



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103608035 A

(43) 申请公布日 2014. 02. 26

(21) 申请号 201180064978. 9

(22) 申请日 2011. 11. 11

(30) 优先权数据

61/413, 375 2010. 11. 12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 07. 12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/060482 2011. 11. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/074725 EN 2012. 06. 07

(71) 申请人 赛达斯西奈医疗中心

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 匡 - 宇 · 邱 普里迪曼 · K · 沙赫

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理

有限责任公司 11258

代理人 肖善强

(51) Int. Cl.

A61K 39/385 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书42页

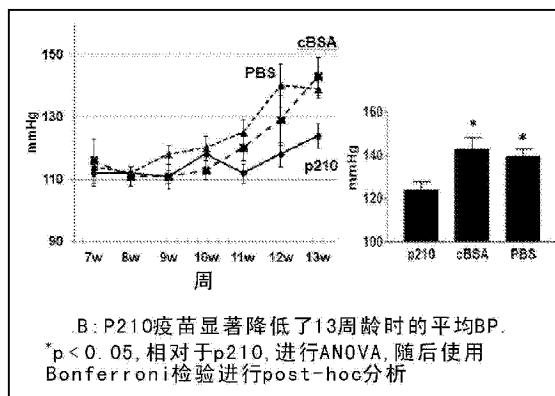
序列表94页 附图13页

(54) 发明名称

用于治疗和 / 或预防高血压的免疫调节方法和系统

(57) 摘要

用于治疗和 / 或预防个体的高血压和 / 或其关联病况的免疫调节剂、T 细胞、组合物、方法和系统。



1. 治疗和 / 或预防个体的高血压和 / 或其关联病况的方法,所述方法包括:  
给个体施用有效量的 ApoB-100 的一种或多种免疫原性片段或其免疫原性活性部分,其中所述一种或多种免疫原性片段或其免疫原性活性部分与动脉粥样硬化减少关联。
2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述一种或多种免疫原性片段包含一种或多种肽,所述每一种肽包含 SEQ ID NO :1、SEQ ID NO :2、SEQ ID NO :11、SEQ ID NO :25、SEQ ID NO :45、SEQ ID NO :74、SEQ ID NO :99、SEQ ID NO :100、SEQ ID NO :102、SEQ ID NO :103、SEQ ID NO :105、SEQ ID NO :129、SEQ ID NO :143、SEQ ID NO :148、SEQ ID NO :210 和 SEQ ID NO :301 之一。
3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述一种或多种免疫原性片段包含一种或多种肽,所述每一种肽包含 SEQ ID NO :2、SEQ ID NO :11、SEQ ID NO :45、SEQ ID NO :74、SEQ ID NO :102、SEQ ID NO :148 和 SEQ ID NO :210 之一。
4. 根据权利要求 1 至 3 任一项所述的方法,其中所述一种或多种免疫原性片段包含具有 SEQ ID NO :143 的肽和具有 SEQ ID NO :210 的肽。
5. 根据权利要求 1 至 4 任一项所述的方法,其中所述一种或多种免疫原性片段包含具有 SEQ ID NO :11 的肽、具有 SEQ ID NO :25 的肽和具有 SEQ ID NO :74 的肽。
6. 根据权利要求 1 至 5 任一项所述的方法,其中所述一种或多种免疫原性片段包含具有 SEQ ID NO :2 的肽。
7. 根据权利要求 1 至 6 任一项所述的方法,其中所述一种或多种免疫原性片段包含具有 SEQ ID NO :45 的肽。
8. 根据权利要求 1 至 7 任一项所述的方法,其中所述一种或多种免疫原性片段包含具有 SEQ ID NO :210 的肽。
9. 根据权利要求 1 至 8 任一项所述的方法,其中所述个体是人类并且浓度在约 100  $\mu$ g 和约小于 1mg 之间。
10. 根据权利要求 1 至 9 任一项所述的方法,其中通过 1 到 3 次施用至少约 100  $\mu$ g 的剂量,进行所述施用。
11. 治疗和 / 或预防个体的高血压和 / 或其关联病况的方法,所述方法包括:  
给个体施用有效量的对 ApoB-100 的免疫原性片段或其免疫原性活性部分特异性的活化的 CD8(+)T 细胞,其中所述一种或多种免疫原性片段或其免疫原性活性部分与动脉粥样硬化减少关联。
12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述一种或多种免疫原性片段包含一种或多种肽,所述每一种肽包含 SEQ ID NO :1、SEQ ID NO :2、SEQ ID NO :11、SEQ ID NO :25、SEQ ID NO :45、SEQ ID NO :74、SEQ ID NO :99、SEQ ID NO :100、SEQ ID NO :102、SEQ ID NO :103、SEQ ID NO :105、SEQ ID NO :129、SEQ ID NO :143、SEQ ID NO :148、SEQ ID NO :210 和 SEQ ID NO :301 之一。
13. 根据权利要求 11 或 12 所述的方法,其中所述一种或多种免疫原性片段包含一种或多种肽,所述每一种肽包含 SEQ ID NO :2、SEQ ID NO :11、SEQ ID NO :45、SEQ ID NO :74、SEQ ID NO :102、SEQ ID NO :148、SEQ ID NO :162 和 SEQ ID NO :210 之一。
14. 根据权利要求 11 至 13 任一项所述的方法,其中所述一种或多种免疫原性片段包含具有 SEQ ID NO :143 的肽和具有 SEQ ID NO :210 的肽。

15. 根据权利要求 11 至 14 任一项所述的方法,其中所述一种或多种免疫原性片段包含具有 SEQ ID NO :11 的肽、具有 SEQ ID NO :25 的肽和具有 SEQ ID NO :74 的肽。

16. 根据权利要求 11 至 15 任一项所述的方法,其中所述一种或多种免疫原性片段包含具有 SEQ ID NO :2 的肽。

17. 根据权利要求 11 至 16 任一项所述的方法,其中所述一种或多种免疫原性片段包含具有 SEQ ID NO :45 的肽。

18. 根据权利要求 11 至 17 任一项所述的方法,其中所述一种或多种免疫原性片段包含具有 SEQ ID NO :210 的肽。

19. 根据权利要求 11 至 18 任一项所述的方法,其中所述有效量在约 500,000 个和约 2,000,000 个 CD8(+)T 细胞之间。

20. 根据权利要求 11 至 19 任一项所述的方法,其中通过给个体施用约 1,000,000 个细胞来进行所述施用。

21. 根据权利要求 11 至 20 任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用有效量的一种或多种 CD8(+)T 细胞增强剂。

22. 根据权利要求 11 至 21 任一项所述的方法,所述方法还包括施用 apoB-100 的免疫原性片段或其免疫原性活性部分。

23. 根据权利要求 11 至 22 任一项所述的方法,其中如下获得对 ApoB-100 的免疫原性片段或其免疫原性活性部分特异性的活化的 CD8(+)T 细胞:

在使 CD8(+)T 细胞活化的条件下,使 CD8(+)T 细胞与选自 SEQ ID NO :1 至 SEQ ID NO :302 组成的组的一种或多种肽或其免疫原性活性部分接触一段时间,所述活化的 CD8(+)T 细胞对所述一种或多种肽或其免疫原性活性部分是特异性的。

24. 治疗和/或预防个体的高血压和/或其关联病况的系统,所述系统包含以下至少两种:

一种或多种对 ApoB-100 的免疫原性片段或其免疫原性活性部分特异性的 CD8(+)T 细胞;和

一种或多种 CD8(+)T 细胞增强剂。

25. 治疗和/或预防个体的高血压和/或其关联病况的系统,所述系统包含以下至少两种:

apoB-100 的一种或多种免疫原性片段或其免疫原性活性部分和 CD8(+)T 细胞;和

一种或多种对 Apo-B100 的免疫原性片段或其免疫原性活性部分特异性的 CD8(+)T 细胞。

26. 根据权利要求 25 所述的系统,其还包含一种或多种 CD8(+)T 细胞增强剂。

## 用于治疗和 / 或预防高血压的免疫调节方法和系统

### [0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2010 年 11 月 12 日提交的题目为“Immunomodulatory Methods and Systems for Treatment and/or Prevention of Hypertension”、案卷号为 P694-USP 的美国临时申请 S/N 61/413,375 的优先权,该申请全文通过引用并入本文。本申请还涉及于 2002 年 4 月 5 日提交的 PCT 申请 WO 02/080954,于 2011 年 11 月 11 日提交的题目为“Immunomodulatory Methods and Systems for Treatment and/or Prevention of Aneurysms”、案卷号为 P686-PCT 的 PCT 申请 S/N\_\_\_\_\_,并涉及于 2011 年 11 月 11 日提交的题目为“Immunomodulatory Compositions, Methods And Systems Comprising Immunogenic Fragments Of Apob 100”、案卷号为 P686-PCT 的 PCT 申请 S/N\_\_\_\_\_,每一篇全文通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及尤其适于治疗或预防高血压和 / 或其关联病况的免疫调节方法、系统、组合物和疫苗。

### [0004] 发明背景

[0005] 高血压及其并发症影响越来越大的人群比例。

[0006] 高血压的治疗一般通过生活方式改变和通过施用各种药物来进行。但是,生活方式改变和 / 或高血压药物对于实现令人满意的血压控制而言可能不是足够的。许多患有高血压的患者需要 2 至 3 种不同种类的抗高血压药物,以使得患者对药物的依从性较差。另外,一些个体患有不能用当前药物充分治疗的抗性高血压。

[0007] 提供对高血压的有效的治疗和 / 或预防目前仍是有挑战性的。

### 发明内容

[0008] 本文提供了允许在若干种实施方式中治疗和 / 或预防个体的高血压的方法和系统,所述方法和系统是单独的或与包括各种药物的其他治疗组合。

[0009] 根据第一方面,描述了治疗和 / 或预防高血压和 / 或其关联病况的方法。方法包括给个体施用 ApoB-100 的免疫原性片段或其免疫原性活性部分。

[0010] 根据第二方面,描述了治疗和 / 或预防高血压和 / 或其关联病况的方法。方法包括给个体施用对 ApoB-100 的免疫原性片段或其免疫原性活性部分特异性的 CD8(+)T。

[0011] 根据第三方面,描述了治疗和 / 或预防个体的高血压和 / 或其关联病况的系统。所述系统包含下述的至少两种:一种或多种对 ApoB-100 的免疫原性片段或其免疫原性活性部分特异性的 CD8(+)T 细胞,和一种或多种 CD8(+)T 细胞增强剂。特别地,在若干种实施方式中,一种或多种对 ApoB-100 的免疫原性片段或其免疫原性活性部分特异性的 CD8(+)T 细胞和一种或多种 CD8(+)T 细胞增强剂包括在用于在本文所述方法中同时的、组合的或相继的使用的系统中。

[0012] 根据第四方面,描述了治疗和 / 或预防个体的高血压和 / 或其关联病况的系统。所

述系统包含 ApoB-100 的一种或多种免疫原性片段或其免疫原性活性部分和 CD8(+) T 细胞；和一种或多种对 ApoB-100 的免疫原性片段特异性的 CD8(+) T 细胞。特别地，在若干种实施方式中，ApoB-100 的一种或多种免疫原性片段或其免疫原性活性部分和 CD8(+) T 细胞，和一种或多种 CD8(+) T 细胞包括在用于在本文所述方法中同时的、组合的或相继的使用的系统中。

[0013] 本文所述的片段、细胞、组合物、方法和系统可与下述应用联系使用，所述应用中期望个体中的高血压降低和 / 或对高血压的治疗或预防作用。

[0014] 本发明的一种或多种实施方式的细节在下文的附图和说明书中阐明。其他特征、目标和优势由说明书和附图和权利要求阐明。

#### [0015] 附图简述

[0016] 并入本说明书并构成其一部分的附图阐释了本发明的一种或多种实施方式，并与详细的说明书和实施例一起来解释本发明的原理和实施。

[0017] 图 1 显示了根据本文所述的实施方式，多组小鼠中 p210 免疫对平均血压的作用。

[0018] 图 2A 和 2B 显示了根据本文所述的实施方式，多组小鼠中 p210 免疫对心率的作用。

[0019] 图 3 显示了 p210 免疫赋予了动脉粥样硬化防护性作用。(A) 较之 PBS 和 cBSA/ 明矾组，用天然 p210 免疫导致主动脉动脉粥样硬化显著减少（每组 n = 9-10，示出了来自每组的代表性图片）。(B) 在主动脉粥样斑块中，分别通过 MOMA-2（每组 n = 9-10）和 CD11c（每组 n = 7-12）免疫反应性评价，P210 免疫显著减少了巨噬细胞渗入和 DC 出现。

[0020] 图 4 显示了 p210 免疫对 DC 的作用。初次免疫后一周，较之 cBSA/ 明矾组，p210/cBSA/ 明矾组中，免疫部位处的 (A) CD11c(+) 细胞或 (B) CD11c(+) CD86(+) 细胞显著减少。每组 n = 10。(C) 第三次免疫后一周，较之 cBSA/ 明矾组，p210 免疫的小鼠淋巴结中具有减少的 CD11c(+) CD86(+) 细胞（每组中 n = 5；ANOVA 后进行多个组比较）。

[0021] 图 5 显示了 p210 免疫之前和之后对 p210 的 IgM 或 IgG 滴度 (titer)。(A) 免疫之前，p210 IgG 滴度是低的并且安乐死时在 PBS 组中依然是低的；但在 cBSA/ 明矾和 p210/cBSA/ 明矾组中显著增加，在 cBSA/ 明矾组中具有最高的滴度。(B) 在免疫之前 p210 IgM 滴度是低的并在安乐死时显著增加，在小鼠的 3 个组之间没有差异。6-7 周时间点 n = 5，25 周时间点 n = 9。

[0022] 图 6 显示了体内免疫之后活化的淋巴细胞群。(A) 较之 PBS 或 cBSA/ 明矾组，p210/cBSA/ 明矾组中，淋巴结中的 CD8(+) CD25(+) T- 细胞群显著较高；(B) 在三个组之间，淋巴结中的 CD4(+) CD25(+) T- 细胞没有差异。(C) 在 3 个组之间，p210/cBSA/ 明矾组中有显著更大的脾脏 CD8(+) CD25(+) IL-10(+) T- 细胞群；(D) 脾脏 CD8(+) CD25(+) IL12(+) T- 细胞在 3 个组之间没有差异。(E) cBSA/ 明矾组中，脾脏 CD4(+) CD25(+) IL-10(+) T- 细胞群显著增加，但被 p210/cBSA/ 明矾免疫显著减弱；(F) 脾脏 CD4(+) CD25(+) IL12(+) T- 细胞在 3 个组之间没有差异。(A) 和 (B) 的每组中 n = 9-10；(C)、(D)、(E) 和 (F) 的每组中 n = 5。

[0023] 图 7 显示了来自 p210 免疫的供体的 CD8(+) T- 细胞的过继转移重演 (recapitulate) 了 p210 免疫的动脉粥样硬化防护性作用，而 B- 细胞或 CD4(+) CD25(+) T- 细胞的转移则没有。(A) 较之来自其他 2 个组的 CD8(+) T- 细胞的受者小鼠，来自 p210/cBSA/ 明矾免疫的供体的 CD8(+) T- 细胞的受者小鼠发展了显著更小的动脉粥样硬化病灶

(每组的  $n = 9-10$ )。(B) 较之来自 PBS 或 cBSA/ 明矾组的 B- 细胞的受者小鼠, 来自 p210/ cBSA/ 明矾供体的 B- 细胞的过继转移未减少动脉粥样硬化 (每组  $n = 9$ )。2 种不同剂量 (C.  $1 \times 10^5$  细胞 / 小鼠或 D.  $3 \times 10^5$  细胞 / 小鼠) 的 CD4(+)CD25(+)T- 细胞的受者小鼠 (每组  $n = 9-13$ ) 未再现 p210 免疫的动脉粥样硬化减少作用。

[0024] 图 8 显示了来自 p210 免疫的小鼠的 CD8(+)T 细胞提高的针对树突细胞的体外细胞溶解活性。较之来自 PBS 或 BSA/ 明矾组的那些, 来自 p210 免疫的小鼠的 CD8(+)T- 细胞显著具有更高的针对树突状细胞的细胞溶解活性。重复实验 4 次, 每次使用从每组的 5 只小鼠合并得到的 CD8(+)T- 细胞。每次都一式两份或一式三份进行, 每组中总计共 11 个数据点。

[0025] 图 9 显示了, 较之来自 PBS 或 cBSA/ 明矾组的那些, 来自 p210 免疫的小鼠的 CD8(+)T- 细胞含有更高水平的粒酶 B; 而穿孔素水平没有差异。

[0026] 图 10 显示了 p210 免疫后针对 KLH 或 TNP 的 IgG 滴度。较之接受 PBS 或 cBSA/ 明矾的小鼠, 如通过 IgG 抗体滴度评价的, 用 p210 的在先免疫不会影响随后的 (A)T- 细胞依赖型 (KLH, 每组  $n = 3-6$ ) 或 (B)T- 细胞非依赖型 (TNP, 每组  $n = 4-5$ ) 免疫的效力。

[0027] 图 11 显示了用或不用根据本文所述的一种实施方式的 p210 免疫的小鼠的 Kaplan Meier 存活曲线。

[0028] 图 12 显示了根据本文所述的一种实施方式, apoE<sup>-/-</sup> 小鼠中抗体对 p210 的应答。

[0029] 图 13 显示了通过 CD25<sup>+</sup> 细胞耗尽消除了 p210- 免疫 CD8<sup>+</sup>T 细胞的细胞溶解活性。检验培养基中缺失血脂也消除了特异性针对 p210 的溶解活性。

[0030] 图 14 显示了根据本文所述的一种实施方式, DC 对 FITC- 标记的 p210 的内吞作用。

[0031] 图 15 显示了根据本文所述的一种实施方式, 如增加的活化的 CD25<sup>+</sup> 细胞所示, DC 将肽 p210 体外呈递至 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T 细胞。

[0032] 图 16 显示了根据本文所述的一种实施方式, 在 FITC<sup>+</sup> 细胞上门控的 CD8<sup>+</sup> 溶解活性。来自用下述 DC 进行 p210- 接种的小鼠的 CD8<sup>+</sup>T 细胞的 p210- 特异性溶解活性, 所述 DC 载有用 FITC- 标记的 p210。

[0033] 发明详述

[0034] 本文描述了允许在若干种实施方式中治疗和 / 或预防高血压和 / 或其关联病况的方法和系统。

[0035] 本文中使用的术语“高血压”是指高的血压。特别地, 高血压 (HTN) 或高的血压是其中全身动脉血压被提高的慢性医学病况。高血压与低血压相反。高血压分为原发性 (本质性) 或继发性的。约 90-95% 的案例被称为“原发性高血压”, 是指无法找到医学原因的高的血压。剩下的 5-10% 的案例 (继发性高血压) 由影响肾、动脉、心脏或内分泌系统的其他病况引起。

[0036] 本文中使用的术语“治疗” (动词形式或名词形式) 表示下述任何行为, 所述行为是医药上或手术上对病况的医疗护理的一部分, 或在医药上或手术上对病况进行处理。本文中使用的术语“预防” (动词形式或名词形式) 表示下述任何行为, 所述行为减少个体中的来自病况的死亡率或发病率负担。这在一级、二级和三级预防水平下发生, 其中: a) 一级预防避免疾病发展; b) 二级预防行为的目标在于早期疾病治疗, 从而增加干预机会, 以预防疾病进展和症状出现; 和 c) 三级预防, 通过恢复功能并减少疾病相关的并发症来减少已

确定的疾病的负面影响。

[0037] 本文中使用的术语“病况”(condition)表示与完整的身体、精神和可能的社会健康状态(well-being)关联的与个体的身体状况(总体上或其一个或多个部分)不一致的个体身体的身体状况(总体上或其一个或多个部分)。本文描述的病况包括但不限于病症(disorder)和疾病(disease),其中术语“病症”表示与身体或任何其部分的功能异常关联的活个体的病况,术语“疾病”表示活个体的下述病况,所述病况损害身体或任何其部分的正常功能,并典型地通过有区别的体征和症状被表征。示例性的病况包括但不限于损伤、失能、病症(包括精神和身体病症)、综合征、感染、个体的反常行为和个体身体或其部分的结构和功能的非典型性变化。

[0038] 本文中关于两个项目使用的措辞“与...关联的”表示两个项目之间的下述关系:第一个项目的发生伴随着第二个项目的发生,其包括但不限于因果关系和体征/症状-疾病关系。与高血压关联的示例性病况是高的血压、异常的心率、动脉瘤、动脉粥样硬化、中风、心肌梗塞和肾衰竭。额外的,与HTN关联的病况包括左室肥厚、与高血压关联的充血性心力衰竭(例如左室舒张功能不全)。已鉴定出参与与高血压关联的病况的许多免疫组件,并提示靶向这些组件的免疫-调节疗法可降低患高血压的可能性。

[0039] 在一些实施方式中,通过给个体施用有效量的ApoB-100的一种或多种免疫原性片段或其免疫原性活性部分,可提供高血压的治疗和/或预防。

[0040] 本文中使用的术语“施用(administer)”或“施用(administering)”或“施用(administration)”表示以任何方式给个体提供物质的任何方法,所述方式包括但不限于本文讨论的那些。

[0041] 本文中使用的术语“个体”(单数或复数形式)表示单个生物体,比如高等动物和尤其是脊椎动物(比如哺乳动物),更尤其是人类。

[0042] 本文中使用的术语“免疫原性片段”或“抗原片段”表示能产生免疫应答的任何长度的多肽的一部分,比如抗原。抗原是被免疫系统识别的分子。ApoB100的抗原片段因此是呈现抗原性质(例如,特异性的体液或细胞应答)的apoB-100的一部分。

[0043] 在本发明的意义上,术语“ApoB100的片段”不仅包括来自ApoB100的任何长度的片段,还包括通过遗传重组或化学合成产生的包含来自ApoB100的序列的肽。在本发明的意义上,术语“免疫原性片段”还包括任何片段的衍生物,比如突变片段(包括具有替代的、添加的或缺失的残基的片段)、氧化衍生物和/或用MDA或铜处理的肽,其保持了原片段的可检测的抗原性质。

