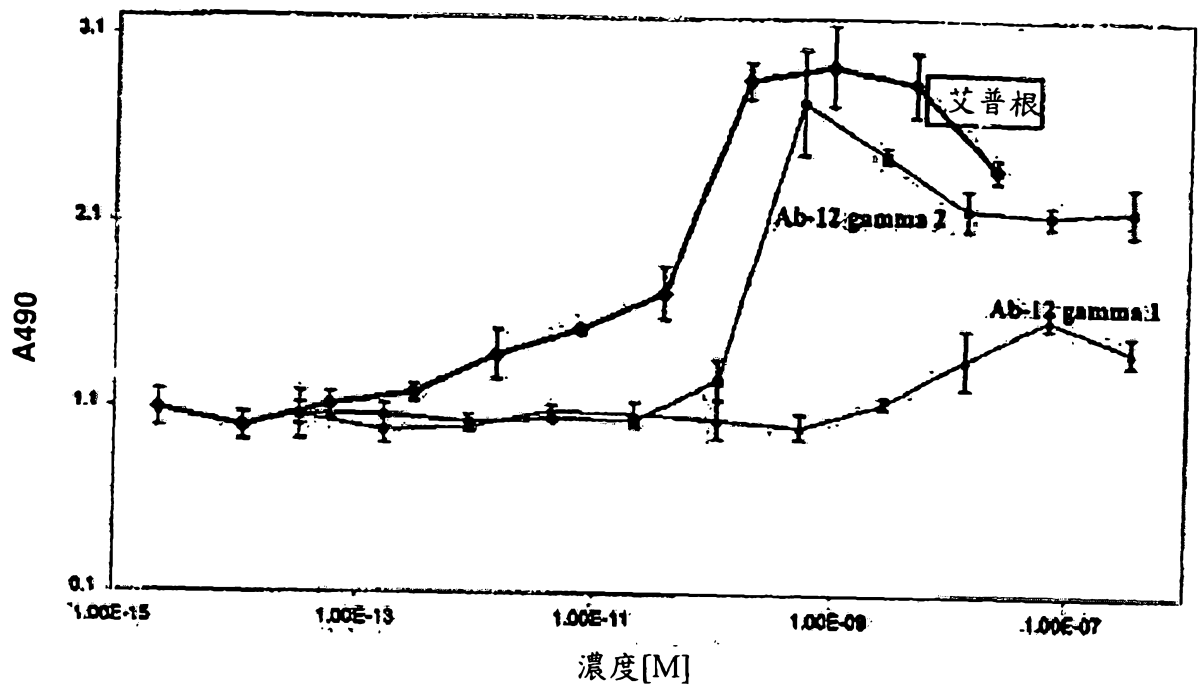


圖 31

年 月 日修正替換頁