[0044] 本文中使用的关于第一肽(例如,免疫原性片段)的术语“衍生物”,表示结构上与第一肽相关并通过下述修饰源自第一肽同时保留第一肽功能性质的第二肽,所述修饰引入不在第一肽中存在的特性。因此,通过对与原肽或其部分不具有的其他功能可能关联或不关联的氨基酸序列进行修饰,免疫原性片段或其任何部分(例如其表位)的衍生多肽通常与原免疫原性片段或其部分不同。但是免疫原性片段或其任何部分的衍生肽保留了本文描述的与免疫原性片段或其部分有关的一种或多种免疫原性活性。使用比如已针对免疫原性片段描述的那些方法和系统和对技术人员而言可鉴定的其他方法和系统,可检验抗原性质。典型地,免疫原性片段的衍生物包含免疫原性片段的至少一种表位。

[0045] 在本发明的意义上术语“免疫原性活性部分”表示可引起特异性免疫应答的参照

抗原的任何部分。示例性的免疫原性活性部分是典型地包含在免疫原性片段内的 5 个或更多个残基形成的表位。在一些实施方式中,一个或多个片段内的表位可重叠。

[0046] 可通过重组技术(比如与亲和标记物或表位标记物的融合)、游离的或与载体蛋白结合的寡肽的化学合成、或本领域已知表达 ApoB-100 肽的任何其他方法,来表达免疫原性片段。

[0047] ApoB100 的示例性的片段是下述肽,每一种肽包含如在实施例部分中更详细描述在序列列表中作为 SEQ ID NO :1 至 SEQ ID NO :302 列出的序列之一。适于鉴定在本发明的意义上的免疫原性片段的方法和系统描述在 WO 02/080954 中,这里通过引用并入该文献。其他方法在实施例部分中示出(见,例如实施例 1)。

[0048] 本文中使用的术语“蛋白质”或“多肽”或“肽”表示由两种或多种氨基酸单体和/或其类似物组成的有机聚合物。术语“多肽”包括任何长度的氨基酸聚合物(包括全长的蛋白质或肽),以及其类似物和片段。三个或更多个氨基酸的肽也被称为寡肽。本文中使用的术语“氨基酸”、“氨基酸单体”或“氨基酸残基”是指二十种氨基酸之任何,包括具有非天然侧链的合成氨基酸并包括 D 和 L 两种光学异构体。术语“氨基酸类似物”是指其中一个或多个个别原子已用不同的原子、同位素或不同的功能基团替代的氨基酸,但所述氨基酸在其他方面与其天然氨基酸类似物是等同的。

[0049] 在一种实施方式中,适于治疗高血压的 ApoB100 的一种或多种免疫原性片段与动脉粥样硬化减少相关联。

[0050] 鉴定与动脉粥样硬化减少关联的分子的方法可被技术人员鉴定,并且所述包括描述于 WO 02/080954(其全文通过引用并入本文)中的示例性程序。特别地,可使用可被技术人员鉴定的程序,在以合适量施用分子后的动物模型中测试分子减少动脉粥样硬化的能力。例如,如在实施例部分中阐释的,皮下施用本文所述的分子之后,可在小鼠中测试分子影响动脉粥样硬化的能力。阅读本发明后,技术人员将能鉴定其他程序、施用时间表和剂量。

[0051] 因此,在示例性实施方式中,可如下鉴定出与动脉粥样硬化减少关联的免疫原性分子:鉴定能在感兴趣的个体中提供细胞和/或体液应答的候选免疫原性分子;并测试能减少动脉粥样硬化的候选免疫原性分子,以选择与动脉粥样硬化减少相关联的候选免疫原性分子。

[0052] 特别地,在一些实施方式中,ApoB100 的免疫原性片段是产生与个体中的或动物模型中的动脉粥样硬化减少相关联的免疫应答的免疫原性片段。在这些实施方式中的一些中,动脉粥样硬化减少的百分比为至少约 20%或至少约 30%,从约 40%至约 60%或从约 50%至约 80%。

[0053] 参考实施例部分,其中示例了与约 11%的高血压减少相关联的免疫原性片段 p210 有关的本发明的实施方式(见,实施例 2)。特别预期与动脉粥样硬化减少相关联的其他片段在高血压的治疗和/或预防中是有效的(见实施例部分)。

[0054] 在一些实施方式中,与动脉粥样硬化减少相关联并适用于治疗和/或预防高血压的免疫原性片段包含下述肽的至少一种,所述每一种肽包含 p1(SEQ ID NO :1)、p2(SEQ ID NO :2)、p11(SEQ ID NO :11)、p25(SEQ ID NO :25)、p45(SEQ ID NO :45)、p74(SEQ ID NO :74)、p99(SEQ ID NO :99)、p100(SEQ ID NO :100)、p102(SEQ ID NO :102)、p103(SEQ ID NO :

103)、p105(SEQ ID NO :105)、p129(SEQ ID NO :129)、p143(SEQ ID NO :143)、p148(SEQ ID NO :148)、p210(SEQ ID NO :210) 或 p301(SEQ ID NO :301)。

[0055] 在一种实施方式中,与动脉粥样硬化减少相关联并适用于治疗和 / 或预防高血压的一种或多种免疫原性片段包含一种或多种肽,其中每一种肽包含 p2(SEQ ID NO :2)、p11(SEQ ID NO :11)、p45(SEQ ID NO :45)、p74(SEQ ID NO :74)、p102(SEQ ID NO :102)、p148(SEQ ID NO :148) 或 p210(SEQ ID NO :210)。

[0056] 在一种实施方式中,与动脉粥样硬化减少相关联并适用于治疗和 / 或预防高血压的一种或多种免疫原性片段包含两种肽,其中每一种肽包含 p143(SEQ ID NO :143) 或 p210(SEQ ID NO :210)。在一种实施方式中,与动脉粥样硬化减少相关联的一种或多种免疫原性片段包含三种肽,其中每一种肽包含 p11(SEQ ID NO :11)、p25(SEQ ID NO :25) 或 p74(SEQ ID NO :74) 之一。在一种实施方式中,与动脉粥样硬化减少相关联的一种或多种免疫原性片段包含五种肽,其中每一种肽包含 p99(SEQ ID NO :99)、p100(SEQ ID NO :100)、p102(SEQ ID NO :102)、p103(SEQ ID NO :103) 和 p105(SEQ ID NO :105) 之一。

[0057] 在一种实施方式中,与动脉粥样硬化减少相关联并适用于治疗和 / 或预防高血压的一种或多种免疫原性片段包含一种或多种肽,其中每一种肽包含 p2(SEQ ID NO :2)、p45(SEQ ID NO :45)、p74(SEQ ID NO :74)、p102(SEQ ID NO :102) 或 p210(SEQ ID NO :210)。

[0058] 在一种实施方式中,与动脉粥样硬化减少相关联并适用于治疗和 / 或预防高血压的一种或多种免疫原性片段包含下述肽,所述肽包含人类 apoB-100 的氨基酸 16-35(p2 ; SEQ ID NO :2)。

[0059] 在一种实施方式中,与动脉粥样硬化减少相关联并适用于治疗和 / 或预防高血压的一种或多种免疫原性片段包含下述肽,所述肽包含人类 apoB-100 的氨基酸 661-680(p45 ; SEQ ID NO :45)。

[0060] 在一种实施方式中,与动脉粥样硬化减少相关联并适用于治疗和 / 或预防高血压的一种或多种免疫原性片段包含下述肽,所述肽包含人类 apoB-100 的氨基酸 3136-3155(P210 ; SEQ ID NO :210)。

[0061] 在一种实施方式中,与动脉粥样硬化减少相关联并适用于治疗和 / 或预防高血压的一种或多种免疫原性片段包含下述肽,所述肽包含人类 apoB-100 的氨基酸 4502-4521(P301 ; SEQ ID NO :301)。

[0062] 在一种实施方式中,与动脉粥样硬化减少相关联并适用于治疗和 / 或预防高血压的一种或多种免疫原性片段包含下述肽,所述肽包含人类 apoB-100 的氨基酸 1-20(P1 ; SEQ ID NO :1)。

[0063] 显示上述肽与动脉粥样硬化减少相关联的示例性数据在本发明的实施例 3 和国际申请 WO 02/080954 中示出,该文献全文通过引用并入(特别见表 1、表 2、表 A 和表 B)。特别地,对于这些肽中的一些或其组合而言,已检测到 64.6% (p143 和 p210)、59.6% (p11、p25 和 p74)、56.8% (p129、p148 和 p167)、67.7% (p2)、57.9% (p210)、55.2% (p301)、47.4% (p45)、31% (p1) 的减少百分比(见通过引用全文并入本文的 WO/02080954,特别见表 B)。

[0064] 技术人员可使用电子(in silico)和 / 或体外方法,鉴定包含本文所述序列之任一的免疫原性肽或这些肽的免疫原性活性部分。例如,电子方法可用来鉴定基于本文所述

序列任一的所述表位或免疫原性肽之任一。参考例如文献 [44] 至 [51], 其每一篇全文通过引用并入本文。

[0065] 这些文献描述了各种算法, 比如 Tepitope (Radrizzani 等 2000)、Adept (Maksuytov 等 1993)、抗原指数 (antigenic index) (Jameson 等 1988) 和其他可用来鉴定包含所述序列或任何有关表位的免疫原性分子的算法。

[0066] 可被技术人员用来证实电子数据和 / 或鉴定包含本文所述序列之任一或这些序列的免疫原性活性部分的免疫活性分子的、适于单独使用或连同电子鉴定一起使用的其他体外和 / 或体内测试和实验室程序 (例如 ELISA) 是可以被技术人员鉴定的。

[0067] 因此, 在示例性实施方式中, 可通过对本文所述的序列之任一进行电子分析来鉴定候选肽、候选活性部分和 / 或候选衍生物, 和通过对候选肽、候选活性部分和 / 或候选衍生物进行体外和 / 或体内测试来鉴定免疫原性肽、免疫原性活性部分和 / 或衍生物, 来鉴定本文所述的免疫原性肽、其免疫原性活性部分以及其衍生物。特别地, 可用适于鉴定分子或其部分的免疫原性的算法, 通过分析候选序列, 进行电子分析。类似地, 体外和 / 或体内测试包括直接鉴定候选肽、候选活性部分和 / 或衍生物的免疫原性以及这些分子对动脉瘤的作用 (特别是关于形成或衰退) 的方法。阅读本发明后, 技术人员可鉴定合适的方法和技术。

[0068] 在若干种实施方式中, 预期免疫原性肽、其活性部分及其衍生物包括至少约 5 个氨基酸的序列, 和如 WO 02/080954 中所示的表位的典型长度一致, 所述文献其全文通过引用并入本文。

[0069] 在一种实施方式中, 用一种或多种本文所述的免疫原性分子进行的免疫减少血压的发生率 (例如实施例 2)。

[0070] 当与对照测量值相比较时, 免疫后预期血压降低至少约 10%, 特别地, 预期从约 10% 降至由医师基于病况和待免疫的个体而测定的量。

[0071] 本文中使用的术语“有效量”意欲描述诱导抗原特异性免疫应答的抗原 (例如 P210) 的量。

[0072] 本文所述的治疗和 / 或预防高血压的免疫原性片段和一种或多种免疫原性分子的有效量取决于其中进行活化的个体, 并且可被技术人员鉴定。例如在一种实施方式中, 可用从约 100  $\mu$ g 到少于约 1000  $\mu$ g 的有效量的免疫原性片段或其免疫原性活性部分, 进行 T 细胞活化。在一种实施方式中, 可用从约 1 至约 100mg 的有效量的免疫原性片段或其免疫原性活性部分进行高血压治疗和 / 或预防。考虑到其中进行活化的个体和期望的活化, 技术人员可确定其他有效量。

[0073] 在一种实施方式中, 用于治疗或预防的有效量可为约 100  $\mu$ g 或更多。在一些实施方式中, 治疗和 / 或预防可用 1mg 或更多, 例如高至 100mg 的量来进行。

[0074] 取决于如在本发明中阐释的期望的作用, 在一些实施方式中可使用更大的浓度。例如, 在其中期望治疗严重高血压的实施方式中, 预期用 250  $\mu$ g 或更多, 特别地用约 500  $\mu$ g 的有效量进行治疗。在其中高血压较不严重的另一实施方式中, 较之用于治疗的量 (例如从 100 至 250  $\mu$ g), 预期治疗高血压的有效量为更低的量, 即使在一些案例中, 在 250  $\mu$ g 或 500  $\mu$ g 或更高范围内的量也预期是有效的, 这也取决于影响个体中分子的药理学活性的其他因素。

[0075] 特别地,也预期有效量取决于下述因素而变化:针对每种具体疫苗利用的肽的数目和组合,和被治疗的个体的病况和具体特征(例如免疫系统膳食和总体健康和可被技术人员鉴定的其他因素)。更特别地,取决于多种因素,比如个体的重量、年龄、性别以及可被技术人员鉴定的其他因素,预期在所定义的范围内的更低或更高的量对个体是有效的。

[0076] 在一些实施方式中,本文所述的免疫原性肽或相关的免疫原性活性部分可与适于影响并特别地提高肽或其活性部分的免疫原性的佐剂或其他载体组合施用。特别地,在一些实施方式中,根据对技术人员而言可鉴定的程序,免疫原性肽或其活性部分可与佐剂或载体轭合。合适的载体包括BSA,特别是阳离子化的BSA,铝盐,比如磷酸铝和氢氧化铝和其他可被技术人员鉴定的载体。

[0077] 在一些实施方式中,本文所述的免疫原性分子可以以如下的免疫原性分子:载体:铝的重量与重量比率施用:约1:2:35、1:2:20.6、1:2:7.7、1:2:3.3、1:1:13.8。特别地,在一些实施方式中,可提供这样的比率,其中肽的数目与每一载体分子轭合,同时最小化铝(佐剂)的量。特别地在一种实施方式中,可提供导致高至2.7mg轭合物/mL的浓度的比率。

[0078] 在一种实施方式中,根据下述施用时间表进行施用,所述施用时间表考虑期望的作用来确定。特别地,预期按照下述剂量和时间表进行施用,所述剂量和时间表基于将被治疗的个体的病况和期望的作用而被确定。例如可基于个体病况,通过进行单次施用或以一定的间隔多次施用(例如3次施用或更多次,特别地高至6次施用)本文所述的免疫原性片段或其免疫原性活性部分来进行施用,以获得期望的免疫。

[0079] 在一些实施方式中,可根据考虑到个体的适应性免疫系统所需的时间量而设计的施用时间表,来施用本文所述的免疫原性分子,以发动对免疫原的第一次暴露的应答。典型地,应答被预期在暴露后2-3周达到平台期(plateau)。随后的暴露通常引起更为快速的应答。在各种实施方式中,随后的时间表和施用方式可遵循:(1) 单次施用,(2) 间隔2-3周的两两施用,(3) 三次每周一次的施用,(4) 以每3周1次的时间表进行高至6次施用。通过下述方式施用疫苗:(1) 皮下注射;(2) 腹膜内注射;(3) 鼻腔装置;(4) 皮下输注。

[0080] 免疫途径可取决于本文描述的免疫目的而改变。小鼠中成功的高血压预防和治疗通过皮下渗透泵注射来进行(见实施例2)。触发的免疫应答类型很大程度上是由免疫途径决定的。可使用各种途径,包括皮下的、肠胃外的和全身性的,以及其他。特别地,气管和肠的粘膜衬里含有淋巴组织,所述淋巴组织当暴露于抗原时,引起抗炎性的、免疫抑制的应答。当通过鼻腔或口腔途径进行抗原暴露时,呼吸和肠粘膜的不同的免疫特性导致部分不同的防护性免疫类型。

[0081] 在一种实施方式中,施用一种或多种免疫原性片段或其免疫原性活性部分可通过肌肉或粘膜(例如鼻腔、口腔和/或阴道)进行。

[0082] 在一些实施方式中,提供了预防个体的高血压和/或其关联病况的方法,所述方法包括给个体施用有效量的对ApoB-100的免疫原性片段特异性的CD8(+)T细胞。

[0083] 在一些实施方式中,提供了预防个体的高血压和/或其关联病况的方法,所述方法包括增加个体中的对ApoB-100的免疫原性片段或其免疫原性活性部分特异性的活化的CD8(+)T细胞。

[0084] 本文中使用的术语“T细胞”表示T淋巴细胞,属于称为淋巴细胞的白细胞的一个

组,并参与体液或细胞-介导的免疫。通过其细胞表面上特殊标记物比如 T 细胞受体 (TCR) 的存在, T 细胞可与其他淋巴细胞类型比如 B 细胞和天然杀伤细胞 (NK 细胞) 区分开。鉴定 T 细胞的其他标记物包括 CD1a、CD3、CD4、CD8 和被技术人员所知道的可能与 T 细胞状态和 / 或功能关联的其他标记物。

[0085] 术语“CD8(+) T 细胞”表示在其表面上表达 CD8 糖蛋白的 T 细胞,其中 CD8(分化簇 8) 糖蛋白是跨膜糖蛋白,其作为 T 细胞受体 (TCR) 的辅助受体发挥作用。类似于 TCR, CD8 与主要的组织相容性复合体 (MHC) 分子结合,但对 I 类 MHC 蛋白是特异性的。示例性的 CD8T 细胞包括细胞毒性记忆 CD8 T 细胞、调控 CD8 T 细胞、细胞毒性效应器 (effector) CD8 T- 细胞和技术人员可鉴定的其他细胞。蛋白质存在两种同种型—— $\alpha$  和  $\beta$ ,每一种由不同的基因所编码。在人类中,两种基因都位于染色体 2 上的 2p12 位置。

[0086] 本文中使用的术语“活化的”和“活化”表示下述过程,通过所述过程,在导致 T 细胞在免疫系统内具有预先指定的免疫作用 (例如细胞毒性) 的条件下, T 细胞与呈递特异性抗原的抗原呈递细胞相互作用一段时间。术语“抗原-呈递细胞” (antigen-presenting cell, APC) 表示在其表面上显示 (display) 具有主要组织相容性复合体 (MHC) 的抗原复合物的细胞。T- 细胞使用其 T- 细胞受体 (TCR) 识别该复合物。示例性的 APC 包括树突细胞 (DC),所述树突细胞已知在联系先天免疫和获得性免疫中发挥重要作用,见参考文献 (3, 4),且这两种免疫应答都参与动脉粥样硬化形成,见参考文献 (5), (6)。

[0087] T 细胞,特别是 CD8(+) T 细胞的检测,可通过单独的标记物 (比如 CD8) 或与 TCRC D3 和可由技术人员鉴定的其他标记物组合的标记物 (比如 CD8) 的检测来进行。可使用适于检测表面标记物的方法和技术,通过检测 T 细胞标记物,特别是比如 CD25、CD44、CD62 的标记物,和可由技术人员鉴定的其他标记物,进行活化的 CD8(+) T 细胞的检测。

[0088] 本文中使用的术语“检测”(动词形式或名词形式)表示测定有限部分的空间 (包括但不限于样品、反应混合物、分子复合物和底物) 中分子或细胞的存在、出现或事实。本文中使用的“检测”(动词形式或名词形式)可包括对目标物的化学和 / 或生物性质的测定,所述性质包括但不限于与其他化合物相互作用特别是结合的能力、活化另一化合物的能力和阅读本发明后可由技术人员鉴定的其他性质。检测可以是定量的或定性的。当检测表示、涉及或包括对目标物或信号的数量或量进行测量时,检测是“定量的”(也称为定量分析),其包括但不限于被设计为测定目标物或信号的量或比例的任何分析。当检测表示、涉及或包括按照对另一目标物或信号的相对丰度对目标物或信号的品质或种类进行鉴定时,检测是“定性的”,其不是被量化的。

[0089] 适于检测 T 细胞标记物的示例性技术包括使用标记有允许进行检测的适当分子的合适的单克隆或多克隆抗体或抗原-特异性 HLA 或 MHC 五聚物或六聚物,以及可由技术人员鉴定的其他方法和技术。在一种示例性方法中,如在实施例部分中描述的,通过流式细胞分析鉴定 T 细胞标记物。适于检测 T 细胞标记物的示例性技术包括使用标记有允许进行检测的适当分子的合适的单克隆或多克隆抗体或抗原-特异性 HLA 或 MHC 五聚物或六聚物,以及可由技术人员鉴定的其他方法和技术。在一种示例性方法中,如在实施例部分中所述,通过流式细胞分析鉴定 T 细胞标记物。在本文描述的 T 细胞、组合物、方法和系统的一些实施方式中,可使用 ApoB100 的一种或多种免疫原性片段或其免疫原性活性部分活化 CD8(+) T 细胞。

[0090] 特别地,通过在活化 CD8(+)T 细胞的条件下,使 CD8(+)T 细胞与选自 p1 (SEQ ID NO :1)、p2 (SEQ ID NO :2)、p11 (SEQ ID NO :11)、p25 (SEQ ID NO :25)、p45 (SEQ ID NO :45)、p74 (SEQ ID NO :74)、p99 (SEQ ID NO :99)、p100 (SEQ ID NO :100)、p102 (SEQ ID NO :102)、p103 (SEQ ID NO :103)、p105 (SEQ ID NO :105)、p129 (SEQ ID NO :129)、p143 (SEQ ID NO :143)、p148 (SEQ ID NO :148)、p210 (SEQ ID NO :210) 或 p301 (SEQ ID NO :301) 组成的组的一种或多种肽或其免疫原性活性部分接触一段时间,可获得对 ApoB100 的免疫原性片段特异性的活化的 CD8(+)T 细胞,其中所述活化的 CD8(+)T 细胞对一种或多种肽或其免疫原性活性部分是特异性的。

[0091] 根据本发明的活化的 CD8(+)T 细胞是用 ApoB100 的一种或多种免疫原性片段或其免疫原性活化部分活化的,并且其典型地是对用于活化的免疫原性片段或其免疫原性活化部分是特异性的。

[0092] 本文中使用的关于免疫原性应答的措辞“特异性的”、“特异性地”或“特异性”是指免疫制剂指导针对抗原的免疫活性、同时不指导或显著更少地指导对可能存在的其他抗原的免疫活性的能力。因此,本文中的 CD8(+)T 细胞对用来活化它们的免疫原性片段或活性部分而不是其他抗原是特异地有活性的。

[0093] 可用来鉴定对免疫原性片段特异性的 CD8T 细胞的示例性的抗原性质包括可以使用如实施例部分中示例的那些方法和技术以及可由技术人员鉴定的其他方法和技术来检测的体液和 / 或细胞应答。在本发明的意义上用于检测抗原性质的示例性的方法和系统包含 ELISA,特别是血清 ELISA 和在实施例部分中示例的其他方法。适于检测 T 细胞标记物的示例性技术包括使用标记有允许进行检测的适当分子的抗原 - 特异性 HLA 或 MHC 五聚物或六聚物或合适的单克隆或多克隆抗体以及可由技术人员鉴定的其他方法和技术。在示例性方法中,如在实施例部分中所述,通过流式细胞分析鉴定 T 细胞标记物。