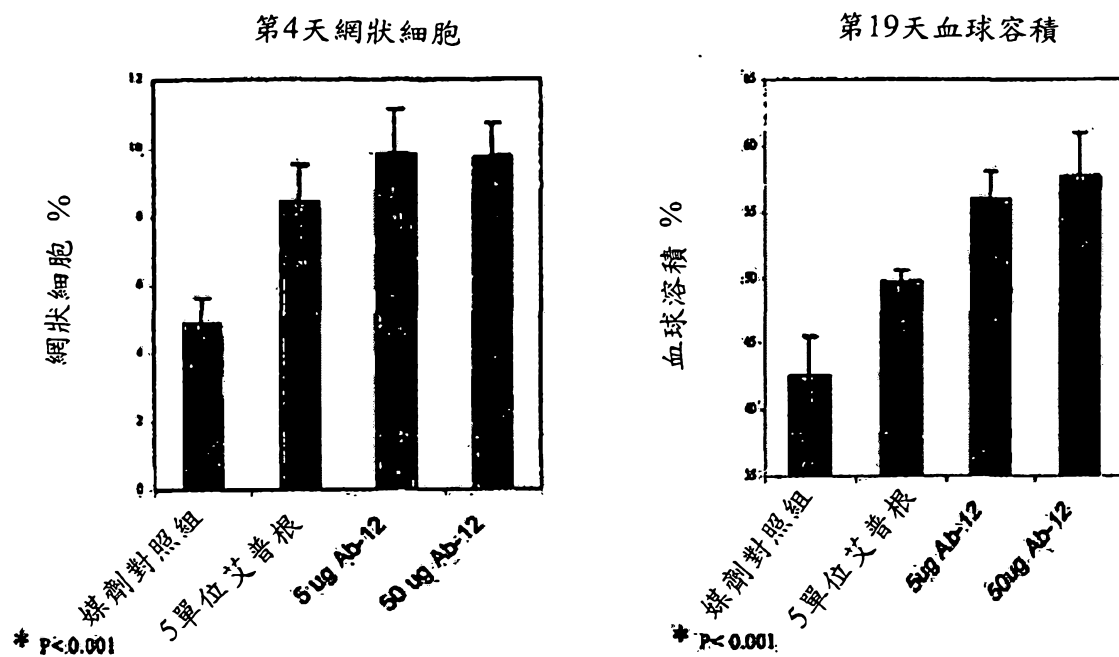


圖 32

年 月 日修正替換頁

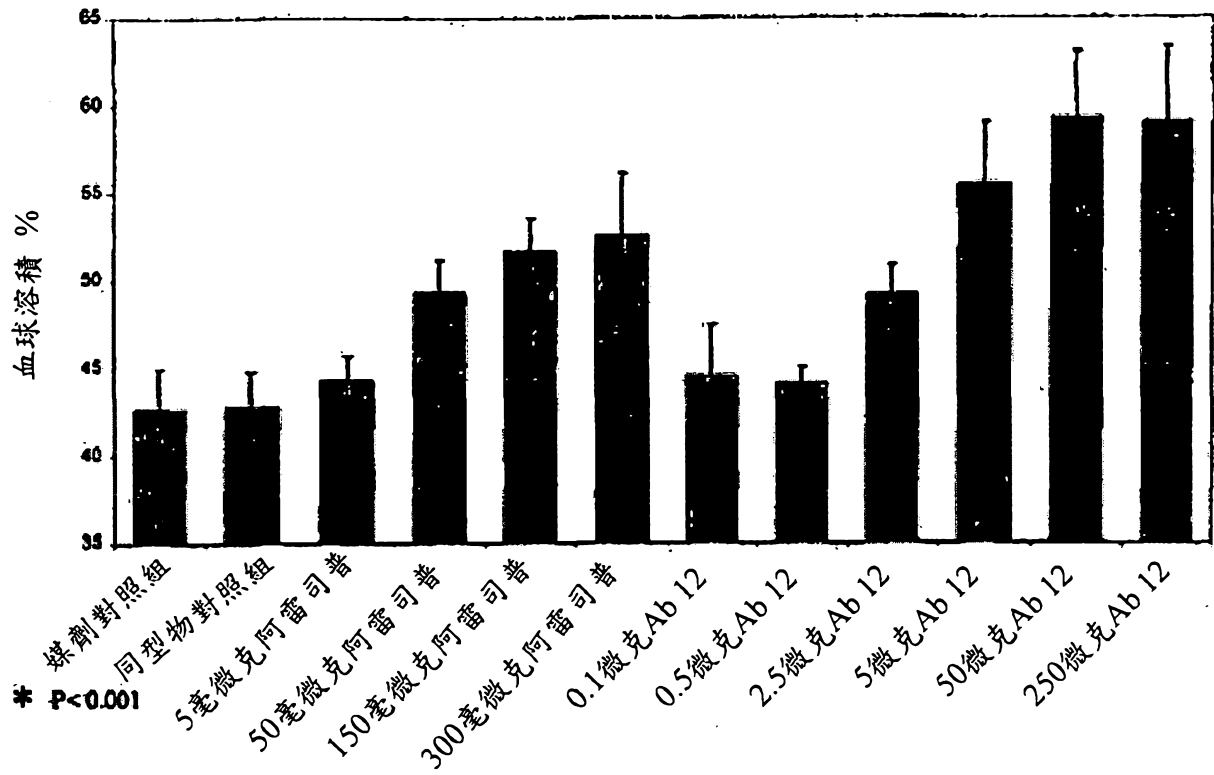