[0094] 在一种实施方式中,活化的 CD8(+)T 细胞对与治疗或预防动脉粥样硬化相关联的在 SEQ ID NO :1 和 SEQ ID NO :302 之间任何一种或多种肽或其免疫原性活性部分而言是特异性的。在一些实施方式中,免疫原性片段包括肽 SEQ ID NO :2、SEQ ID NO :11、SEQ ID NO :45、SEQ ID NO :74、SEQ ID NO :102、SEQ ID NO :148、SEQ ID NO :210 的一种或多种或其免疫原性活性部分。在一些实施方式中,免疫原性片段包括肽 SEQ ID NO :2、SEQ ID NO :45、SEQ ID NO :74、SEQ ID NO :102、SEQ ID NO :210 的一种或多种或其免疫原性活性部分。甚至更特别地,在一些实施方式中,免疫原性片段包括人类 apoB-100 的氨基酸 3136-3155 (P210 ; SEQ ID NO :210) 或其免疫原性活性部分。一般而言,证明或预期与个体的高血压治疗和 / 或预防相关联的免疫原性片段的相同组合还被预期能够活化将要用于个体的高血压治疗和 / 或预防的 CD8(+)T 细胞。特别地,可使用以适于治疗或预防动脉瘤的量、体内施用的本文所述的分子的任何一种,进行 T 细胞活化 ( 见例如实施例部分 )。还可使用比如参考文献 [52] 描述的方法和程序以及可被技术人员鉴定的其他程序,体外进行 T 细胞活化。

[0095] 在一种实施方式中,可通过给个体施用有效量的活化的 CD8(+)T 细胞,进行个体中的 CD8(+)T 增加,以治疗和 / 或预防高血压。

[0096] 在一种实施方式中,有效量被预期包含在约 500,000 个至约 2,000,000 个之间的细胞。在实施方式中,有效量被预期包含在约 750,000 个至约 1,500,000 个之间的细胞。在一种实施方式中,有效量被预期为约 1,000,000 个细胞。

[0097] 特别地,在一种实施方式中,预期施用约 1,000,000 个细胞会导致动脉粥样硬化的治疗和预防二者,并因此预期对高血压的治疗和预防也是有效的。施用被预期按照下述剂量和时间表进行,所述剂量和时间表基于将被治疗的个体的病况和期望的作用而被确定。例如在用于预防的施用中,可以基于个体病况,通过单次施用或有间隔的多次施用(例如 3 次或更多次施用,特别地高至 6 次施用)本文描述的活化的 CD8(+)T 细胞,来进行有效量的活化的 CD8(+)T 细胞的施用,从而获得期望的免疫。特别地,无论什么时候期望延长免疫作用,均可进行多次施用。

[0098] 在一些实施方式中,根据施用时间表,本文所述的活化的 CD8+T 细胞被预期是有效的,其中每日(高至 21 天)施用所述细胞和按照每 10 天的时间表(0、10、20 天)施用所述细胞。预期有效的其他时间表可由技术人员基于其他病况(比如 HIV 和/或癌症)的细胞治疗来确定。

[0099] 按照对技术人员而言可鉴定的使个体免疫的方法,进行本文描述的 CD8(+)T 细胞的施用。在一种实施方式中,可通过胃肠外施用进行施用。胃肠外施用是通过消化道之外的途径给予物质的全身性施途径,其包括但不限于静脉注射施用、动脉内施用、肌肉注射施用、皮下施用、真皮内施用、腹膜内施用和膀胱内输注。特别地,在一种实施方式中,可通过静脉注射施用进行施用。

[0100] 在一种实施方式中,可通过施用活化的 CD8(+)T 细胞(典型地通过静脉内途径)一次进行施用,施用一次或多次,这取决于免疫作用的期望的持续时间。

[0101] 在其中提供了治疗和/或预防个体的高血压和/或其关联病况的方法的一些实施方式中,有效量的对 ApoB100 的免疫原性片段特异性的 CD8(+)T 细胞可单独施用或与有效量的本文所述的一种或多种免疫原性片段或其免疫原性活性部分组合施用。特别地,可与 CD8(+)T 细胞一起施用一种或多种免疫原性片段或其免疫原性活性部分,其浓度与用来治疗和/或预防高血压的免疫原性片段的有效量所需的浓度相同或更小。

[0102] 在其中提供了治疗和/或预防个体的高血压和/或其关联病况的方法的一些实施方式中,活化的 CD8(+)T 细胞和/或 ApoB100 的免疫原性片段或其免疫原性活性部分的有效量有所变化,免疫途径也有所变化,所述免疫途径可取决于本文描述的免疫目的而改变。可使用各种途径,包括皮下的、肠胃外的和全身的以及其他。特别地,气管和肠的粘膜衬里含有淋巴组织,当所述淋巴组织暴露于细胞时,引起抗炎性的、免疫抑制的应答。

[0103] 在一些实施方式中,可与 CD8(+)T 细胞活化的增强剂组合进行免疫原性片段和/或 CD8(+)T 细胞的施用。

[0104] 当涉及有关 CD8 T 细胞的分子时,术语“增强剂”和“增强”是指分子通过促进免疫系统的细胞的活化而改进免疫应答的能力。选择合适的增强剂可允许控制免疫应答的活化。示例性的增强剂包括细胞因子,比如 IL-10、IL-2、IL-12、IL-4、IL-16。本文中使用的术语“细胞因子”是指细胞信号转导的分子,其起免疫调节剂的作用,并且包括蛋白质如对技术人员而言可被鉴定的白细胞介素和干扰素。选择合适的细胞因子可在合适的条件下导致优先诱导体液或细胞的免疫应答。

[0105] 在一种实施方式中,增强剂可以是白细胞介素 2(IL2)、白细胞介素 10(IL-10)、白细胞介素 15(IL-15)、TGF- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、IL2-抗 IL-2 抗体复合物和/或阅读本发明后可由技术人员鉴定的其他增强剂。参考参考文献 Mitchell 等 2010(38)、Perret 等 2008(39) 和

Kamimura 等 2007(40), 所述文献描述了有关 T 细胞活化的增强剂的示例性用途, 每一篇文章全文都通过引用并入。

[0106] 特别地, 在一些实施方式中, 通过减少个体中的树突细胞对 CD86 的表达和 / 或 IL12 的分泌, 进行所述增强。

[0107] 在一些实施方式中, 还用提供的用于治疗和 / 或预防个体的高血压和 / 或其关联病况的方法, 与有效量的对 ApoB100 免疫原性片段特异性的 CD8(+)T 细胞和可能的增强剂一起施用 ApoB-100 的免疫原性片段。

[0108] 如本文所公开的, 可提供本文所述的免疫原性片段或其免疫原性活性部分、CD8(+)T 细胞和增强剂作为治疗和 / 或预防高血压或其关联病况的系统的一部分。

[0109] 在一种实施方式中, 系统包含以下的至少两种: 一种或多种活化的 CD8(+)T 细胞和能增强活化的 CD8(+)T 细胞的一种或多种细胞因子。

[0110] 在一种实施方式中, 系统包含以下的至少两种: ApoB-100 的一种或多种免疫原性片段或其免疫原性活性部分和一种或多种对 ApoB-100 的免疫原性片段特异性的活化的 CD8(+)T 细胞。

[0111] 在一种实施方式中, 系统包含以下的至少两种: 本文所述的 ApoB-100 的一种或多种免疫原性片段或其免疫原性活性部分和活化的 CD8(+)T 细胞, 并且还包含一种或多种 CD8(+)T 细胞增强剂。

[0112] 系统可以多部件试剂盒的形式提供。在多部件试剂盒中, 本文描述的 CD8(+)T 细胞、免疫原性片段和用于进行本文描述的方法的其他试剂可以独立地包含在试剂盒中。本文描述的 CD8(+)T 细胞可包含在一种或多种组合物中, 并且每一种本文描述的 CD8(+)T 细胞可连同合适的载剂存在于组合物中。

[0113] 其他组件可包括, 能检测本文描述的 CD8(+)T 细胞的增强剂分子, 比如标记的分子, 特别是标记的抗体、标记、微流控芯片、参照标准物和阅读本公发明后技术人员可确定的其他组件。本文中使用的作为复合物部件或分子的术语“标记”和“标记的分子”是指能检测的分子, 包括但不限于放射性同位素、荧光团、化学发光染料、发色团、酶、酶底物、酶辅因子、酶抑制剂、染料、金属离子、纳米颗粒、金属溶胶、配体(比如生物素、抗生素蛋白、抗生蛋白链菌素或半抗原)等等。术语“荧光团”是指能在可检测的图像中显示荧光的物质或其部分。因此, 本文中使用的措辞“标记信号”表示从允许标记检测的标记发射的信号, 包括但不限于放射性、荧光、化学发光、在酶反应结果中产生化合物等等。

[0114] 在一些实施方式中, 本文描述的 CD8(+)T 细胞或免疫原性片段的检测也可通过基于荧光的读出器进行, 其中标记的抗体用荧光团标记, 所述荧光团包括(但并非穷尽性地), 小分子染料、蛋白质发色团、量子点和金纳米颗粒。阅读本公开后其他技术可由技术人员鉴定并将不会进一步详细地讨论。

[0115] 特别地, 为了进行本文描述的方法, 可提供具有合适的说明书和其他必要试剂的试剂盒的组件。试剂盒通常含有在单独的容器中的组合物。在试剂盒中通常包括用于进行检验的在纸上或电子支持物(比如磁带或 CD-ROM)上的说明书, 例如书面说明书或音频说明书。取决于使用的具体方法, 试剂盒还可含有其他包装的试剂和材料(例如洗涤缓冲液等等)。

[0116] 在一些实施方式中, 本文描述的免疫原性片段、其活性部分、CD8(+)T 细胞和 / 或

增强剂可与合适的载体一起包括在组合物中。

[0117] 本文中使用的术语“载体”表示下述各种介质中的任何,所述介质对包含在组合物中作为活性成分的 T 细胞而言通常作为溶剂、载体、粘合剂或稀释剂发挥作用。

[0118] 在其中组合物被施用给个体的一些实施方式中,组合物可以是医药抗炎性组合物,并包含 T 细胞和医药上可接受的载剂。

[0119] 特别地,在一些实施方式中,本文公开了医药组合物,其含有与一种或多种相容的医药上可接受的载剂组合的,特别是与医药上可接受的稀释剂或赋形剂组合的,本文描述的至少一种免疫原性片段、其活性部分、CD8(+) T 细胞和 / 或增强剂。在这些医药组合物中,本文描述的免疫原性片段、其活性部分、CD8(+) T 细胞和 / 或增强剂可作为活性成分被施用,用于治疗或预防个体的病况。

[0120] 本文中使用的术语“赋形剂”表示用作药物活性成分的载体的非活性物质。本文公开的用于医药组合物的合适的赋形剂包括增强个体身体吸收本文描述的免疫原性片段、其活性部分、CD8(+) T 细胞和 / 或增强剂的能力的任何物质。合适的赋形剂还包括可用来增大含有本文所述的免疫原性片段、其活性部分、CD8(+) T 细胞和 / 或增强剂的配方量以允许便利和准确的剂量的任何物质。除了它们在单剂量数量中的用途以外,赋形剂可在制造过程中使用,以帮助处理本文描述的免疫原性片段、其活性部分、CD8(+) T 细胞和 / 或增强剂。取决于施用的途径和药物形式,可使用不同的赋形剂。示例性的赋形剂包括但不限于抗粘着剂、粘合剂、涂覆崩解剂、填充剂、香料(比如甜味剂)和颜料、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸着剂。

[0121] 本文中使用的术语“稀释剂”表示用于稀释或携带组合物的活性成分的稀释试剂。合适的稀释剂包括可降低药物制剂的粘性的任何物质。

[0122] 在一种实施方式中,本文描述的组合物还可包含佐剂。本文中使用的术语“佐剂”表示可刺激免疫系统并增加对疫苗的应答,而其本身不具有任何特异性抗原作用的试剂。措辞“佐剂”来自拉丁文 *adjuvare*, 其意思是帮忙或帮助。典型地,免疫学佐剂被定义为当与特异性疫苗抗原组合使用时起加速、延长或增强抗原 - 特异性免疫应答作用的任何物质。

[0123] 在一些实施方式中,医药组合物可包括 (1) 单独施用的本文描述的肽或其他免疫原性分子; (2) 本文所述的肽或其他免疫原性分子 + (一种或多种) 载体; (3) 本文所述的肽或其他免疫原性分子 + 佐剂; (4) 本文所述的肽或其他免疫原性分子 + 载体 + 佐剂。特别地,用于示例性组合物 (1) 至 (4) 的每一种的载体可分别包括: (1) cBSA、(2) rHSA、(3) KLH、(4) 霍乱毒素 B 亚基,其每一种可以是基于矿物质盐的。本领域技术人员知道的其他载体被预期是合适的,并将被技术人员鉴定出。这些佐剂的例子包括具有 Th2 作用的佐剂、具有佐剂性质的载体,例如,白喉类毒素,和能作为载体起作用的佐剂,例如,水包油乳液。在一些实施方式中,对医药组合物而言必要的、和在某些情况下充分的组件是免疫原性肽。如技术人员所已知的,可选择组合物的其他组件来调控本文所述的肽或其他免疫原性分子的免疫效果。

[0124] 下文的详细公开将使本发明的其他优势和特征更加明了,所述公开仅以阐述的方式涉及实验部分。

## 实施例

[0125] 本文描述的方法和系统在下述实施例中进一步阐释,所述方法和系统通过阐释的方式提供并且并非意图限制。本领域技术人员会意识到详细描述的特性的适用性。

[0126] 特别地,下述实施例阐释了示例性的免疫原性片段,以及用于对个体免疫以治疗或预防高血压的方法,特别是使用片段 p210 的方法。

[0127] 本领域技术人员会意识到使本部分详细描述的特征适合于其他免疫原性片段的可行性和必要的改进,所述免疫原性片段按照本发明的实施方式皮下施用或使用其他施用途径体内或体外施用。

[0128] 除非另外指出,下文报告的实施例中遵循下述材料和方法。

[0129] 用于免疫的肽的选择及其制备 已报道了人类 apoB-100 肽的确定和筛选 (8)。基于申请人的初步试验和先前报道 (9)、(10),申请人选择了肽 210 (p210, KTTKQ SFDLS VKAQY KKNKH-SEQ ID NO :210) 作为候选免疫原。使用先前描述的方法 (3)、(4),使天然 p210 肽 (Euro-Diagnostica AB, 瑞典) 与用作载体的阳离子牛血清白蛋白 (cBSA) 轭合。明矾被用作佐剂,并与肽 /cBSA 轭合物用体积比 1 : 1 的比率混合。肽轭合物以及与明矾的混合物在每次免疫之前新鲜制备。

[0130] 免疫方案 雄性 apoE-/- 小鼠 (Jackson 实验室) 饲养在由美国实验室动物管理认证协会 (American Association of Accreditation of Laboratory Animal Care) 认可的动物设施中,并进行无限制得到水和食物的 12- 小时日 / 夜周期的喂养。Cedars-Sinai 医学中心的实验动物护理与使用委员会 (Institutional Animal Care and Use Committee of Cedars-Sinai Medical Center) 批准了实验方案。在初步实验中,较之 25 或 50  $\mu$ g 剂量,使用 100  $\mu$ g 剂量的 p210 免疫赋予了最佳的动脉粥样硬化 - 减少。因此,100  $\mu$ g 剂量用于所有随后的实验。以正常食物膳食饲养的小鼠,在 6-7 周龄时在肩胛骨之间的脊背区域接受皮下的初次免疫,随后在 9 和 12 周龄时加强剂量。最后一次加强剂量后一周,膳食被转变为高胆固醇食物 (TD88137, Harlan-Teklad),并持续至在 25 周龄时安乐死。在相同的免疫时间点下接受 PBS 或 cBSA/ 明矾的单独小鼠组作为对照。一些小鼠在 8 或 13 周龄时被处死以评价对 p210 的免疫应答。

[0131] 组织收获和制备安乐死时,收获心脏并包埋进 OCT 化合物 (Tissue-Tek) 中用于冷冻切片。全部的主动脉被清洁、处理并用油红 O 染色,从而用计算机辅助的组织形态测量技术前位分析 (en face) 来评价动脉粥样硬化程度 (3)、(4)。

[0132] 免疫组织化学和组织形态测量 使用标准方案,将来自主动脉窦的切片用 MOMA-2 (Serotec) 或 CD 11c (eBioscience) 抗体染色,以免疫组织化学地鉴定巨噬细胞或树突细胞。使用标准方案进行针对斑块尺寸的油红 O 染色。如前文所述进行计算机辅助的形态测量分析来评价组织形态, (3)、(4)。

[0133] 血清 ELISA 使用标准方案,将平底 96- 孔聚苯乙烯平板 (MaxiSorp, 德国) 分别用 100  $\mu$ l (2  $\mu$ g/ml) p210、KLH、TNP-KLH (Biosearch Technologies T-5060) 或 BSA (针对 IgG 为 2  $\mu$ g/ml 或针对 IgM 为 10  $\mu$ g/ml) 预先涂覆,在 4°C 孵育过夜,以评价抗体水平。初步实验中最佳化涂覆浓度。出羊抗 - 小鼠 HRP-IgG (Pierce 31437) 或 IgM (Southern Biotech) 用作检测抗体,并通过在作为底物的 ABTS (Southern Biotech) 中显影检测结合抗体,并在 405nm 下记录光密度值。

[0134] 流式细胞计量分析 使用标准方案用下文表 1 中列出的抗体和 FACScan (Becton

Dickinson) 或 CyAn ADP 分析仪 (Beckman Coulter) 进行流式细胞计量分析。对于细胞内的细胞因子染色, 将 Brefeldin A ( $3 \mu\text{g/ml}$ ) 添加至培养过的细胞 2 小时, 之后细胞经受染色程序。可渗透化处理细胞膜, 用于染色细胞内的分子。

[0135] 表 1

| 抗原           | 克隆          | 类型                                    | 供应商           |
|--------------|-------------|---------------------------------------|---------------|
| CD4          | GK 1.5      | FITC-大鼠<br>IgG2b, $\kappa$            | BD Pharmingen |
| CD8b.2       | 53-5.8      | FITC-大鼠 IgG1, $\kappa$                | BD Pharmingen |
| CD25         | PC61.5      | PE-大鼠 IgG1, $\lambda$                 | eBioscience   |
| IL-10        | JES5-16E3   | Percep-Cy5.5-大鼠<br>IgG2a, $\kappa$    | eBioscience   |
| IL-12        | Clone C17.8 | Percep-Cy5.5-大鼠<br>IgG2b, $\kappa$    | eBioscience   |
| CD11c        | HL3         | FITC-仓鼠 IgG1, $\lambda$               | BD Pharmingen |
| CD86         | GL1         | PE-大鼠 IgG2a, $\kappa$                 | BD Pharmingen |
| TGF- $\beta$ | 1D11        | APC-小鼠 IgG1                           | R & D system  |
| 粒酶 B         | 16G6        | Alexa-Fluo 647 大<br>鼠 IgG2b, $\kappa$ | eBioscience   |
| 穿孔素          | eBioOMAK-D  | FITC-大鼠 IgG2a,<br>$\kappa$            | eBioscience   |

[0137] 过继转移实验 如前面段落中描述的, 常规饮食的雄性 apoE(-/-) 小鼠接受皮下免疫并在 13 周龄时被处死作为供体。将来自相同处理组的脾细胞合并, 之后进行细胞分离。根据制造商的方案, 使用 Dynabeads FlowComp (Invitrogen), 将供体 CD8 (+) T- 细胞、CD4 (+) CD25 (+) T- 细胞或 B- 细胞分离。CD4 (+) T- 细胞被从脾细胞中阴性选择出, 随后阳性选择 CD4 (+) CD25 (+) 细胞。阴性分离 B 细胞, 而 CD8 (+) T- 细胞首先被阳性分离并从珠粒中释放出。合并的 CD8 (+) T- 细胞、CD4 (+) CD25 (+) T- 细胞和 B- 细胞的纯度分别为 90%、80% 和 70%。接着将分离的 CD8 (+) T- 细胞 ( $1 \times 10^6$  细胞 / 小鼠)、CD4 (+) CD25 (+) T- 细胞 ( $1 \times 10^5$  或  $3 \times 10^5$  细胞 / 小鼠) 或 B- 细胞 ( $2 \times 10^7$  细胞 / 小鼠) 通过尾部静脉注射过继转移至 6-7 周龄的未经实验的雄性 apoE(-/-) 受者小鼠。在公开的血管生物学文献中, 过继转移的淋巴细胞数目大大不同。对于 B- 细胞转移, 基于两个先前报道 (11)、(12), 选择  $2 \times 10^7$  个细胞 / 小鼠的数量。对于 CD4 (+) CD25 (+) T- 细胞转移, 在公开的文献 (13)、(14)、(15) 中, 转移的细胞数目范围从  $5 \times 10^4$  细胞 / 小鼠至  $1 \times 10^6$  细胞 / 小鼠。因此申请人选择了 2 个中间剂量用于我们的实验。对 CD8 (+) T- 细胞而言, 基于自身免疫性疾病领域的报道 (16), 选择了  $1 \times 10^6$  个细胞。申请人未过继转移 CD4 (+) T- 细胞, 因为未经实验的或初次

与抗原接触的 (antigen-primed) CD4(+) T- 细胞已知是致动脉粥样硬化的, (17)、(18)。受者小鼠被正常食物喂养, 直到 13 周龄时, 将食物转变为高胆固醇膳食, 直到 25 周龄时安乐死。收获主动脉来评价动脉粥样硬化的程度。

[0138] KLH 或三硝基苯基 - 脂多糖 (TNP-LPS) 免疫 申请人还测试了 p210 免疫是否影响随后用其他抗原进行免疫的效力。选择 KLH 作为原型 T- 细胞依赖型抗原, TNP 作为 T- 细胞非依赖型抗原。如针对 apoE<sup>-/-</sup> 小鼠的前面段落中描述的, 常规饮食的雄性 C57/BL6 小鼠接受用 p210 轭合物或佐剂对照的皮下免疫。在 13 和 15 周龄时, 用 100 μg KLH (用明矾作为佐剂) 在远离 p210 部位的注射部位使小鼠皮下免疫, 或用 100 μg TNP-LPS (Sigma) 腹膜内注射。在单独的小鼠组中进行 KLH 或 TNP 免疫。在安乐死 (16 周龄时) 时通过眼球后穿刺收集血液。

[0139] BM- 来源的树突细胞 (BMDC) 的体外产生 从先前的出版物 (19) 通过改变改造得到用 GM-CSF 产生 BMDC 的方法。简而言之, 将来自雄性 apoE<sup>-/-</sup> 小鼠的股骨和胫骨的骨髓细胞涂布在带有含 10ng/ml GM-CSF (R&D Systems) 和 10ng/ml IL-4 (Invitrogen) 的 20ml 完全 RPMI-1640 的 10cm 培养平板 (Falcon) 上。在第 3 天和第 5 天时, 通过去除旧的培养基, 随后用具有 GM-CSF 和 IL-4 的新鲜培养基再补充, 来洗涤并喂养细胞。第 8 天, 在显微镜下未成熟的 DC 作为非粘附细胞出现, 通过强力吸打 (pipetting) 被收获, 并在 1.5ml 培养基中有 2 × 10<sup>5</sup> DC 的新培养平板中再次培养。

[0140] 体外 CD8<sup>+</sup>T- 细胞分离和与树突细胞共培养 根据前面段落中描述的时间表, 用 PBS、cBSA/ 明矾或 cBSA/ 明矾 /P210 使 CD8(+) T- 细胞的供体小鼠 [ 雄性 apoE<sup>-/-</sup> 小鼠 ] 免疫并在 13 周龄时收获脾细胞。使用 CD8 选择 Dynabeads 试剂盒 (Invitrogen), 按制造商方案, 阴性分离 CD8(+) T- 细胞。接着将选择的 CD8(+) T- 细胞与 DC 以 3 : 1 的 CD8 : DC 比率共培养。已进行了一系列的初步研究以确定用于该检验的最佳 CD8 : DC 比率。共培养 4 小时后, 收集并处理细胞, 用于通过 LSR II 流式细胞仪 (BD Biosciences) 进行 CD 11c 和 7-AAD 的流式细胞计量测定, 并且用 Summit V4.3 软件分析数据。在共培养中没有 CD8(+) T- 细胞的树突细胞死亡被用作基线, 并使用前述的方法, 计算细胞特异性溶解的百分比, (20)。

[0141] 统计学 数据以均值 ± Std 表示。每个组的动物数目在正文或图说明中列出。通过 ANOVA, 随后通过 Newman-Keuls 多组间比较或适当的时候通过 t- 检验分析数据。认为 P < 0.05 是统计学上显著的, 每个图中的水平条表示组间在统计学上显著差异。

[0142] 实施例 1 :ApoB-100 的免疫原性片段

[0143] 通过关注 LDL 中出现的单个蛋白——载脂蛋白 B-100 (apo B), 表征了特异性免疫原性表位。产生了由长度为 20 个氨基酸残基的 302 个肽组成的肽文库, 其覆盖人类 Apo B-100 的全部的 4563 个氨基酸序列。产生的肽具有 5 个氨基酸重叠, 以覆盖断点处所有的序列。如下文表 2 中所示的, 从 apo B 的 N- 末端开始, 肽编号为 1-302。

[0144] 表 2

[0145]

| 肽    | 序列                      | 载脂蛋白 B aa | SEQ ID NO    |
|------|-------------------------|-----------|--------------|
| P1 : | EEEML ENVSL VCPKD ATRFK | aa 1-20   | SEQ ID NO :1 |

|       |                         |            |               |
|-------|-------------------------|------------|---------------|
| P2 :  | ATRFK HLRKY TYNYE AESSS | aa 16-35   | SEQ ID NO :2  |
| P3 :  | AESSS GVPGT ADSRS ATRIN | aa 31-50   | SEQ ID NO :3  |
| P4 :  | ATRIN CKVEL EVPQL CSFIL | aa 46-65   | SEQ ID NO :4  |
| P5 :  | CSFIL KTSQC TLKEV YGFNP | aa 61-80   | SEQ ID NO :5  |
| P6 :  | YGFNP EGKAL LKTK NSEEF  | aa 76-95   | SEQ ID NO :6  |
| P7 :  | NSEEF AAAMS RYELK LAIPE | aa 91-110  | SEQ ID NO :7  |
| P8 :  | LAIPE GKQVF LYPEK DEPTY | aa 106-125 | SEQ ID NO :8  |
| P9 :  | DEPTY ILNIK RGIIS ALLVP | aa 121-140 | SEQ ID NO :9  |
| P10 : | ALLVP PETEE AKQVL FLDTV | aa 136-155 | SEQ ID NO :10 |
| P11 : | FLDTV YGNCSTHFTV KTRKG  | aa 151-170 | SEQ ID NO :11 |
| P12 : | KTRKG NVATE ISTER DLGQC | aa 166-185 | SEQ ID NO :12 |
| P13 : | DLGQC DRFKP IRTGI SPLAL | aa 181-200 | SEQ ID NO :13 |

[0146] 表 2

[0147]

| 肽     | 序列                      | 载脂蛋白 B aa  | SEQ ID NO     |
|-------|-------------------------|------------|---------------|
| P14 : | SPLAL IKGMT RPLST LISSS | aa 196-215 | SEQ ID NO :14 |
| P15 : | LISSS QSCQY TLDAK RKHVA | aa 211-230 | SEQ ID NO :15 |
| P16 : | RKHVA EAICK EQHLF LPFSY | aa 226-245 | SEQ ID NO :16 |
| P17 : | LPFSY NNKYG MVAQV TQTLK | aa 241-260 | SEQ ID NO :17 |
| P18 : | TQTLK LEDTP KINSR FFGEG | aa 256-275 | SEQ ID NO :18 |
| P19 : | FFGEG TKKMG LAFES TKSTS | aa 271-290 | SEQ ID NO :19 |
| P20 : | TKSTS PPKQA EAVLK TLQEL | aa 286-305 | SEQ ID NO :20 |
| P21 : | TLQEL KKLTI SEQNI QRANL | aa 301-320 | SEQ ID NO :21 |
| P22 : | QRANL FNKLV TELRG LSDEA | aa 316-335 | SEQ ID NO :22 |

|       |                         |            |               |
|-------|-------------------------|------------|---------------|
| P23 : | LSDEA VTSLL PQLIE VSSPI | aa 331-350 | SEQ ID NO :23 |
| P24 : | VSSPI TLQAL VQCGQ PQCST | aa 346-365 | SEQ ID NO :24 |
| P25 : | PQCST HILQW LKRVH ANPLL | aa 361-380 | SEQ ID NO :25 |
| P26 : | ANPLL IDVVT YLVAL IPEPS | aa 376-395 | SEQ ID NO :26 |
| P27 : | IPEPS AQLR EIFNM ARDQR  | aa 391-410 | SEQ ID NO :27 |
| P28 : | ARDQR SRATL YALSH AVNNY | aa 406-425 | SEQ ID NO :28 |
| P29 : | AVNNY HKTNP TGTQE LLDIA | aa 421-440 | SEQ ID NO :29 |
| P30 : | LLDIA NYLME QIQDD CTGDE | aa 436-455 | SEQ ID NO :30 |
| P31 : | CTGDE DTYTL ILRVI GNMGG | aa 451-470 | SEQ ID NO :31 |
| P32 : | GNMGQ TMEQL TPELK SSILK | aa 466-485 | SEQ ID NO :32 |
| P33 : | SSILK CVQST KPSLM IQKAA | aa 481-500 | SEQ ID NO :33 |
| P34 : | IQKAA IQALR KMEPK DKDQE | aa 496-515 | SEQ ID NO :34 |
| P35 : | DKDQE VLLQT FLDDA SPGDK | aa 511-530 | SEQ ID NO :35 |
| P36 : | SPGDK RLAAY LMLMR SPSQA | aa 526-545 | SEQ ID NO :36 |
| P37 : | SPSQA DINKI VQILP WEQNE | aa 541-560 | SEQ ID NO :37 |
| P38 : | WEQNE QVKNF VASHI ANILN | aa 556-575 | SEQ ID NO :38 |
| P39 : | ANILN SEELD IQDLK KLVKE | aa 571-590 | SEQ ID NO :39 |
| P40 : | KLVKE ALKES QLPTV MDFRK | aa 586-605 | SEQ ID NO :40 |
| P41 : | MDFRK FSRNY QLYKS VSLPS | aa 601-620 | SEQ ID NO :41 |
| P42 : | VSLPS LDPAS AKIEG NLIFD | aa 616-635 | SEQ ID NO :42 |
| P43 : | NLIFD PNNYL PKESM LKTTL | aa 631-650 | SEQ ID NO :43 |
| P44 : | LKTTL TAFGF ASADL IEIGL | aa 646-665 | SEQ ID NO :44 |
| P45 : | IEIGL EGKGF EPTLE ALFGK | aa 661-680 | SEQ ID NO :45 |
| P46 : | ALFGK QGFFP DSVNK ALYWV | aa 676-695 | SEQ ID NO :46 |

[0148] 表 2

| 肽           | 序列                         | 载脂蛋白 B aa    | SEQ ID NO    |
|-------------|----------------------------|--------------|--------------|
| P47:        | ALYWV NGQVP DGVSK<br>VLVDH | aa 691-710   | SEQ ID NO:47 |
| P48:        | VLVDH FGYTK DDKHE<br>QDMVN | aa 706-725   | SEQ ID NO:48 |
| P49:        | QDMVN GIMLS VEKLI KDLKS    | aa 721-740   | SEQ ID NO:49 |
| P50:        | KDLKS KEVPE ARAYL RILGE    | aa 736-755   | SEQ ID NO:50 |
| P51:        | RILGE ELGFA SLHDL QLLGK    | aa 751-770   | SEQ ID NO:51 |
| P52:        | QLLGK LLLMG ARTLQ GIPQM    | aa 766-785   | SEQ ID NO:52 |
| P53:        | GIPQM IGEVI RKGSK NDFFL    | aa 781-800   | SEQ ID NO:53 |
| P54:        | NDFFL HYIFM ENAFE LPTGA    | aa 796-815   | SEQ ID NO:54 |
| P55:        | LPTGA GLQLQ ISSSG VIAPG    | aa 811-830   | SEQ ID NO:55 |
| P56:        | VIAPG AKAGV KLEVA NMQAE    | aa 826-845   | SEQ ID NO:56 |
| P57:        | NMQAE LVAKP SVSVE FVTNM    | aa 841-860   | SEQ ID NO:57 |
| P58:        | FVTNM GIIP DFARS GVQMN     | aa 856-875   | SEQ ID NO:58 |
| P59:        | GVQMN TNFFH ESGLE AHVAL    | aa 871-890   | SEQ ID NO:59 |
| P60:        | AHVAL KAGKL KFIIP SPKRP    | aa 886-905   | SEQ ID NO:60 |
| [0149] P61: | SPKRP VKLLS GGNTL HLVST    | aa 901-920   | SEQ ID NO:61 |
| P62:        | HLVST TKTEV IPPLI ENRQS    | aa 916-935   | SEQ ID NO:62 |
| P63:        | ENRQS WSVCK QVFPQ LNYCT    | aa 931-950   | SEQ ID NO:63 |
| P64:        | LNYCT SGAYS NASST DSASY    | aa 946-965   | SEQ ID NO:64 |
| P65:        | DSASY YPLTG DTRLE LELRP    | aa 961-980   | SEQ ID NO:65 |
| P66:        | LELRP TGEIE QYSVS ATYEL    | aa 976-995   | SEQ ID NO:66 |
| P67:        | ATYEL QREDR ALVDT LKFVT    | aa 991-1010  | SEQ ID NO:67 |
| P68:        | LKFVT QAEGA KQTEA TMTFK    | aa 1006-1025 | SEQ ID NO:68 |
| P69:        | TMTFK YNRQS MTLSS EVQIP    | aa 1021-1040 | SEQ ID NO:69 |
| P70:        | EVQIP DFDVD LGTIL RVNDE    | aa 1036-1055 | SEQ ID NO:70 |
| P71:        | RVNDE STEGK TSYRL TLDIQ    | aa 1051-1070 | SEQ ID NO:71 |
| P72:        | TLDIQ NKKIT EVALM GHLSC    | aa 1066-1085 | SEQ ID NO:72 |
| P73:        | GHLSC DTKEE RKIKG VISIP    | aa 1081-1100 | SEQ ID NO:73 |
| P74:        | VISIP RLQAE ARSEI LAHWS    | aa 1096-1115 | SEQ ID NO:74 |
| P75:        | LAHWS PAKLL LQMDS SATAY    | aa 1111-1130 | SEQ ID NO:75 |
| P76:        | SATAY GSTVS KRVAW HYDEE    | aa 1126-1145 | SEQ ID NO:76 |
| P77:        | HYDEE KIEFE WNTGT NVDTK    | aa 1141-1160 | SEQ ID NO:77 |
| P78:        | NVDTK KMTSN FPVDL SDYPK    | aa 1156-1175 | SEQ ID NO:78 |

[0150] 表 2

[0151]

| 肽      | 序列                       | 载脂蛋白 B aa    | SEQ ID NO      |
|--------|--------------------------|--------------|----------------|
| P79 :  | SDYPK SLHMY ANRLL DHRVP  | aa 1171-1190 | SEQ ID NO :79  |
| P80 :  | DHRVP ETDMT FRHVG SKLIV  | aa 1186-1205 | SEQ ID NO :80  |
| P81 :  | SKLIV AMSSW LQKAS GSLPY  | aa 1201-1220 | SEQ ID NO :81  |
| P82 :  | GSLPY TQTLQ DHLNS LKEFN  | aa 1216-1235 | SEQ ID NO :82  |
| P83 :  | LKEFN LQNMG LPDFH IPENL  | aa 1231-1250 | SEQ ID NO :83  |
| P84 :  | IPENL FLKSD GRVKY TLNKN  | aa 1246-1260 | SEQ ID NO :84  |
| P85 :  | TLNKN SLKIE IPLPF G GKSS | aa 1261-1280 | SEQ ID NO :85  |
| P86 :  | G GKSS RDLKM LETVR TPALH | aa 1276-1295 | SEQ ID NO :86  |
| P87 :  | TPALH FKSVG FHLPS REFQV  | aa 1291-1310 | SEQ ID NO :87  |
| P88 :  | REFQV PTFTI PKLYQ LQVPL  | aa 1306-1325 | SEQ ID NO :88  |
| P89 :  | LQVPL LGVLD LSTNV YSNLY  | aa 1321-1340 | SEQ ID NO :89  |
| P90 :  | YSNLY NWSAS YSGGN TSTDH  | aa 1336-1355 | SEQ ID NO :90  |
| P91 :  | TSTDH FSLRA RYHMK ADSVV  | aa 1351-1370 | SEQ ID NO :91  |
| P92 :  | ADSVV DLLSY NVQGS GETTY  | aa 1366-1385 | SEQ ID NO :92  |
| P93 :  | GETTY DHKNT FTLSC DGSLR  | aa 1381-1400 | SEQ ID NO :93  |
| P94 :  | DGSLR HKFLD SNIKF SHVEK  | aa 1396-1415 | SEQ ID NO :94  |
| P95 :  | SHVEK LGNNP VSKGL LIFDA  | aa 1411-1430 | SEQ ID NO :95  |
| P96 :  | LIFDA SSSWG PQMSA SVHLD  | aa 1426-1445 | SEQ ID NO :96  |
| P97 :  | SVHLD SKKKQ HLFVK EVKID  | aa 1441-1460 | SEQ ID NO :97  |
| P98 :  | EVKID GQFRV SSFYA KGTYG  | aa 1456-1475 | SEQ ID NO :98  |
| P99 :  | KGTYG LSCQR DPNTG RLNGE  | aa 1471-1490 | SEQ ID NO :99  |
| P100 : | RLNGE SNLRF NSSYL QGTNQ  | aa 1486-1505 | SEQ ID NO :100 |

|        |                         |              |                |
|--------|-------------------------|--------------|----------------|
| P101 : | QGTNQ ITGRY EDGTL SLTST | aa 1501-1520 | SEQ ID NO :101 |
| P102 : | SLTST SDLQS GIKN TASLK  | aa 1516-1535 | SEQ ID NO :102 |
| P103 : | TASLK YENYE LTLKS DTNGK | aa 1531-1550 | SEQ ID NO :103 |
| P104 : | DTNGK YKNFA TSNKM DMTFS | aa 1546-1565 | SEQ ID NO :104 |
| P105 : | DMTFS KQNAL LRSEY QADYE | aa 1561-1580 | SEQ ID NO :105 |
| P106 : | QADYE SLRFF SLLSG SLNSH | aa 1576-1595 | SEQ ID NO :106 |
| P107 : | SLNSH GLELN ADILG TDKIN | aa 1591-1610 | SEQ ID NO :107 |
| P108 : | TDKIN SGAHK ATLRI GQDGI | aa 1606-1625 | SEQ ID NO :108 |
| P109 : | GQDGI STSAT TNLKC SLLVL | aa 1621-1640 | SEQ ID NO :109 |
| P110 : | SLLVL ENELN AELGL SGASM | aa 1636-1655 | SEQ ID NO :110 |
| P111 : | SGASM KLTTN GRFRE HNAKF | aa 1651-1670 | SEQ ID NO :111 |

[0152] 表 2

[0153]

| 肽     | 序列                         | 载脂蛋白 B aa    | SEQ ID NO     |
|-------|----------------------------|--------------|---------------|
| P112: | HNAKF SLDGK AALTE LSLGS    | aa 1666-1685 | SEQ ID NO:112 |
| P113: | LSLGS AYQAM ILGVD SKNIF    | aa 1681-1700 | SEQ ID NO:113 |
| P114: | SKNIF NFKVS QEGLK LSNDM    | aa 1696-1715 | SEQ ID NO:114 |
| P115: | LSNDM MGSYA EMKFD<br>HTNSL | aa 1711-1730 | SEQ ID NO:115 |
| P116: | HTNSL NIAGL SLDFS SKLDN    | aa 1726-1745 | SEQ ID NO:116 |
| P117: | SKLDN IYSSD KFYKQ TVNLQ    | aa 1741-1760 | SEQ ID NO:117 |
| P118: | TVNLQ LQPYS LVTTL NSDLK    | aa 1756-1775 | SEQ ID NO:118 |
| P119: | NSDLK YNALD LTNNG KLRLE    | aa 1771-1790 | SEQ ID NO:119 |
| P120: | KLRLE PLKLH VAGNL KGAYQ    | aa 1786-1805 | SEQ ID NO:120 |
| P121: | KGAYQ NNEIK HIYAI SSAAL    | aa 1801-1820 | SEQ ID NO:121 |
| P122: | SSAAL SASYK ADTVA KVQGV    | aa 1816-1835 | SEQ ID NO:122 |
| P123: | KVQGV EFSHR LNTDI AGLAS    | aa 1831-1850 | SEQ ID NO:123 |
| P124: | AGLAS AIDMS TNYNS DSLHF    | aa 1846-1865 | SEQ ID NO:124 |
| P125: | DSLHF SNVFR SVMAP FTMTI    | aa 1861-1880 | SEQ ID NO:125 |
| P126: | FTMTI DAHTN GNGKL ALWGE    | aa 1876-1895 | SEQ ID NO:126 |
| P127: | ALWGE HTGQL YSKFL LKAEP    | aa 1891-1910 | SEQ ID NO:127 |
| P128: | LKAEP LAFTF SHDYK GSTSH    | aa 1906-1925 | SEQ ID NO:128 |
| P129: | GSTSH HLVSR KSISA ALEHK    | aa 1921-1940 | SEQ ID NO:129 |
| P130: | ALEHK VSALL TPAEQ TGTWK    | aa 1936-1955 | SEQ ID NO:130 |
| P131: | TGTWK LKTQF NNNEY SQDLD    | aa 1951-1970 | SEQ ID NO:131 |
| P132: | SQDLD AYNTK DKIGV ELTGR    | aa 1966-1985 | SEQ ID NO:132 |
| P133: | ELTGR TLADL TLLDS PIKVP    | aa 1981-2000 | SEQ ID NO:133 |
| P134: | PIKVP LLLSE PINII DALEM    | aa 1996-2015 | SEQ ID NO:134 |
| P135: | DALEM RDAVE KPQEF TIVAF    | aa 2011-2030 | SEQ ID NO:135 |
| P136: | TIVAF VKYDK NQDVH SINLP    | aa 2026-2045 | SEQ ID NO:136 |
| P137: | SINLP FFETL QEYFE RNRQT    | aa 2041-2060 | SEQ ID NO:137 |
| P138: | RNRQT IIVVV ENVQR NLKHI    | aa 2056-2075 | SEQ ID NO:138 |
| P139: | NLKHI NIDQF VRKYR AALGK    | aa 2071-2090 | SEQ ID NO:139 |
| P140: | AALGK LPQQA NDYLN SFNWE    | aa 2086-2105 | SEQ ID NO:140 |
| P141: | SFNWE RQVSH AKEKL TALTK    | aa 2101-2120 | SEQ ID NO:141 |
| P142: | TALTK KYRIT ENDIQ IALDD    | aa 2116-2135 | SEQ ID NO:142 |
| P143: | IALDD AKINF NEKLS QLQTY    | aa 2131-2150 | SEQ ID NO:143 |
| P144: | QLQTY MIQFD QYIKD SYDLH    | aa 2146-2165 | SEQ ID NO:144 |