圖 33

年 月 日修正替換頁

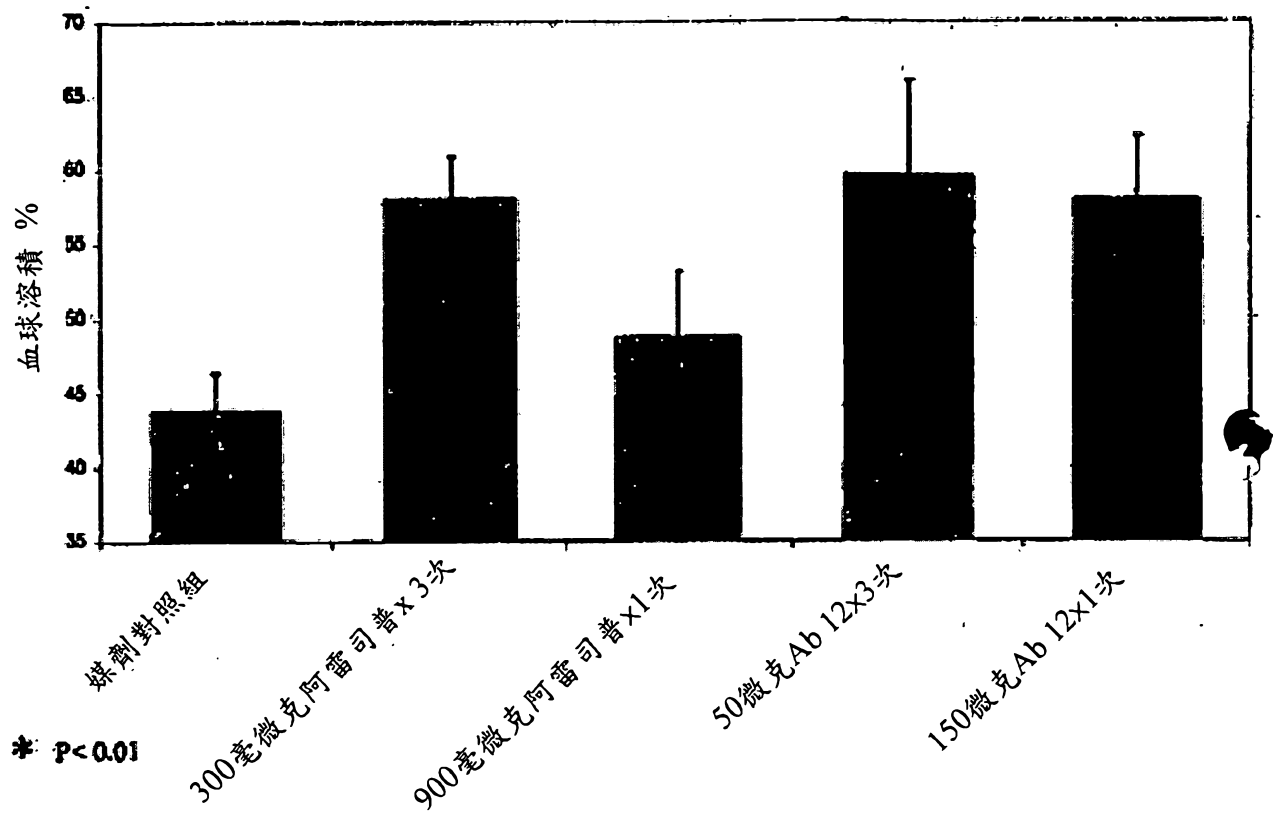


圖 34