[0154] 表 2

[0155]

| 肽      | 序列                      | 载脂蛋白 B aa    | SEQ ID NO      |
|--------|-------------------------|--------------|----------------|
| P145 : | SYDLH DLKIA IANII DEIEE | aa 2161-2180 | SEQ ID NO :145 |
| P146 : | DEIEE KLKSL DEHYH IRVNL | aa 2176-2195 | SEQ ID NO :146 |
| P147 : | IRVNL VKTIH DLHLF IENID | aa 2191-2210 | SEQ ID NO :147 |
| P148 : | IENID FNKSG SSTAS WIQNV | aa 2206-2225 | SEQ ID NO :148 |
| P149 : | WIQNV DTKYQ IRIQI QEKLQ | aa 2221-2240 | SEQ ID NO :149 |
| P150 : | QEKLQ QLKRH IQNID IQHLA | aa 2236-2255 | SEQ ID NO :150 |
| P151 : | IQHLA GCLKQ HIEAI DVRVL | aa 2251-2270 | SEQ ID NO :151 |
| P152 : | DVRVL LDQLG TTISF ERIND | aa 2266-2285 | SEQ ID NO :152 |
| P153 : | ERIND VLEHV KHFVI NLIGD | aa 2281-2300 | SEQ ID NO :153 |
| P154 : | NLIGD FEVAE KINAF RAKVH | aa 2296-2315 | SEQ ID NO :154 |
| P155 : | RAKVH ELIER YEVDQ QIQVL | aa 2311-2330 | SEQ ID NO :155 |
| P156 : | QIQVL MDKLV ELTHQ YKLKE | aa 2326-2345 | SEQ ID NO :156 |
| P157 : | YKLKE TIQKL SNVLQ QVKIK | aa 2341-2360 | SEQ ID NO :157 |
| P158 : | QVKIK DYFEK LVGFI DDAVK | aa 2356-2375 | SEQ IDNO :158  |
| P159 : | DDAVK KLNEL SFKTF IEDVN | aa 2371-2390 | SEQ ID NO :159 |
| P160 : | IEDVN KFLDM LIKKL KSFYD | aa 2386-2405 | SEQ ID NO :160 |
| P161 : | KSFYD HQFVD ETNDK IREVT | aa 2401-2420 | SEQ ID NO :161 |
| P162 : | IREVT QRLNG EIQAL ELPQK | aa 2416-2435 | SEQ ID NO :162 |
| P163 : | ELPQK AEALK LFLEE TKATV | aa 2431-2450 | SEQ ID NO :163 |
| P164 : | TKATV AVYLE SLQDT KITLI | aa 2446-2465 | SEQ ID NO :164 |
| P165 : | KITLI INWLQ EALSS ASLAH | aa 2461-2480 | SEQ ID NO :165 |
| P166 : | ASLAH MKAKF RETLE DTRDR | aa 2476-2495 | SEQ ID NO :166 |
| P167 : | DTRDR MYQMD IQQEL QRYLS | aa 2491-2510 | SEQ ID NO :167 |

|        |                         |              |                |
|--------|-------------------------|--------------|----------------|
| P168 : | QRYLS LVGQV YSTLV TYISD | aa 2506-2515 | SEQ ID NO :168 |
| P169 : | TYISD WWTLA AKNLT DFAEQ | aa 2521-2540 | SEQ ID NO :169 |
| P170 : | DFAEQ YSIQD WAKRM KALVE | aa 2536-2555 | SEQ ID NO :170 |
| P171 : | KALVE QGFTV PEIKT ILGTM | aa 2551-2570 | SEQ ID NO :171 |
| P172 : | ILGTM PAFEV SLQAL QKATF | aa 2566-2585 | SEQ ID NO :172 |
| P173 : | QKATF QTPDF IVPLT DLRIP | aa 2581-2600 | SEQ ID NO :173 |
| P174 : | DLRIP SVQIN FKDLK NIKIP | aa 2596-2615 | SEQ ID NO :174 |
| P175 : | NIKIP SRFST PEFTI LNTFH | aa 2611-2630 | SEQ ID NO :175 |
| P176 : | LNTFH IPSFT IDVE MKVKI  | aa 2626-2645 | SEQ ID NO :176 |
| P177 : | MKVKI IRTID QMQNS ELQWP | aa 2641-2660 | SEQ ID NO :177 |

[0156] 表 2

[0157]

| 肽      | 序列                      | 载脂蛋白 B aa    | SEQ ID NO      |
|--------|-------------------------|--------------|----------------|
| P178 : | ELQWP VPDIY LRDLE VEDIP | aa 2656-2675 | SEQ ID NO :178 |
| P179 : | VEDIP LARIT LPDFR LPEIA | aa 2671-2690 | SEQ ID NO :179 |
| P180 : | LPEIA IPEFI IPTLN LNDFQ | aa 2686-2705 | SEQ ID NO :180 |
| P181 : | LNDFQ VPDLE IPEFQ LPHIS | aa 2701-2720 | SEQ ID NO :181 |
| P182 : | LPHIS HTIEV PTFGK LYSIL | aa 2716-2735 | SEQ ID NO :182 |
| P183 : | LYSIL KIQSP LFTLD ANADI | aa 2731-2750 | SEQ ID NO :183 |
| P184 : | ANADI GNGTT SANEI GIAAS | aa 2746-2765 | SEQ ID NO :184 |
| P185 : | GIAAS ITAKG ESKLE VLNFD | aa 2761-2780 | SEQ ID NO :185 |
| P186 : | VLNFD FQANA QLSNP KINPL | aa 2776-2795 | SEQ ID NO :186 |
| P187 : | KINPL ALKES VKFSS KYLRT | aa 2791-2810 | SEQ ID NO :187 |
| P188 : | KYLRT EHGSE MLFFG NAIEG | aa 2806-2825 | SEQ ID NO :188 |

|        |                         |              |                |
|--------|-------------------------|--------------|----------------|
| P189 : | NAIEG KSNTV ASLHT EKNTL | aa 2821-2840 | SEQ ID NO :189 |
| P190 : | EKNTL ELSNG VIVKI NNQLT | aa 2836-2855 | SEQ ID NO :190 |
| P191 : | NNQLT LDSNT KYFHK LNIPK | aa 2851-2870 | SEQ ID NO :191 |
| P192 : | LNIPK LDFSS QADLR NEIKT | aa 2866-2885 | SEQ ID NO :192 |
| P193 : | NEIKT LLKAG HIAWT SSGKG | aa 2881-2900 | SEQ ID NO :193 |
| P194 : | SSGKG SWKWA CPRFS DEGTH | aa 2896-2915 | SEQ ID NO :194 |
| P195 : | DEGTH ESQIS FTIEG PLTSF | aa 2911-2930 | SEQ ID NO :195 |
| P196 : | PLTSF GLSNK INSKH LRVNQ | aa 2926-2945 | SEQ ID NO :196 |
| P197 : | LRVNQ NLVYE SGSLN FSKLE | aa 2941-2960 | SEQ ID NO :197 |
| P198 : | FSKLE IQSQV DSQHV GHSVL | aa 2956-2975 | SEQ ID NO :198 |
| P199 : | GHSVL TAKGM ALFGE GKAEF | aa 2971-2990 | SEQ ID NO :199 |
| P200 : | GKAEF TGRHD AHLNG KVIGT | aa 2986-3005 | SEQ ID NO :200 |
| P201 : | KVIGT LKNSL FFSAQ PFEIT | aa 3001-3020 | SEQ ID NO :201 |
| P202 : | PFEIT ASTNN EGNLK VRFPL | aa 3016-3035 | SEQ ID NO :202 |
| P203 : | VRFPL RLTGK IDFLN NYALF | aa 3031-3050 | SEQ ID NO :203 |
| P204 : | NYALF LSPSA QQASW QVSAR | aa 3046-3065 | SEQ ID NO :204 |
| P205 : | QVSAR FNQYK YNQNF SAGNN | aa 3061-3080 | SEQ ID NO :205 |
| P206 : | SAGNN ENIME AHVGI NGEAN | aa 3076-3095 | SEQ ID NO :206 |
| P207 : | NGEAN LDFLN IPLTI PEMRL | aa 3091-3110 | SEQ ID NO :207 |
| P208 : | PEMRL PYTII TTPPL KDFSL | aa 3106-3125 | SEQ ID NO :208 |
| P209 : | KDFSL WEKTG LKEFL KTTKQ | aa 3121-3140 | SEQ ID NO :209 |
| P210 : | KTTKQ SFDLS VKAQY KKNKH | aa 3136-3155 | SEQ ID NO :210 |

[0158] 表 2

[0159]

| 肽      | 序列                      | 载脂蛋白 B aa    | SEQ ID NO      |
|--------|-------------------------|--------------|----------------|
| P211 : | KKNKH RHSIT NPLAV LCEFI | aa 3151-3170 | SEQ ID NO :211 |
| P212 : | LCEFI SQSIK SFDRH FEKNR | aa 3166-3185 | SEQ ID NO :212 |
| P213 : | FEKNR NNALD FVTKS YNETK | aa 3181-3200 | SEQ ID NO :213 |
| P214 : | YNETK IKFDK YKAEK SHDEL | aa 3196-3215 | SEQ ID NO :214 |
| P215 : | SHDEL PRTFQ IPGYT VPVVN | aa 3211-3230 | SEQ ID NO :215 |
| P216 : | VPVVN VEVSP FTIEM SAFGY | aa 3226-3245 | SEQ ID NO :216 |
| P217 : | SAFGY VFPKA VSMPS FSILG | aa 3241-3260 | SEQ ID NO :217 |
| P218 : | FSILG SDVRV PSYTL ILPSL | aa 3256-3275 | SEQ ID NO :218 |
| P219 : | ILPSL ELPVL HVPRN LKLSL | aa 3271-3290 | SEQ ID NO :219 |
| P220 : | LKLSL PHFKE LCTIS HIFIP | aa 3286-3305 | SEQ ID NO :220 |
| P221 : | HIFIP AMGNI TYDFS FKSSV | aa 3301-3320 | SEQ ID NO :221 |
| P222 : | FKSSV ITLNT NAELF NQSDI | aa 3316-3335 | SEQ ID NO :222 |
| P223 : | NQSDI VAHLL SSSSS VIDAL | aa 3331-3350 | SEQ ID NO :223 |
| P224 : | VIDAL QYKLE GTTRL TRKRG | aa 3346-3365 | SEQ ID NO :224 |
| P225 : | TRKRG LKLAT ALSLS NKFVE | aa 3361-3380 | SEQ ID NO :225 |
| P226 : | NKFVE GSHNS TVSLT TKNME | aa 3376-3395 | SEQ ID NO :226 |
| P227 : | TKNME VSVAK TTKAE IPILR | aa 3391-3410 | SEQ ID NO :227 |
| P228 : | IPILR MNFKQ ELNGN TKSKP | aa 3406-3425 | SEQ ID NO :228 |
| P229 : | TKSKP TVSSS MEFKY DFNSS | aa 3421-3440 | SEQ ID NO :229 |
| P230 : | DFNSS MLYST AKGAV DHKLS | aa 3436-3455 | SEQ ID NO :230 |
| P231 : | DHKLS LESLT SYFSI ESSTK | aa 3451-3470 | SEQ ID NO :231 |
| P232 : | ESSTK GDVKG SVLSR EYSGT | aa 3466-3485 | SEQ ID NO :232 |
| P233 : | EYSGT IASEA NTYLN SKSTR | aa 3481-3500 | SEQ ID NO :233 |

|        |                         |              |                |
|--------|-------------------------|--------------|----------------|
| P234 : | SKSTR SSVKL QGTSK IDDIW | aa 3496-3515 | SEQ ID NO :234 |
| P235 : | IDDIW NLEVK ENFAG EATLQ | aa 3511-3530 | SEQ ID NO :235 |
| P236 : | EATLQ RIYSL WEHST KNHLQ | aa 3526-3545 | SEQ ID NO :236 |
| P237 : | KNHLQ LEGLF FTNGE HTSKA | aa 3541-3560 | SEQ ID NO :237 |
| P238 : | HTSKA TLELS PWQMS ALVQV | aa 3556-3575 | SEQ ID NO :238 |
| P239 : | ALVQV HASQP SSFHD FPDLG | aa 3571-3590 | SEQ ID NO :239 |
| P240 : | FPDLG QEVAL NANTK NQKIR | aa 3586-3605 | SEQ ID NO :240 |
| P241 : | NQKIR WKNEV RIHSG SFQSQ | aa 3601-3620 | SEQ ID NO :241 |
| P242 : | SFQSQ VELSN DQEKA HLDIA | aa 3616-3635 | SEQ ID NO :242 |
| P243 : | HLDIA GSLEG HLRFL KNIIL | aa 3631-3650 | SEQ ID NO :243 |

[0160] 表 2

[0161]

| 肽     | 序列                         | 载脂蛋白 B aa    | SEQ ID NO     |
|-------|----------------------------|--------------|---------------|
| P244: | KNIIL PVYDK SLWDF LKLDV    | aa 3646-3665 | SEQ ID NO:244 |
| P245: | LKLDV TTSIG RRQHL RVSTA    | aa 3661-3680 | SEQ ID NO:245 |
| P246: | RVSTA FVYTK NPNGY SFSIP    | aa 3676-3695 | SEQ ID NO:246 |
| P247: | SFSIP VKVLA DKFIT PGLKL    | aa 3691-3710 | SEQ ID NO:247 |
| P248: | PGLKL NDLNS VLVMP TFHVP    | aa 3706-3725 | SEQ ID NO:248 |
| P249: | TFHVP FTDLQ VPSCK LDFRE    | aa 3721-3740 | SEQ ID NO:249 |
| P250: | LDFRE IQIYK KLRTS SFALN    | aa 3736-3755 | SEQ ID NO:250 |
| P251: | SFALN LPTLP EVKFP EVDVL    | aa 3751-3770 | SEQ ID NO:251 |
| P252: | EVDVL TKYSQ PEDSL IPFFE    | aa 3766-3785 | SEQ ID NO:252 |
| P253: | IPFFE ITVPE SQLTV SQFTL    | aa 3781-3800 | SEQ ID NO:253 |
| P254: | SQFTL PKSVS DGIAA LDLNA    | aa 3796-3815 | SEQ ID NO:254 |
| P255: | LDLNA VANKI ADFEL PTIIV    | aa 3811-3830 | SEQ ID NO:255 |
| P256: | PTIIV PEQTI EIPSI KFSVP    | aa 3826-3845 | SEQ ID NO:256 |
| P257: | KFSVP AGIVI PSFQA LTARF    | aa 3841-3860 | SEQ ID NO:257 |
| P258: | LTARF EVDSP VYNAT WSASL    | aa 3856-3875 | SEQ ID NO:258 |
| P259: | WSASL KNKAD YVETV LDSTC    | aa 3871-3890 | SEQ ID NO:259 |
| P260: | LDSTC SSTVQ FLEYE LNLVG    | aa 3886-3905 | SEQ ID NO:260 |
| P261: | LNLVG THKIE DGTLA SKTKG    | aa 3901-3920 | SEQ ID NO:261 |
| P262: | SKTKG TLAHR DFSAE YEEDG    | aa 3916-3935 | SEQ ID NO:262 |
| P263: | YEEDG KFEGL QEWEK KAHLN    | aa 3931-3950 | SEQ ID NO:263 |
| P264: | KAHLN IKSPA FTDLH LRYQK    | aa 3946-3965 | SEQ ID NO:264 |
| P265: | LRYQK DKKGI STSAA SPAVG    | aa 3961-3980 | SEQ ID NO:265 |
| P266: | SPAVG TVGMD MDEDD<br>DFSKW | aa 3976-3995 | SEQ ID NO:266 |
| P267: | DFSKW NFYYS PQSSP DKKLT    | aa 3991-4010 | SEQ ID NO:267 |
| P268: | DKKLT IFKTE LRVRE SDEET    | aa 4006-4025 | SEQ ID NO:268 |
| P269: | SDEET QIKVN WEEEA ASGLL    | aa 4021-4040 | SEQ ID NO:269 |
| P270: | ASGLL TSLKD NVPKA TGVLY    | aa 4036-4055 | SEQ ID NO:270 |
| P271: | TGVLY DYVNK YHWEH<br>TGLTL | aa 4051-4070 | SEQ ID NO:271 |
| P272: | TGLTL REVSS KLRRN LQNNNA   | aa 4066-4085 | SEQ ID NO:272 |
| P273: | LQNNNA EWVYQ GAIHQ IDDID   | aa 4081-4100 | SEQ ID NO:273 |
| P274: | IDDID VRFQK AASGT TGTYQ    | aa 4096-4115 | SEQ ID NO:274 |
| P275: | TGTYQ EWKDK AQONLY QELLT   | aa 4111-4130 | SEQ ID NO:275 |

[0162] 表 2

| 肽            | 序列                         | 载脂蛋白 B aa    | SEQ ID NO     |
|--------------|----------------------------|--------------|---------------|
| P276:        | QELLT QEGQA SFQGL KDNVF    | aa 4126-4145 | SEQ ID NO:276 |
| P277:        | KDNVF DGLVR VTQKF<br>HMKVK | aa 4141-4160 | SEQ ID NO:277 |
| P278:        | HMKVK HLIDS LIDFL NFPRF    | aa 4156-4175 | SEQ ID NO:278 |
| P279:        | NFPRF QFPGK PGIYT REELC    | aa 4171-4190 | SEQ ID NO:279 |
| P280:        | REELC TMFIR EVGTV LSQVY    | aa 4186-4205 | SEQ ID NO:280 |
| P281:        | LSQVY SKVHN GSEIL FSYFQ    | aa 4201-4220 | SEQ ID NO:281 |
| P282:        | FSYFQ DLVIT LPFEL RKHKL    | aa 4216-4235 | SEQ ID NO:282 |
| P283:        | RKHKL IDVIS MYREL LKDLS    | aa 4231-4250 | SEQ ID NO:283 |
| P284:        | LKDLS KEAQE VFKAI QSLKT    | aa 4246-4265 | SEQ ID NO:284 |
| P285:        | QSLKT TEVLR NLQDL LQFIF    | aa 4261-4280 | SEQ ID NO:285 |
| P286:        | LQFIF QLIED NIKQL KEMKF    | aa 4276-4295 | SEQ ID NO:286 |
| P287:        | KEMKF TYLIN YIQDE INTIF    | aa 4291-4310 | SEQ ID NO:287 |
| [0163] P288: | INTIF NDYIP YVFKL LKENL    | aa 4306-4325 | SEQ ID NO:288 |
| P289:        | LKENL CLNLH KFNEF IQNEL    | aa 4321-4340 | SEQ ID NO:289 |
| P290:        | IQNEL QEASQ ELQQI HQYIM    | aa 4336-4355 | SEQ ID NO:290 |
| P291:        | HQYIM ALREE YFDPS IVGWT    | aa 4351-4370 | SEQ ID NO:291 |
| P292:        | IVGWT VKYYE LEEKI VSLIK    | aa 4366-4385 | SEQ ID NO:292 |
| P293:        | VSLIK NLLVA LKDFH SEYIV    | aa 4381-4400 | SEQ ID NO:293 |
| P294:        | SEYIV SASNF TSQLS SQVEQ    | aa 4396-4415 | SEQ ID NO:294 |
| P295:        | SQVEQ FLHRN IQEYL SILTD    | aa 4411-4430 | SEQ ID NO:295 |
| P296:        | SILTD PDGKG KEKIA ELSAT    | aa 4426-4445 | SEQ ID NO:296 |
| P297:        | ELSAT AQEII KSQAI ATKKI    | aa 4441-4460 | SEQ ID NO:297 |
| P298:        | TKKII SDYHQ QFRYK LQDFS    | aa 4457-4476 | SEQ ID NO:298 |
| P299:        | LQDFS DQLSD YYEKF IAESK    | aa 4472-4491 | SEQ ID NO:299 |
| P300:        | IAESK RLIDL SIQNY HTFLI    | aa 4487-4506 | SEQ ID NO:300 |
| P301:        | HTFLI YITEL LKKLQ STTVM    | aa 4502-4521 | SEQ ID NO:301 |
| P302:        | STTVM NPYMK LAPGE LTIIL    | aa 4517-4536 | SEQ ID NO:302 |

[0164] ApoB100 的全长序列可在各种出版物,比如参考文献(43)中找到(特别见图1),其全文通过引用并入本文。

[0165] 实施例2:ApoB-100 相关的肽 P210 免疫降低由血管紧缩素诱导的血压

[0166] 用 100  $\mu$ g 的以下任一在 7、10 和 12 周龄时对雄性 apoE KO 小鼠皮下免疫:第 1 组:使用明矾作为佐剂的 P210/cBSA 轭合物(P210);第 2 组:对照 -100  $\mu$ g 的 cBSA/明矾(cBSA);第 3 组:对照 PBS(PBS)。检查 14P210、17cBSA、16PBS 和 8 盐水注射的小鼠。

[0167] 在 10 周龄时通过植入的皮下渗透泵递送 AngII (1000ng/Kg/min) 4 周,以引起所有三个组的血压升高。将盐水递送给对照组。将小鼠在 14 周龄时处死。实验持续期间,对小

鼠喂养正常饮食。

[0168] 图 1 显示了,泵植入后 4 周,P210 接种的小鼠的血压降低大约 11%,泵植入后 4 周 P210 接种的小鼠伴随着心率改变大约 7% (图 2A)。图 2B 显示了整个实验持续期间平均血压改变的时间进程。在 7、10 和 12 周龄时,小鼠接受处理 (PBS、cBSA/ 明矾或 p210/cBSA/ 明矾)。由植入的渗透泵进行的血管紧张素 II 输注在 10 周龄时开始。在 14 周龄时,使小鼠安乐死。整个实验持续期间测量血压。血管紧张素 II 输注开始后,平均血压逐渐升高。13 周龄时,较之其他 2 个组的血压,用 p210/cBSA/ 明矾免疫的小鼠具有显著更低的平均血压。

[0169] 根据上述数据,期望 p210 疫苗可预防 HTN。

[0170] 本文提供的仅用于指导目的并且不意图限制的可能的行为机制是:p210 免疫降低了 BP;并且 p210 免疫的作用通过 CD8 介导至与在随后的例子中阐释的针对动脉粥样硬化减少而检测到的相同或可比较的程度。因此,引起 T 细胞应答的能力是对 p210 特异性的 (抗原特异性),并且其他 apoB-100 肽预期显示类似的抗原-特异性的 CD8 作用。

[0171] 本文提供的仅用于指导目的并且不意图限制的其他可能的行为机制是:还通过调控血管紧张素表达发挥 p210 作用。基于公布的抗-HTN 疫苗的文献,抗-血管紧张素疫苗可治疗 HTN。因此,基于抗-血管紧张素疫苗,在某些病况中和对某些个体类型而言,可期望多次施用。

[0172] 实施例 3:p210 免疫的动脉粥样硬化-防护性作用

[0173] 疫苗制剂由使用前面<sup>3,4</sup>所述的方法与作为载剂的阳离子牛血清白蛋白 (cBSA) 结合的 p210 肽 (Euro-Diagnostica AB, 瑞典) 组成。明矾用作佐剂,并与结合的肽/cBSA 以 1:1 体积比率混合。在免疫那天进行肽结合,并在每次免疫之前与明矾新鲜混合。正常饮食膳食饲养的小鼠在 6-7 周龄时在肩胛骨之间的脊背区域接受皮下的初次免疫,随后在 10 和 12 周龄时加强剂量。最后一次加强剂量后一周,膳食转变为高胆固醇饮食 (TD 88137, Harlan-Teklad),并继续直到 25 周龄时安乐死。

[0174] 较之 PBS 和 cBSA/ 明矾组,用 p210 的免疫分别减少 57% 和 50% 的主动脉动脉粥样硬化 (图 3A),而不影响循环胆固醇水平或体重 (表 3)。

[0175] 表 3 PBS、cBSA/ 明矾和 p210/cBSA/ 明矾组的小鼠的循环胆固醇水平和体重

[0176]

|                        | <b>PBS<br/>(n=10)</b> | <b>cBSA/明矾<br/>(n=10)</b> | <b>P210/cBSA/明矾<br/>(n=10)</b> | <b>P 值(ANOVA)</b> |
|------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------|
| <b>胆固醇<br/>(mg/dl)</b> | 1503±485              | 1395±420                  | 1135±382                       | 0.17              |
| <b>体重(gm)</b>          | 37.9±5.4              | 34.8±5.4                  | 34.3±6.5                       | 0.33              |

[0177] 来自 p210/cBSA/ 明矾组的主动脉斑块含有分别通过 MOMA-2 和 CD11c 免疫-染色评价的显著减少的巨噬细胞和 DC 免疫反应性 (图 3B),动脉粥样硬化硬化病灶没有差异 (PBS 组  $0.40 \pm 0.13 \text{mm}^2$ , n = 10 ;cBSA/ 明矾组  $0.42 \pm 0.09 \text{mm}^2$ , n = 10 ;p210/cBSA/ 明矾组  $0.40 \pm 0.08 \text{mm}^2$ , n = 9)。

[0178] 实施例 4:p210-免疫引起的免疫应答的表征

[0179] 鉴于 DC 是细胞免疫应答和体液免疫应答二者上游的主要细胞类型, 申请人测定了这些细胞是否受免疫策略影响。初次免疫后一周, 分离来自皮下免疫部位的细胞用于流式细胞计量分析。PBS 组不包括在该分析中, 因为接受 PBS 注射的小鼠在注射部位未出现肿胀或细胞累积。

[0180] 较之 cBSA/ 明矾组, p210/cBSA/ 明矾组在免疫部位有显著更少的 CD11c(+) 和 CD11c(+)CD86(+) 细胞 (图 4A 和 4B)。第三次免疫后 1 周对 LN 细胞进行流式细胞计量时, 与 cBSA/ 明矾组相比较, CD11c(+)CD86(+) 细胞也显著减少 (图 4C)。

[0181] 申请人接下来评价了抗体应答以定义对 p210 的体液免疫应答。免疫之前, 所有 3 组小鼠对 p210 具有低水平的 IgG 滴度。安乐死时, 对 p210 的 IgG 滴度在 PBS 组中仍然是低的, 但在 cBSA/ 明矾组中显著提高。用 p210/cBSA/ 明矾的免疫与 PBS 组相比较导致 p210IgG 滴度提高, 但与 cBSA/ 明矾组相比较显著降低 (图 5A)。与 p210 IgG 应答相反, 在所有组中 p210 IgM 滴度显著提高 (图 5B), 表明了对 p210 的内源性免疫应答。

[0182] IL-2R $\alpha$  (CD25) 是定义明确的淋巴细胞活化标记物。申请人因此分析了 CD25 在来自初次免疫一周后的小鼠浅颈淋巴结和腋窝淋巴结 (LN) 的 CD4(+)T 细胞或 CD8(+)T 细胞上的表达, 以评估 T 细胞免疫应答。当与 PBS 或 cBSA/ 明矾组相比较时, p210/cBSA/ 明矾组的淋巴结中的 CD8(+)CD25(+)T- 细胞群显著较高 (图 6A), 而淋巴结中的 CD4(+)CD25(+)T- 细胞在 3 个组之间没有差异 (图 6B)。

[0183] 当与 PBS 或 cBSA/ 明矾组相比较时, 在 p210/cBSA/ 明矾组中有显著更大的脾脏 CD8(+)CD25(+)IL-10(+)T- 细胞群 (图 6C), 脾脏 CD8(+)CD25(+)IL12(+)T- 细胞在 3 个组间没有差异 (图 6D)。cBSA/ 明矾组中的脾脏 CD4(+)CD25(+)IL-10(+)T- 细胞群显著增加。但是, 该增加的应答通过 p210/cBSA/ 明矾免疫显著衰减 (图 6E); 而脾脏 CD4(+)CD25(+)IL12(+)T- 细胞在三个组之间没有差异 (图 6F)。

[0184] 实施例 5: 来自 p210 免疫的小鼠的 CD8(+)T- 细胞过继转移至未经实验的受者重演 p210 免疫的动脉粥样硬化防护性作用

[0185] 用相同的分组, 即: PBS 或 cBSA/ 明矾或 p210/cBSA/ 明矾, 使供体 apoE(-/-) 小鼠经受相同的免疫方案。在 6-7 周龄时, 用供体细胞注射未经试验的受者雄性 apoE(-/-) 小鼠, 并喂养正常饮食直到 13 周龄, 将饮食转变为高胆固醇膳食, 直到 25 周龄时安乐死。

[0186] 安乐死时, 较之来自 PBS 或 cBSA/ 明矾组的 CD8(+)T- 细胞注射的受者小鼠, 来自 p210/cBSA/ 明矾组的 CD8(+)T- 细胞注射的受者小鼠发展了显著更少的动脉粥样硬化病灶, 这强烈暗示了由疫苗诱导的效应器 T 细胞是 CD8<sup>+</sup> 并且在机制上是参与的 (图 7A)。

[0187] 该主动脉病灶减少与降低的脾脏 CD11c(+)DC(PBS 组:  $4.3 \pm 1.7\%$ ; cBSA/ 明矾组:  $3.4 \pm 0.3\%$ ; p210/cBSA/ 明矾组:  $1.5 \pm 0.3\%$ ; 每组  $n = 5$ ,  $p < 0.05$ p210/cBSA/ 明矾组对 PBS 或 cBSA/ 明矾组, 通过 ANOVA 分析) 相关, 在 3 个组之间总胆固醇循环水平没有差异 (PBS 组:  $1083 \pm 296\text{mg/dl}$ ; cBSA/ 明矾组:  $975 \pm 401\text{mg/dl}$ ; p210/cBSA/ 明矾组:  $1098 \pm 379\text{mg/dl}$ )。

[0188] 较之接受来自其他供体的 B 细胞的小鼠, 分离自 p210 免疫的供体小鼠的脾的 B 细胞的过继转移不影响受者小鼠的动脉粥样硬化 (图 7B)。这些观察结果排除了 B 细胞作为 p210 免疫的动脉粥样硬化 - 防护性作用的介体。

[0189] 为了排除 CD4(+)CD25(+)T- 细胞作为通过皮下 p210 免疫诱导的可能的动脉粥样

硬化防护性介体, 申请人以  $1 \times 10^5$  细胞 / 小鼠的剂量将 CD4(+)CD25(+)T- 细胞过继转移进未经实验的受者 apoE<sup>-/-</sup> 小鼠中。3 个 CD4(+)CD25(+)T- 细胞受者组之间的病灶尺寸没有差异。来自 CD8<sup>+</sup> 细胞池的 CD25<sup>+</sup> 细胞的耗尽消除了 p210/cBSA/ 明矾受者小鼠中观察到的动脉粥样硬化的减少, 这进一步支持这样的观点, CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞在机制上参与针对动脉粥样硬化的疫苗的防护性作用 (图 7C)。以  $3 \times 10^5$  细胞 / 小鼠的较高数目的 CD4(+)CD25(+)T- 细胞的转移没有减少所有 3 个受者组中的病灶尺寸 (图 7D)。

[0190] 实施例 6 : 来自 p210 免疫的小鼠的 CD8(+)T 细胞针对树突细胞的增加的体外细胞溶解活性

[0191] 鉴于观察到 p210 免疫减少了免疫部位中的 DC 和动脉粥样硬化斑块, 并且来自 p210 免疫的供体的 CD8(+)T- 细胞的过继转移使得受者中的脾脏 DC 减少, 申请人推测 DC 是 CD8(+)T- 细胞的可能的靶标。

[0192] 为测试这一点, 申请人共培养得自骨髓的 DC 和来自各种免疫组的 CD8(+)T- 细胞。来自 p210 免疫的小鼠的 CD8(+)T- 细胞较之来自 PBS 或 BSA/ 明矾组的那些显著增加了 DC 死亡的百分比 (图 8)。该 CD8(+)T- 细胞增加的细胞溶解功能与增加的粒酶 B 表达而非穿孔素相关 (图 9)。

[0193] 实施例 7 : 用 p210 的免疫不会影响对其他 T- 细胞依赖型或非依赖型抗原的适应性免疫应答

[0194] 鉴于观察到 p210 免疫减少了 CD11c(+)DC 并减少了对 p210 的适应性 IgG 应答, 申请人接下来测试 p210 免疫对 DC 的此类调控是否会改变对其他抗原的宿主免疫应答。

[0195] 申请人首先如前面部分中描述的用 p210 使小鼠免疫, 随后两次单独的皮下 KLH 免疫或腹腔内注射 TNP-LPS。使用 KLH- 或 TNP-IgG 滴度作为个体免疫效力的代替, 申请人发现在 p210 免疫的小鼠的 KLH- 或 TNP-IgG 滴度和来自 PBS 或 cBSA/ 明矾组的小鼠的滴度之间没有差异 (图 10)。

[0196] 实施例 8 : 用 apoB-100 免疫原性片免疫降低血管紧张素 II- 诱导的主动脉动脉瘤的死亡率和高血压

[0197] 在 7、10 和 12 周龄时, 用 p210/cBSA/ 明矾 (p210 ; 100  $\mu$ g) 使 ApoE(-/-) 小鼠免疫。接受 PBS 或 cBSA/ 明矾 (cBSA) 的小鼠作为对照。10 周龄时, 对小鼠皮下植入释放 AngII (1mg/Kg/min) 的渗透泵, 并在 4 周后进行安乐死。收获主动脉、脾和淋巴结 (LN)。较之对照, 由于 AA 破裂, p210 疫苗显著降低了死亡率 (见图 11)。

[0198] 对 LN 和脾中的树突状细胞 (DCs) 的流式细胞分析显示了 p210 组中的细胞内 IFN- $\gamma$  表达被上调。在 p210 组中, 通过原位二氢乙啶方法测量的主动脉过氧化物产生和通过 Western 印迹测量的主动脉 AT1 受体 (AT1R) 表达显著减小。在 13 周龄时, p210 疫苗显著减小了平均动脉 BP (见表 4)。

[0199] p210 疫苗显著降低了 AngII 诱导的 AA 破裂造成的死亡率。该保护性作用与 DC 中 IFN- $\gamma$  表达的上调和主动脉中的降低的动脉 BP、AT1R 表达和过氧化物生产相关联。疫苗可能是用于 AA 的有希望的新的非侵入性治疗。

[0200] 表 4 树突状细胞 (DCs) 的细胞内 IFN- $\gamma$  表达的流式细胞分析

[0201]

|  | <b>p210</b> | <b>cBSA</b> | <b>PBS</b> |
|--|-------------|-------------|------------|
| 脾 CD11c <sup>+</sup> CD86 <sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>  | 19.5±1.6*   | 13.9±1.4    | 15.3±0.7   |
| DCs (每组 N=8)   |             |             |            |
| LN CD11c <sup>+</sup> CD86 <sup>+</sup> IFN- $\gamma$  | 26.7±1.6*   | 17.7±2.3    | 18.1±2.4   |
| DCs (每组 N=6)   |             |             |            |
| 主动脉 AT1 R (每组 N=6)   | 1.0±0.2*    | 3.1±0.6     | 3.2±0.5    |
| 主动脉过氧化物生产(每组 N=9)  | 1.1±0.1*    | 1.9±0.2     | 1.6±0.1    |
| 平均动脉血压 (BP)  | 124±4*      | 143±6       | 139±3      |
| <p>脾和 LN DC 值是 CD 11c-门控的细胞的百分比± SEM。</p> <p>AT1R 值是任意光密度单位± SEM。</p> <p>过氧化物值是任意荧光密度单位± SEM。</p> <p>平均 BP 值是 13 周龄时的 mmHg ± SEM; 小鼠数目: p210 N=9; cBSA N=7; PBS N=10。</p> <p>*p&lt;0.05, 相对于 cBSA 和 PBS 对照; ANOVA, 随后 post-hoc 测试。</p> |             |             |            |

[0202]

[0203] 实施例 9:来自 apoB-100 免疫原性片段免疫的小鼠的 CD8(+)T 细胞的提高的细胞溶解活性对脂质关联的抗原是特异性的

[0204] 申请人已显示,用 apoB-100 相关的 - 肽 p210 免疫显著减少了 apoE<sup>-/-</sup> 小鼠中的动脉粥样硬化,并减少了 apoE<sup>-/-</sup> 小鼠中的斑块内 CD11c<sup>+</sup> 树突状细胞 (DCs)。过继转移实验显示了,动脉粥样硬化 - 保护是通过 CD8<sup>+</sup>T 细胞介导的。因为 apoB-100 存在于血脂的 LDL 组分上,申请人评估了对通过 DC 呈递的脂质关联的抗原特异性的 p210 免疫的小鼠的 CD8<sup>+</sup>T 细胞的细胞溶解活性。

[0205] 用 p210/cBSA/ 明矾、cBSA/ 明矾或 PBS,在 7、9 和 12 周龄时免疫 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠。第三次免疫后一周,使小鼠安乐死,以收集脾 CD8<sup>+</sup>T 细胞。得自骨髓的 DC 与未经实验的 apoE<sup>-/-</sup> 小鼠是分化的,并被用作靶细胞。在有 10% FBS 的培养基中,使用 3 : 1 的 CD8 比 DC 比率,进行四小时溶解检验。接着收集细胞并对 CD11c 染色以鉴定 DC 和 7-AAD,来使用流式细胞术评估细胞溶解。较之 cBSA/ 明矾和 pBS,来自 p210/cBSA/ 明矾免疫的小鼠的 CD8<sup>+</sup>T 细胞有显著更大的溶解活性 (表)。在有脱脂的 FBS 的培养基中进行检验时,消除了特异性针对来自 p210/cBSA/ 明矾免疫的小鼠的 CD8<sup>+</sup>T 细胞的溶解活性 (表 5),这暗示了培养基中的 FBS 脂质级分提供了抗原来源。溶解检验之前用 FITC- 标记的 p210 对 DC 进行负载 24 小时,表明了来自 p210/cBSA/ 明矾免疫的小鼠的 CD8<sup>+</sup>T 细胞的溶解活性的特异性和抗原摄取 (见表 5)。

[0206] 这些结果显示了,靶向 DC 的 CD8<sup>+</sup>T 细胞的细胞溶解功能对与脂质相关联的抗原,特别是 apoB-100 的 p210 片段是特异性的,并且这可成为 p210 免疫的保护性作用的基础。

[0207] 表 5 CD8(+) T 细胞的细胞溶解活性的流式细胞分析。

[0208]

|                        | p210/cBSA/ 明矾 | cBSA/明矾 | PBS     |
|------------------------|---------------|---------|---------|
| 正常培养基(每组 N=11)         | 3.7±0.6*      | 2.7±0.6 | 2.3±0.8 |
| 脱脂培养基(每组 N=5)          | 2.3±0.4       | 2.4±0.8 | 2.5±0.5 |
| FITC-p210 负载的 (每组 N=3) | 10.4±0.1†     | 7.3±0.4 | 7.8±1.2 |

在 CD11c-门控的细胞上进行所有的流式细胞分析。仅在 FITC-p210 负载的检验中评估 CD11c-门控的 FITC<sup>+</sup>细胞。值是相对于基础溶解的百分比溶解。\*P<0.001; †P<0.01, 通过 ANOVA。

[0209] 实施例 10 :对 p210 疫苗的抗体应答

[0210] 在免疫之前,对 p210 的抗体滴度是低的。在 25 周龄安乐死时,在所有组中的 p210IgM 滴度显著增加(图 12),这暗示了对自身肽 p210 的内源性免疫应答。较之 PBS 组,在 cBSA/ 明矾组和 p210/cBSA/ 明矾组二者中 p210IgG 滴度均显著增加,但令人吃惊地,在 2 个对应组之间,在 cBSA/ 明矾中滴度更高。在 cBSA/ 明矾组和 p210/cBSA/ 明矾组中存在作为佐剂的明矾可能导致对 IgG 应答的 IgM 种类转变,所述转变在 PBS 组中没有出现。

[0211] 实施例 11 :CD4(+) T 细胞和 CD8(+) T 细胞对 p210 疫苗的应答

[0212] 初次免疫后一周,收集来自小鼠的颈浅和腋窝淋巴结(LN)的 T 细胞周,来评估 T 细胞免疫应答。淋巴结中的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞在 3 个组中没有差异(表 1)。cBSA/ 明矾组中脾脏 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>IL-10<sup>+</sup>T 细胞群显著增加。但是,这种增加的应答被 p210/cBSA/ 明矾免疫显著削弱(表 6)。令人感兴趣地,cBSA/ 明矾组中的脾脏 CD4<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>T 细胞(表 1)群更低。

[0213] 初次免疫后一周,较之 PBS 或 cBSA/ 明矾组,p210/cBSA/ 明矾组中,淋巴结中的 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞群显著更高(表 2)。较之 PBS 或 cBSA/ 明矾组,p210/cBSA/ 明矾组中的脾脏 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>IL-10<sup>+</sup>T 细胞群显著更大(表 2)。较之 PBS 或 cBSA/ 明矾组的脾脏 CD8<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>T 细胞群,p210/cBSA/ 明矾组中的脾脏 CD8<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>T 细胞群显著更高(表 6)。其他时间点下的 T 细胞谱图在组之间没有显著不同。

[0214] 表 6 对 p210 疫苗的 CD4(+) 和 CD8(+) T 细胞应答

[0215]

| 对 p210 疫苗的 CD4 <sup>+</sup> T 细胞应答 |          |           |               |
|------------------------------------|----------|-----------|---------------|
|                                    | PBS      | cBSA/明矾   | p210/cBSA/ 明矾 |
| <b>LN CD4+CD25+</b>                | 12.9±1.9 | 12.5±1.4  | 14.0±2.8      |
| <b>Spl CD4+CD25+IL-10+</b>         | 2.3±0.3  | 4.3±2.1*  | 1.7±0.6       |
| <b>Spl CD4+CD62L+</b>              | 26.7±1.7 | 21.4±2.7* | 29.9±4.8      |
| P<0.05, 相对于其他组                     |          |           |               |

| 对 p210 疫苗的 CD8 <sup>+</sup> T 细胞应答 |          |          |               |
|------------------------------------|----------|----------|---------------|
|                                    | PBS      | cBSA/明矾  | p210/cBSA/ 明矾 |
| <b>LD CD8+CD25+</b>                | 4.4±0.8  | 4.1±1.0  | 6.8±3.0*      |
| <b>Spl CD8+CD25+IL-10+</b>         | 4.9±3.9  | 6.0±3.2  | 12.6±3.9*     |
| <b>Spl CD8+CD62L+</b>              | 18.4±3.4 | 19.0±5.5 | 27.6±5.1      |
| *<br>P<0.05, 相对于其他组                |          |          |               |

[0216]

[0217] 实施例 12 :CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞的效应器作用涉及细胞毒性功能

[0218] 疫苗减少了 p210/cBSA/ 明矾受者小鼠脾中和斑块中 (图 3) 的 DC 的存在, 这暗示了免疫后 CD8<sup>+</sup>T 细胞的效应器作用被证实为减少斑块中的 DC。申请人因此评价了疫苗对于针对得自同源骨髓的 DC 的 CD8<sup>+</sup>T 细胞的细胞毒性活的影响。使用 CD8 选择 Dynabeads 试剂盒 (Invitrogen) 阴性分离来自免疫组的 CD8<sup>+</sup>T 细胞, 随后在补充有 10% FBS 的 RPMI 中以 CD8 : DC 为 3 : 1 的比率与 DCs 共培养。收集细胞并处理, 用于 4 小时后 CD11c<sup>+</sup> 和 7-AAD 的流式细胞测定<sup>20</sup>。在共培养中没有 CD8<sup>+</sup>T 细胞的树突状细胞死亡被用作基线, 并且使用前面描述的方法计算细胞的特异性溶解百分比<sup>20</sup>。

[0219] 较之来自 PBS 或 cBSA/ 明矾组的那些, 来自 p210 免疫的小鼠的 CD8<sup>+</sup>T 细胞显著增加了 DC 溶解的百分比 (图 13, A 组)。CD8<sup>+</sup>T 细胞这种增加的细胞溶解功能与增加的粒酶 B 表达而非穿孔素相关联。CD25<sup>+</sup> 细胞的耗尽消除了特异性针对来自 p210 免疫的小鼠的 CD8<sup>+</sup>T

细胞的增加的细胞溶解活性(图13, B组), 这表示 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞是效应器群。使用补充有脱脂血清的培养基时, 对来自 p210 免疫的小鼠的 CD8<sup>+</sup>T 细胞特异性的增加的细胞溶解功能也丢失了(图13, C组), 这表示在通过 CTL 识别的靶 DC 上的抗原得自培养基中的含有 apoB-100 的血清 LDL。

[0220] 实施例 13 :p210 肽被 DC 体外内吞。

[0221] 使用用 FITC(来自 Pierce 的 FITC 耦合适剂盒) 标记的 p210, 限定在 BMDC 上负载的肽。树突状细胞中 FITC 荧光的存在表示通过树突状细胞摄取 p210。特别参见图 14, 其显示了 FITC- 标记的 p210 被 DC 内吞, 这表示抗原摄取。

[0222] 实施例 14 :p210 肽通过 DC 呈递至 CD8<sup>+</sup>T 细胞。

[0223] p210 肽含有 apoB-100 分子的蛋白聚糖结合位点。这种肽是细胞-穿膜肽, 其能有效地递送抗原, 用于交叉呈递至细胞毒性 CD8<sup>+</sup>T 细胞<sup>53</sup>。申请人因此评估了与用 p210 负载并用 LPS 成熟化的 DC 共培养的 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞的活化。较之未处理的或仅用 LPS 处理的共培养物, 与用 LPS 处理的用 p210- 负载的 DC 共培养后 48 小时, CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞显著增加(图 15)。结果暗示了 p210 抗原通过 DC 呈递给 CD8<sup>+</sup>T 细胞。

[0224] 实施例 15 :p210- 负载的 DC 被免疫 CD8<sup>+</sup>T 细胞特异性靶向。

[0225] 上述实施例 14 中所示结果支持这样的观点, p210 通过 DC 呈递至 CD8<sup>+</sup>T 细胞。针对 DC 的溶解活性是否特异性针对 p210 抗原仍旧不清楚。申请人因此使用 FITC- 标记的 p210 负载的 BMDC 作为靶标重复了溶解检验。来自 p210/cBSA/ 明矾小鼠的 CD8<sup>+</sup>T 细胞中, 针对 FITC<sup>+</sup>DC 的溶解活性显著增加(图 16), 这暗示了抗原特异性的溶解活性。

[0226] 总之, 在若干个实施方式中, 本文描述了免疫调节试剂、T 细胞、组合物、方法和系统, 用于在个体中治疗和 / 或预防高血压和 / 或其关联的病况。

[0227] 提供了上文阐明的实施例, 以给予本领域的普通技术人员对于怎样制造和使用本发明的分子、组合物、系统和方法的实施方式的一个完整的公开和说明, 并且不意图限制发明人认定为他们发明的范围。本申请中的所有的专利和出版物表示本发明所属领域技术人员的技术水平。

[0228] 在发明背景、发明内容、发明详述和实施例中引用的每一篇文献(包括专利、专利申请、期刊论文、摘要、实验室手册、书籍或其他公开)的全部公开内容据此通过引用被并入本文。在本申请中引用的所有参考文献在相同程度上被并入, 好像每一篇参考文献以其整体通过引用被单独地并入。但是, 如果引用的参考文献和本发明之间有任何矛盾之处, 本发明有优先权。另外, 本文于 2011 年 11 月 11 日创建的 txt 文档“P694-PCT-2011-11-11- 序列列表\_ST25”中提交的的序列列表形成了本申请不可或缺的部分, 并且其全部内容通过引用并入本文。

[0229] 已在本文中使用的术语和表达用作说明书的术语并且不是限制性的, 并且没有意图在这种术语和表达的使用中排除所示和所述的特性或其部分的任何等同物, 而是应当意识到, 在本发明的范围内各种改变是可能的。因此, 应当理解, 尽管本发明已被优选的实施方式、示例性实施方式和任选的特征具体公开, 但是本领域技术人员可采用本文公开的概念的修饰和变型, 并且这种修饰和变型被认为在由附加的权利要求限定的本发明的范围内。

[0230] 应当理解, 本文中使用的术语仅意图描述具体实施方式, 并且不意图是限制性的。

如在该说明书和附加的权利要求中使用，除非内容清楚地指出，单数形式“一个 (a)”、“一个 (an)”和“这个 (the)”包括复数指示物。除非内容清楚地指出，术语“多数”包括两种或多种指示物。除非另外定义，本文中使用的所有技术和科技术语具有本发明涉及的本领域技术人员所通常理解的相同的含义。

[0231] 当本文中使用时，组的所有单独的成员和组的所有组合和可能的亚组合意图单独地被包括在本发明中。除非另外指出，本文描述的或示例性的组分或材料的每一种组合可用来实施本发明。本领域技术人员将意识到，除了具体示例的那些之外的方法、设备元件和材料可用在本发明的实施中，而不用借助过度实验。任何这种方法、设备元件和材料的所有本领域已知的功能等同物意图包括在本发明中。无论何时在说明书中给出一个范围，例如温度范围、频率范围、时间范围或组合范围，在范围内包括的所有中间范围和亚范围，以及所有单独的值意图包括在本发明中。本文公开的范围或组的任何一个或更多单独的成员可从本发明的权利要求中排除。本文中例证性描述的本发明可合适地在缺失本文没有特别公开的任何元件或多个元件、限制或多个限制的情况下实施。

[0232] 本文已描述了本发明的大量实施方式。本文提供的具体实施方式是本发明有用的实施方式的例子，并且本领域技术人员明白可使用本发明中阐释的设备、设备组件、方法步骤的大量变型实施本发明。如对本领域技术人员而言显而易见的，用于本方法的方法和设备可包括处理元件和步骤的大量任意的组合。

[0233] 特别地，应当理解在不会背离本发明的精神和范围的情况下可做出各种修饰。因此，其他实施方式在所附权利要求的范围内。

[0234] 参考文献

[0235] 1. Shah, P. K., K. Y. Chyu, G. N. Fredrikson, and J. Nilsson. 2005. Immunomodulation of atherosclerosis with a vaccine. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2 :639-646

[0236] 2. Hansson, G. K., P. Libby, U. Schonbeck, and Z. Q. Yan. 2002. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ. Res.* 91 :281-291

[0237] 3. Chyu, K. Y., X. Zhao, O. S. Reyes, S. M. Babbidge, P. C. Dimayuga, J. Yano, B. Cercek, G. N. Fredrikson, J. Nilsson, and P. K. Shah. 2005. Immunization using an Apo B-100 related epitope reduces atherosclerosis and plaque inflammation in hypercholesterolemic apo E(-/-) mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 338 :1982-1989

[0238] 4. Fredrikson, G. N., I. Soderberg, M. Lindholm, P. Dimayuga, K. Y. Chyu, P. K. Shah, and J. Nilsson. 2003. Inhibition of Atherosclerosis in ApoE-Null Mice by Immunization with ApoB-100 Peptide Sequences. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23 :879-884

[0239] 5. Fredrikson, G. N., L. Andersson, I. Soderberg, P. Dimayuga, K. Y. Chyu, P. K. Shah, and J. Nilsson. 2005. Atheroprotective immunization with MDA-modified apo B-100 peptide sequences is associated with activation of Th2 specific antibody expression. *Autoimmunity* 38 :171-179

[0240] 6. Fredrikson, G. N., H. Bjorkbacka, I. Soderberg, I. Ljungcrantz, and J. Nilsson. 2008. Treatment with apo B peptide vaccines inhibits atherosclerosis

in human apo B-100 transgenic mice without inducing an increase in peptide-specific antibodies. *J. Intern. Med.* 1-8

[0241] 7. Klingenberg, R., M. Lebens, A. Hermansson, G. N. Fredrikson, D. Strodthoff, M. Rudling, D. F. Ketelhuth, N. Gerdes, J. Holmgren, J. Nilsson, and G. K. Hansson. 2010. Intranasal Immunization With an Apolipoprotein B-100 Fusion Protein Induces Antigen-Specific Regulatory T Cells and Reduces Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30 :946-952

[0242] 8. Fredrikson, G. N., B. Hedblad, G. Berglund, R. Alm, M. Ares, B. Cercek, K. Y. Chyu, P. K. Shah, and J. Nilsson. 2003. Identification of Immune Responses Against Aldehyde-Modified Peptide Sequences in ApoB Associated With Cardiovascular Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23 :872-878

[0243] 9. Schiopu, A, J. Bengtsson, I. Soderberg, S. Janciauskiene, S. Lindgren, M. P. Ares, P. K. Shah, R. Carlsson, J. Nilsson, and G. N. Fredrikson. 2004. Recombinant Human Antibodies Against Aldehyde-Modified Apolipoprotein B-100 Peptide Sequences Inhibit Atherosclerosis. *Circulation* 2004. 110 :2047-2052

[0244] 10. Sjogren, P., G. N. Fredrikson, A. Samnegard, C. G. Ericsson, J. Ohrvik, R. M. Fisher, J. Nilsson, and A. Hamsten. 2008. High plasma concentrations of autoantibodies against native peptide 210 of apoB-100 are related to less coronary atherosclerosis and lower risk of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 29 :2218-2226

[0245] 11. Dimayuga, P., B. Cercek, S. Oguchi, G. N. Fredrikson, J. Yano, P. K. Shah, S. Jovinge, and J. Nilsson. 2002. Inhibitory effect on arterial injury-induced neointimal formation by adoptive B-cell transfer in Rag-1 knockout mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22 :644-649

[0246] 12. Caligiuri, G., A. Nicoletti, B. Poirier, and G. K. Hansson. 2002. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J. Clin. Invest.* 109 :745-753

[0247] 13. Yang, K., D. Li, M. Luo, and Y. Hu. 2006. Generation of HSP60-specific regulatory T cell and effect on atherosclerosis. *Cell Immunol.* 243 :90-95

[0248] 14. Mor, A., D. Planer, G. Luboshits, A. Afek, S. Metzger, T. Chajek-Shaul, G. Keren, and J. George. 2007. Role of naturally occurring CD4+CD25+regulatory T cells in experimental atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27 : 893-900

[0249] 15. Ait-Oufella, H., B. L. Salomon, S. Potteaux, A. K. Robertson, P. Gourdy, J. Zoll, R. Merval, B. Esposito, J. L. Cohen, S. Fisson, R. A. Flavell, G. K. Hansson, D. Klatzmann, A. Tedgui, and Z. Mallat. 2006. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat. Med.* 12 :178-180

[0250] 16. Yang, G. X., Z. X. Lian, Y. H. Chuang, Y. Moritoki, R. Y. Lan, K. Wakabayashi, A. A. Ansari, R. A. Flavell, W. M. Ridgway, R. L. Coppel, K. Tsuneyama, I. R. Mackay,

and M. E. Gershwin. 2008. Adoptive transfer of CD8(+)T cells from transforming growth factor beta receptor type II(dominant negative form)induces autoimmune cholangitis in mice. *Hepatology*. 47 :1974-1982

[0251] 17. Zhou, X. , A. Nicoletti, R. Elhage, and G. K. Hansson. 2000. Transfer of CD4(+)T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice. *Circulation* 102 :2919-2922

[0252] 18. Zhou, X. , A. K. Robertson, C. Hjerpe, and G. K. Hansson. 2006. Adoptive transfer of CD4+T cells reactive to modified low-density lipoprotein aggravates atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26 :864-870

[0253] 19. Inaba, K, M. Inaba, N. Romani, H. Aya, M. Deguchi, S. Ikehara, S. Muramatsu, and R. M. Steinman. 1992. Generation of large numbers of dendritic cells from mouse bone marrow cultures supplemented with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J. Exp. Med.* 176 :1693-1702

[0254] 20. Lecoeur, H. , M. Fevrier, S. Garcia, Y. Riviere, and M. L. Gougeon. 2001. A novel flow cytometric assay for quantitation and multiparametric characterization of cell-mediated cytotoxicity. *J. Immunol. Methods* 253 :177-187

[0255] 21. Palinski, W. , E. Miller, and J. L. Witztum. 1995. Immunization of low density lipoprotein(LDL)receptor-deficient rabbits with homologous malondialdehyde-modified LDL reduces atherogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92 :821-825

[0256] 22. Ameli, S. , A. Hultgardh-Nilsson, J. Regnstrom, F. Calara, J. Yano, B. Cercek, P. K. Shah, and J. Nilsson. 1996. Effect of immunization with homologous LDL and oxidized LDL on early atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 16 :1074-1079

[0257] 23. Freigang, S. , S. Horkko, E. Miller, J. L. Witztum, and W. Palinski. 1998. Immunization of LDL receptor-deficient mice with homologous malondialdehyde-modified and native LDL reduces progression of atherosclerosis by mechanisms other than induction of high titers of antibodies to oxidative neoepitopes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18 :1972-1982

[0258] 24. George, J. A. Afek, B. Gilburd, H. Levkovitz, A. Shaish, I. Goldberg, Y. Kopolovic, G. Wick, Y. Shoenfeld, and D. Harats. 1998. Hyperimmunization of apo-E-deficient mice with homologous malondialdehyde low-density lipoprotein suppresses early atherogenesis. *Atherosclerosis* 138 :147-152

[0259] 25. Zhou, X. , G. Caligiuri, A. Hamsten, A. K. Lefvert, and G. K. Hansson. 2001. LDL immunization induces T-cell-dependent antibody formation and protection against atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21 :108-114

[0260] 26. Chyu, K. Y. , O. S. Reyes, X. Zhao, J. Yano, P. Dimayuga, J. Nilsson, B. Cercek, and P. K. Shah. 2004. Timing affects the efficacy of LDL immunization on atherosclerotic lesions in apo E(-/-)mice. *Atherosclerosis* 176 :27-35

- [0261] 27. Zhou, X. , A.K. Robertson, M. Rudling, P. Parini, and G.K. Hansson. 2005. Lesion development and response to immunization reveal a complex role for CD4 in atherosclerosis. *Circ. Res.* 96 :427-434
- [0262] 28. Roselaar, S. E. , P. X. Kakkanathu, and A. Daugherty. 1996. Lymphocyte populations in atherosclerotic lesions of apoE<sup>-/-</sup> and LDL receptor<sup>-/-</sup> mice. Decreasing density with disease progression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 16 : 1013-1018
- [0263] 29. Zhou, X. , S. Stemme, and G.K. Hansson. 1996. Evidence for a local immune response in atherosclerosis. CD4<sup>+</sup>T cells infiltrate lesions of apolipoprotein-E-deficient mice. *Am. J. Pathol.* 149 :359-366
- [0264] 30. Fyfe, A. I. , J. H. Qiao, and A. J. Lusis. 1994. Immune-deficient mice develop typical atherosclerotic fatty streaks when fed an atherogenic diet. *J. Clin. Invest.* 94 :2516-2520
- [0265] 31. Bobryshev, Y. V. , T. Taksir, R. S. Lord, and M. W. Freeman. 2001. Evidence that dendritic cells infiltrate atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Histol. Histopathol.* 16 :801-808
- [0266] 32. Niessner, A. , and C. M. Weyand. 2009. Dendritic cells in atherosclerotic disease. *Clin. Immunol.* 134 :25-32
- [0267] 33. Paulson, K. E. , S. N. Zhu, M. Chen, S. Nurmohamed, J. Jongstra-Bilen, and M. I. Cybulsky. 2010. Resident intimal dendritic cells accumulate lipid and contribute to the initiation of atherosclerosis. *Circ. Res.* 106 :383-390
- [0268] 34. Liu, P. , Y. R. Yu, J. A. Spencer, A. E. Johnson, C. T. Vallanat, A. M. Fong, C. Patterson, and D. D. Patel. 2008. CX3CR1 deficiency impairs dendritic cell accumulation in arterial intima and reduces atherosclerotic burden. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28 :243-250
- [0269] 35. Wu, H. , R. M. Gower, H. Wang, X. Y. Perrard, R. Ma, D. C. Bullard, A. R. Burns, A. Paul, C. W. Smith, S. I. Simon, and C. M. Ballantyne. 2009. Functional role of CD11c<sup>+</sup> monocytes in atherogenesis associated with hypercholesterolemia. *Circulation.* 119 :2708-2717
- [0270] 36. Sakamoto, N. , K. Tsuji, L. M. Muul, A. M. Lawler, E. F. Petricoin, F. Candotti, J. A. Metcalf, J. A. Tavel, H. C. Lane, W. J. Urba, B. A. Fox, A. Varki, J. K. Lunney, and A. S. Rosenberg. 2007. Bovine apolipoprotein B-100 is a dominant immunogen in therapeutic cell populations cultured in fetal calf serum in mice and humans. *Blood* 110 :501-508
- [0271] 37. van den Elzen, p. , S. Garg, L. Leon, M. Brigl, E. A. Leadbetter, J. E. Gumperz, C. C. Dascher, T. Y. Cheng, F. M. Sacks, P. A. Illarionov, G. S. Besra, S. C. Kent, D. B. Moody, and M. B. Brenner. 2005. Apolipoprotein-mediated pathways of lipid antigen presentation. *Nature* 437 :906-910
- [0272] 38. Mitchell DM, Ravkov EV, Williams MA Distinct roles for IL-2 and

IL-15 in the differentiation and survival of CD8+effector and memory T cells. J Immunol. 2010 Jun 15 ;184(12) :6719-30. Epub 2010 May 14

[0273] 39. Perret R, Ronchese F. Effector CD8+T cells activated in vitro confer immediate and long-term tumor protection in vivo. Eur J Immunol. 2008 Oct ;38(10) : 2886-95.

[0274] 40. Kamimura D, Bevan MJ. Naive CD8+T cells differentiate into protective memory-like cells after IL-2 anti IL-2 complex treatment in vivo. J Exp Med. 2007 Aug 6 ;204(8) :1803-12. Epub 2007 Jul 30.

[0275] 41. J. Immunol. 2006 ;177 :5868-5877

[0276] 42. J. Immunol. 2004 ;172 :1991-1995

[0277] 43. San-Hwan Chen 等 The complete cDNA and amino acid sequence of Human Apolipoprotein B100 Journal of Biological Chemistry 1986 Vol. 261 No 28, Issue of October 5, 12918-12921

[0278] 44. Chou PY, Fasman GO, Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol. 1978 ;47 :45-148. Prediction of the secondary structure of proteins from their amino acid sequence ;

[0279] 45. Margalit H, Spouge JL, Cornette JL, Cease KB, Delisi C, Berzofsky JA, J. , Immunol. 1987 Apr 1 ;138(7) :2213-29. Prediction of immunodominant helper T cell antigenic sites from the primary sequence ;

[0280] 46. Jameson BA, Wolf H. , Division of Biology, California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, Comput Appl Biosci 1988 Mar ;4(1) :181-6. The antigenic index : a novel algorithm for predicting antigenic determinants ;

[0281] 47. Reyes VE, Lew RA, Lu S. , Humphreys RE, Methods Enzymol. 1991 ;202 :22538. Prediction of alpha helices and T cell-presented sequences in proteins with algorithms based on strip-of-helix hydrophobicity index (SOHHI) ;

[0282] 48. Maksyutov AZ, Zagrebelskaya ES, Comput Appl Biosci 1993 Jun ; 9(3) :291-7. ADEPT : a computer program for prediction of protein antigenic determinants ;

[0283] 49. Pellequer JL, Westhof E. , J Mol Graph. 1993 Sep ;11(3) :204-10, 1912. PREDITOP : a program for antigenicity prediction ;

[0284] 50. Lu et al. , Tibtech, vol. 9, Jul. 1991 pp. 238-242 Common Principles in Protein Folding and Antigen Protection ; and

[0285] 51. Laura Radrizzani and Juergen Hammer BRIEFINGS IN BIOINFORMATICS. VOL I. NO 2. 179-189. MAY 2000 Epitope scanning using virtual Matrix-based algorithms

[0286] 52. R. Wu, R. Giscombe, G. Holm & A. K. Lefvert "Induction of Human Cytotoxic T Lymphocytes by Oxidized Low Density Lipoproteins" Scand. J. Immunol. 43, 381-384, 1996.

[0287] 53. Sakamoto, N and Rosenberg, AS. Apolipoprotein B binding domains : evidence that they are cell-penetrating peptides that efficiently

---

deliver antigenic peptide for cross-presentation of cytotoxic T cells.  
J. Immunol. 4-15-2011 ;186 :5004-5011.



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 3

Ala Glu Ser Ser Ser Gly Val Pro Gly Thr Ala Asp Ser Arg Ser Ala  
 1 5 10 15

Thr Arg Ile Asn  
 20

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 4

Ala Thr Arg Ile Asn Cys Lys Val Glu Leu Glu Val Pro Gln Leu Cys  
 1 5 10 15

Ser Phe Ile Leu  
 20

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 5

Cys Ser Phe Ile Leu Lys Thr Ser Gln Cys Thr Leu Lys Glu Val Tyr  
 1 5 10 15

Gly Phe Asn Pro  
 20

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 6

[0003]

Tyr Gly Phe Asn Pro Glu Gly Lys Ala Leu Leu Lys Lys Thr Lys Asn  
 1 5 10 15

Ser Glu Glu Phe  
 20

<210> 7  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 7

Asn Ser Glu Glu Phe Ala Ala Ala Met Ser Arg Tyr Glu Leu Lys Leu  
 1 5 10 15

Ala Ile Pro Glu  
 20

<210> 8  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 8

Leu Ala Ile Pro Glu Gly Lys Gln Val Phe Leu Tyr Pro Glu Lys Asp  
 1 5 10 15

Glu Pro Thr Tyr  
 20

<210> 9  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 9

Asp Glu Pro Thr Tyr Ile Leu Asn Ile Lys Arg Gly Ile Ile Ser Ala  
 1 5 10 15

[0004]

Leu Leu Val Pro  
20

<210> 10  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 10

Ala Leu Leu Val Pro Pro Glu Thr Glu Glu Ala Lys Gln Val Leu Phe  
1 5 10 15

Leu Asp Thr Val  
20

<210> 11  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 11

Phe Leu Asp Thr Val Tyr Gly Asn Cys Ser Thr His Phe Thr Val Lys  
1 5 10 15

Thr Arg Lys Gly  
20

<210> 12  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 12

Lys Thr Arg Lys Gly Asn Val Ala Thr Glu Ile Ser Thr Glu Arg Asp  
1 5 10 15

Leu Gly Gln Cys  
20

[0005]

<210> 13  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 13

Asp Leu Gly Gln Cys Asp Arg Phe Lys Pro Ile Arg Thr Gly Ile Ser  
 1                    5                    10                    15

Pro Leu Ala Leu  
                   20

<210> 14  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 14

Ser Pro Leu Ala Leu Ile Lys Gly Met Thr Arg Pro Leu Ser Thr Leu  
 1                    5                    10                    15

Ile Ser Ser Ser  
                   20

<210> 15  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 15

Leu Ile Ser Ser Ser Gln Ser Cys Gln Tyr Thr Leu Asp Ala Lys Arg  
 1                    5                    10                    15

Lys His Val Ala  
                   20

<210> 16  
 <211> 20  
 <212> PRT

[0006]



<400> 19

Phe Phe Gly Glu Gly Thr Lys Lys Met Gly Leu Ala Phe Glu Ser Thr  
1 5 10 15

Lys Ser Thr Ser  
20

<210> 20

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 20

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

Leu Gln Glu Leu  
20

<210> 21

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 21

Thr Leu Gln Glu Leu Lys Lys Leu Thr Ile Ser Glu Gln Asn Ile Gln  
1 5 10 15

Arg Ala Asn Leu  
20

<210> 22

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 22

Gln Arg Ala Asn Leu Phe Asn Lys Leu Val Thr Glu Leu Arg Gly Leu

[0008]

|       |   |  |    |  |    |  |    |
|-------|---|--|----|--|----|--|----|
|       | 1   |  | 5  |  | 10 |  | 15 |
|       | Ser Asp Glu Ala   |  |    |  |    |  |    |
|       |   |  | 20 |  |    |  |    |
| <210> | 23  |  |    |  |    |  |    |
| <211> | 20  |  |    |  |    |  |    |
| <212> | PRT   |  |    |  |    |  |    |
| <213> | 人工序列  |  |    |  |    |  |    |
| <220> |   |  |    |  |    |  |    |
| <223> | 合成肽   |  |    |  |    |  |    |
| <400> | 23  |  |    |  |    |  |    |
|       | Leu Ser Asp Glu Ala Val Thr Ser Leu Leu Pro Gln Leu Ile Glu Val |  |    |  |    |  |    |
|       | 1   |  | 5  |  | 10 |  | 15 |
|       | Ser Ser Pro Ile   |  |    |  |    |  |    |
|       |   |  | 20 |  |    |  |    |
| <210> | 24  |  |    |  |    |  |    |
| <211> | 20  |  |    |  |    |  |    |
| <212> | PRT   |  |    |  |    |  |    |
| <213> | 人工序列  |  |    |  |    |  |    |
| <220> |   |  |    |  |    |  |    |
| <223> | 合成肽   |  |    |  |    |  |    |
| <400> | 24  |  |    |  |    |  |    |
|       | Val Ser Ser Pro Ile Thr Leu Gln Ala Leu Val Gln Cys Gly Gln Pro |  |    |  |    |  |    |
|       | 1   |  | 5  |  | 10 |  | 15 |
|       | Gln Cys Ser Thr   |  |    |  |    |  |    |
|       |   |  | 20 |  |    |  |    |
| <210> | 25  |  |    |  |    |  |    |
| <211> | 20  |  |    |  |    |  |    |
| <212> | PRT   |  |    |  |    |  |    |
| <213> | 人工序列  |  |    |  |    |  |    |
| <220> |   |  |    |  |    |  |    |
| <223> | 合成肽   |  |    |  |    |  |    |
| <400> | 25  |  |    |  |    |  |    |
|       | Pro Gln Cys Ser Thr His Ile Leu Gln Trp Leu Lys Arg Val His Ala |  |    |  |    |  |    |
|       | 1   |  | 5  |  | 10 |  | 15 |
|       | Asn Pro Leu Leu   |  |    |  |    |  |    |

[0009]

20

<210> 26  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 26

Ala Asn Pro Leu Leu Ile Asp Val Val Thr Tyr Leu Val Ala Leu Ile  
 1                   5                   10                   15

Pro Glu Pro Ser  
 20

<210> 27  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 27

Ile Pro Glu Pro Ser Ala Gln Gln Leu Arg Glu Ile Phe Asn Met Ala  
 1                   5                   10                   15

Arg Asp Gln Arg  
 20

<210> 28  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 28

Ala Arg Asp Gln Arg Ser Arg Ala Thr Leu Tyr Ala Leu Ser His Ala  
 1                   5                   10                   15

Val Asn Asn Tyr  
 20

&lt;210&gt; 29

[0010]

<211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 29

Ala Val Asn Asn Tyr His Lys Thr Asn Pro Thr Gly Thr Gln Glu Leu  
 1                   5                   10                   15

Leu Asp Ile Ala  
                   20

<210> 30  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 30

Leu Leu Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Met Glu Gln Ile Gln Asp Asp Cys  
 1                   5                   10                   15

Thr Gly Asp Glu  
                   20

<210> 31  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 31

Cys Thr Gly Asp Glu Asp Tyr Thr Tyr Leu Ile Leu Arg Val Ile Gly  
 1                   5                   10                   15

Asn Met Gly Gln  
                   20

<210> 32  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0011]

<220>  
 <223> 合成肽  
  
 <400> 32  
  
 Gly Asn Met Gly Gln Thr Met Glu Gln Leu Thr Pro Glu Leu Lys Ser  
 1 5 10 15  
  
 Ser Ile Leu Lys  
 20  
  
 <210> 33  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <223> 合成肽  
  
 <400> 33  
  
 Ser Ser Ile Leu Lys Cys Val Gln Ser Thr Lys Pro Ser Leu Met Ile  
 1 5 10 15  
  
 Gln Lys Ala Ala  
 20  
  
 <210> 34  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <223> 合成肽  
  
 <400> 34  
  
 Ile Gln Lys Ala Ala Ile Gln Ala Leu Arg Lys Met Glu Pro Lys Asp  
 1 5 10 15  
  
 Lys Asp Gln Glu  
 20  
  
 <210> 35  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <223> 合成肽  
  
 <400> 35

[0012]

Asp Lys Asp Gln Glu Val Leu Leu Gln Thr Phe Leu Asp Asp Ala Ser  
 1 5 10 15

Pro Gly Asp Lys  
 20

<210> 36  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 36

Ser Pro Gly Asp Lys Arg Leu Ala Ala Tyr Leu Met Leu Met Arg Ser  
 1 5 10 15

Pro Ser Gln Ala  
 20

<210> 37  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 37

Ser Pro Ser Gln Ala Asp Ile Asn Lys Ile Val Gln Ile Leu Pro Trp  
 1 5 10 15

Glu Gln Asn Glu  
 20

<210> 38  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 38

Trp Glu Gln Asn Glu Gln Val Lys Asn Phe Val Ala Ser His Ile Ala  
 1 5 10 15

[0013]

Asn Ile Leu Asn  
20

<210> 39  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 39

Ala Asn Ile Leu Asn Ser Glu Glu Leu Asp Ile Gln Asp Leu Lys Lys  
1 5 10 15

Leu Val Lys Glu  
20

<210> 40  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 40

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

Asp Phe Arg Lys  
20

<210> 41  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 41

Met Asp Phe Arg Lys Phe Ser Arg Asn Tyr Gln Leu Tyr Lys Ser Val  
1 5 10 15

Ser Leu Pro Ser  
20

[0014]

<210> 42  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 42

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

Leu Ile Phe Asp  
 20

<210> 43  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 43

Asn Leu Ile Phe Asp Pro Asn Asn Tyr Leu Pro Lys Glu Ser Met Leu  
 1 5 10 15

Lys Thr Thr Leu  
 20

<210> 44  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 44

Leu Lys Thr Thr Leu Thr Ala Phe Gly Phe Ala Ser Ala Asp Leu Ile  
 1 5 10 15

Glu Ile Gly Leu  
 20

<210> 45  
 <211> 20  
 <212> PRT

[0015]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 45

Ile Glu Ile Gly Leu Glu Gly Lys Gly Phe Glu Pro Thr Leu Glu Ala  
1 5 10 15

Leu Phe Gly Lys  
20

<210> 46

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 46

Ala Leu Phe Gly Lys Gln Gly Phe Phe Pro Asp Ser Val Asn Lys Ala  
1 5 10 15

Leu Tyr Trp Val  
20

<210> 47

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 47

Ala Leu Tyr Trp Val Asn Gly Gln Val Pro Asp Gly Val Ser Lys Val  
1 5 10 15

Leu Val Asp His  
20

<210> 48

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

[0016]

<400> 48

Val Leu Val Asp His Phe Gly Tyr Thr Lys Asp Asp Lys His Glu Gln  
1 5 10 15

Asp Met Val Asn  
20

<210> 49

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 49

Gln Asp Met Val Asn Gly Ile Met Leu Ser Val Glu Lys Leu Ile Lys  
1 5 10 15

Asp Leu Lys Ser  
20

<210> 50

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 50

Lys Asp Leu Lys Ser Lys Glu Val Pro Glu Ala Arg Ala Tyr Leu Arg  
1 5 10 15

Ile Leu Gly Glu  
20

<210> 51

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 51

Arg Ile Leu Gly Glu Glu Leu Gly Phe Ala Ser Leu His Asp Leu Gln

[0017]

|   |      |    |    |
|---|------|----|----|
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Leu Leu Gly Lys   |      |    |    |
|   | 20   |    |    |
| <210>   | 52   |    |    |
| <211>   | 20   |    |    |
| <212>   | PRT  |    |    |
| <213>   | 人工序列 |    |    |
| <220>   |      |    |    |
| <223>   | 合成肽  |    |    |
| <400>   | 52   |    |    |
| Gln Leu Leu Gly Lys Leu Leu Leu Met Gly Ala Arg Thr Leu Gln Gly |      |    |    |
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Ile Pro Gln Met   |      |    |    |
|   | 20   |    |    |
| <210>   | 53   |    |    |
| <211>   | 20   |    |    |
| <212>   | PRT  |    |    |
| <213>   | 人工序列 |    |    |
| <220>   |      |    |    |
| <223>   | 合成肽  |    |    |
| <400>   | 53   |    |    |
| Gly Ile Pro Gln Met Ile Gly Glu Val Ile Arg Lys Gly Ser Lys Asn |      |    |    |
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Asp Phe Phe Leu   |      |    |    |
|   | 20   |    |    |
| <210>   | 54   |    |    |
| <211>   | 20   |    |    |
| <212>   | PRT  |    |    |
| <213>   | 人工序列 |    |    |
| <220>   |      |    |    |
| <223>   | 合成肽  |    |    |
| <400>   | 54   |    |    |
| Asn Asp Phe Phe Leu His Tyr Ile Phe Met Glu Asn Ala Phe Glu Leu |      |    |    |
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Pro Thr Gly Ala   |      |    |    |

[0018]

20

<210> 55  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 55

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

Ile Ala Pro Gly  
 20

<210> 56  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 56

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

Met Gln Ala Glu  
 20

<210> 57  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 57

Asn Met Gln Ala Glu Leu Val Ala Lys Pro Ser Val Ser Val Glu Phe  
 1 5 10 15

Val Thr Asn Met  
 20

&lt;210&gt; 58

[0019]

<211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 58

Phe Val Thr Asn Met Gly Ile Ile Ile Pro Asp Phe Ala Arg Ser Gly  
 1                    5                    10                    15

Val Gln Met Asn  
                   20

<210> 59  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 59

Gly Val Gln Met Asn Thr Asn Phe Phe His Glu Ser Gly Leu Glu Ala  
 1                    5                    10                    15

His Val Ala Leu  
                   20

<210> 60  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 60

Ala His Val Ala Leu Lys Ala Gly Lys Leu Lys Phe Ile Ile Pro Ser  
 1                    5                    10                    15

Pro Lys Arg Pro  
                   20

<210> 61  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0020]

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 61

Ser Pro Lys Arg Pro Val Lys Leu Leu Ser Gly Gly Asn Thr Leu His  
 1 5 10 15

Leu Val Ser Thr  
 20

&lt;210&gt; 62

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 62

His Leu Val Ser Thr Thr Lys Thr Glu Val Ile Pro Pro Leu Ile Glu  
 1 5 10 15

Asn Arg Gln Ser  
 20

&lt;210&gt; 63

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 63

Glu Asn Arg Gln Ser Trp Ser Val Cys Lys Gln Val Phe Pro Gly Leu  
 1 5 10 15

Asn Tyr Cys Thr  
 20

&lt;210&gt; 64

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 64

[0021]



Lys Phe Val Thr  
20

<210> 68  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 68

Leu Lys Phe Val Thr Gln Ala Glu Gly Ala Lys Gln Thr Glu Ala Thr  
1 5 10 15

Met Thr Phe Lys  
20

<210> 69  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 69

Thr Met Thr Phe Lys Tyr Asn Arg Gln Ser Met Thr Leu Ser Ser Glu  
1 5 10 15

Val Gln Ile Pro  
20

<210> 70  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 70

Glu Val Gln Ile Pro Asp Phe Asp Val Asp Leu Gly Thr Ile Leu Arg  
1 5 10 15

Val Asn Asp Glu  
20

[0023]

<210> 71  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 71

Arg Val Asn Asp Glu Ser Thr Glu Gly Lys Thr Ser Tyr Arg Leu Thr  
 1                   5                   10                   15

Leu Asp Ile Gln  
                   20

<210> 72  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 72

Thr Leu Asp Ile Gln Asn Lys Lys Ile Thr Glu Val Ala Leu Met Gly  
 1                   5                   10                   15

His Leu Ser Cys  
                   20

<210> 73  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 73

Gly His Leu Ser Cys Asp Thr Lys Glu Glu Arg Lys Ile Lys Gly Val  
 1                   5                   10                   15

Ile Ser Ile Pro  
                   20

<210> 74  
 <211> 20  
 <212> PRT

[0024]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 74

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

Ala His Trp Ser  
                  20

<210> 75

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 75

Leu Ala His Trp Ser Pro Ala Lys Leu Leu Gln Met Asp Ser Ser  
1                   5                   10                   15

Ala Thr Ala Tyr  
                  20

<210> 76

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 76

Ser Ala Thr Ala Tyr Gly Ser Thr Val Ser Lys Arg Val Ala Trp His  
1                   5                   10                   15

Tyr Asp Glu Glu  
                  20

<210> 77

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

[0025]

<400> 77

His Tyr Asp Glu Glu Lys Ile Glu Phe Glu Trp Asn Thr Gly Thr Asn  
1 5 10 15

Val Asp Thr Lys  
20

<210> 78

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 78

Asn Val Asp Thr Lys Lys Met Thr Ser Asn Phe Pro Val Asp Leu Ser  
1 5 10 15

Asp Tyr Pro Lys  
20

<210> 79

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 79

Ser Asp Tyr Pro Lys Ser Leu His Met Tyr Ala Asn Arg Leu Leu Asp  
1 5 10 15

His Arg Val Pro  
20

<210> 80

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 80

Asp His Arg Val Pro Glu Thr Asp Met Thr Phe Arg His Val Gly Ser

[0026]

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

Lys Leu Ile Val  
20

<210> 81  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 81

|   |
|---|
| Ser Lys Leu Ile Val Ala Met Ser Ser Trp Leu Gln Lys Ala Ser Gly |
| 1 5 10 15   |

Ser Leu Pro Tyr  
20

<210> 82  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 82

|   |
|---|
| Gly Ser Leu Pro Tyr Thr Gln Thr Leu Gln Asp His Leu Asn Ser Leu |
| 1 5 10 15   |

Lys Glu Phe Asn  
20

<210> 83  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 83

|   |
|---|
| Leu Lys Glu Phe Asn Leu Gln Asn Met Gly Leu Pro Asp Phe His Ile |
| 1 5 10 15   |

Pro Glu Asn Leu

[0027]

20

<210> 84  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 84

Ile Pro Glu Asn Leu Phe Leu Lys Ser Asp Gly Arg Val Lys Tyr Thr  
 1                    5                    10                    15

Leu Asn Lys Asn  
 20

<210> 85  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 85

Thr Leu Asn Lys Asn Ser Leu Lys Ile Glu Ile Pro Leu Pro Phe Gly  
 1                    5                    10                    15

Gly Lys Ser Ser  
 20

<210> 86  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 86

Gly Gly Lys Ser Ser Arg Asp Leu Lys Met Leu Glu Thr Val Arg Thr  
 1                    5                    10                    15

Pro Ala Leu His  
 20

&lt;210&gt; 87

[0028]

<211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 87

Thr Pro Ala Leu His Phe Lys Ser Val Gly Phe His Leu Pro Ser Arg  
 1                   5                   10                   15

Glu Phe Gln Val  
                   20

<210> 88  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 88

Arg Glu Phe Gln Val Pro Thr Phe Thr Ile Pro Lys Leu Tyr Gln Leu  
 1                   5                   10                   15

Gln Val Pro Leu  
                   20

<210> 89  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 89

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

Ser Asn Leu Tyr  
                   20

<210> 90  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0029]

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 90

Tyr Ser Asn Leu Tyr Asn Trp Ser Ala Ser Tyr Ser Gly Gly Asn Thr  
 1 5 10 15

Ser Thr Asp His  
 20

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 91

Thr Ser Thr Asp His Phe Ser Leu Arg Ala Arg Tyr His Met Lys Ala  
 1 5 10 15

Asp Ser Val Val  
 20

&lt;210&gt; 92

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 92

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

Glu Thr Thr Tyr  
 20

&lt;210&gt; 93

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 93

[0030]

Gly Glu Thr Thr Tyr Asp His Lys Asn Thr Phe Thr Leu Ser Cys Asp  
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg  
20

<210> 94  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 94

Asp Gly Ser Leu Arg His Lys Phe Leu Asp Ser Asn Ile Lys Phe Ser  
1 5 10 15

His Val Glu Lys  
20

<210> 95  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 95

Ser His Val Glu Lys Leu Gly Asn Asn Pro Val Ser Lys Gly Leu Leu  
1 5 10 15

Ile Phe Asp Ala  
20

<210> 96  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 96

Leu Ile Phe Asp Ala Ser Ser Ser Trp Gly Pro Gln Met Ser Ala Ser  
1 5 10 15

[0031]

Val His Leu Asp  
20

<210> 97  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 97

Ser Val His Leu Asp Ser Lys Lys Lys Gln His Leu Phe Val Lys Glu  
1 5 10 15

Val Lys Ile Asp  
20

<210> 98  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 98

Glu Val Lys Ile Asp Gly Gln Phe Arg Val Ser Ser Phe Tyr Ala Lys  
1 5 10 15

Gly Thr Tyr Gly  
20

<210> 99  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 99

Lys Gly Thr Tyr Gly Leu Ser Cys Gln Arg Asp Pro Asn Thr Gly Arg  
1 5 10 15

Leu Asn Gly Glu  
20

[0032]

<210> 100  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 100

Arg Leu Asn Gly Glu Ser Asn Leu Arg Phe Asn Ser Ser Tyr Leu Gln  
 1 5 10 15

Gly Thr Asn Gln  
 20

<210> 101  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 101

Gln Gly Thr Asn Gln Ile Thr Gly Arg Tyr Glu Asp Gly Thr Leu Ser  
 1 5 10 15

Leu Thr Ser Thr  
 20

<210> 102  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 102

Ser Leu Thr Ser Thr Ser Asp Leu Gln Ser Gly Ile Ile Lys Asn Thr  
 1 5 10 15

Ala Ser Leu Lys  
 20

<210> 103  
 <211> 20  
 <212> PRT

[0033]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 103

Thr Ala Ser Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Glu Leu Thr Leu Lys Ser Asp  
1 5 10 15

Thr Asn Gly Lys  
20

<210> 104

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 104

Asp Thr Asn Gly Lys Tyr Lys Asn Phe Ala Thr Ser Asn Lys Met Asp  
1 5 10 15

Met Thr Phe Ser  
20

<210> 105

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 105

Asp Met Thr Phe Ser Lys Gln Asn Ala Leu Leu Arg Ser Glu Tyr Gln  
1 5 10 15

Ala Asp Tyr Glu  
20

<210> 106

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

[0034]

<400> 106

Gln Ala Asp Tyr Glu Ser Leu Arg Phe Phe Ser Leu Leu Ser Gly Ser  
1 5 10 15

Leu Asn Ser His  
20

<210> 107

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 107

Ser Leu Asn Ser His Gly Leu Glu Leu Asn Ala Asp Ile Leu Gly Thr  
1 5 10 15

Asp Lys Ile Asn  
20

<210> 108

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 108

Thr Asp Lys Ile Asn Ser Gly Ala His Lys Ala Thr Leu Arg Ile Gly  
1 5 10 15

Gln Asp Gly Ile  
20

<210> 109

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 109

Gly Gln Asp Gly Ile Ser Thr Ser Ala Thr Thr Asn Leu Lys Cys Ser

[0035]

|   |      |    |    |
|---|------|----|----|
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Leu Leu Val Leu   |      |    |    |
|   | 20   |    |    |
| <210>   | 110  |    |    |
| <211>   | 20   |    |    |
| <212>   | PRT  |    |    |
| <213>   | 人工序列 |    |    |
| <220>   |      |    |    |
| <223>   | 合成肽  |    |    |
| <400>   | 110  |    |    |
| Ser Leu Leu Val Leu Glu Asn Glu Leu Asn Ala Glu Leu Gly Leu Ser |      |    |    |
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Gly Ala Ser Met   |      |    |    |
|   | 20   |    |    |
| <210>   | 111  |    |    |
| <211>   | 20   |    |    |
| <212>   | PRT  |    |    |
| <213>   | 人工序列 |    |    |
| <220>   |      |    |    |
| <223>   | 合成肽  |    |    |
| <400>   | 111  |    |    |
| Ser Gly Ala Ser Met Lys Leu Thr Thr Asn Gly Arg Phe Arg Glu His |      |    |    |
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Asn Ala Lys Phe   |      |    |    |
|   | 20   |    |    |
| <210>   | 112  |    |    |
| <211>   | 20   |    |    |
| <212>   | PRT  |    |    |
| <213>   | 人工序列 |    |    |
| <220>   |      |    |    |
| <223>   | 合成肽  |    |    |
| <400>   | 112  |    |    |
| His Asn Ala Lys Phe Ser Leu Asp Gly Lys Ala Ala Leu Thr Glu Leu |      |    |    |
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Ser Leu Gly Ser   |      |    |    |

[0036]

20

<210> 113  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 113

Leu Ser Leu Gly Ser Ala Tyr Gln Ala Met Ile Leu Gly Val Asp Ser  
 1                   5                   10                   15

Lys Asn Ile Phe  
 20

<210> 114  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 114

Ser Lys Asn Ile Phe Asn Phe Lys Val Ser Gln Glu Gly Leu Lys Leu  
 1                   5                   10                   15

Ser Asn Asp Met  
 20

<210> 115  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 115

Leu Ser Asn Asp Met Met Gly Ser Tyr Ala Glu Met Lys Phe Asp His  
 1                   5                   10                   15

Thr Asn Ser Leu  
 20

&lt;210&gt; 116

[0037]

<211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 116

His Thr Asn Ser Leu Asn Ile Ala Gly Leu Ser Leu Asp Phe Ser Ser  
 1                    5                    10                    15

Lys Leu Asp Asn  
                   20

<210> 117  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 117

Ser Lys Leu Asp Asn Ile Tyr Ser Ser Asp Lys Phe Tyr Lys Gln Thr  
 1                    5                    10                    15

Val Asn Leu Gln  
                   20

<210> 118  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 118

Thr Val Asn Leu Gln Leu Gln Pro Tyr Ser Leu Val Thr Thr Leu Asn  
 1                    5                    10                    15

Ser Asp Leu Lys  
                   20

<210> 119  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0038]

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 119

Asn Ser Asp Leu Lys Tyr Asn Ala Leu Asp Leu Thr Asn Asn Gly Lys  
 1 5 10 15

Leu Arg Leu Glu  
 20

&lt;210&gt; 120

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 120

Lys Leu Arg Leu Glu Pro Leu Lys Leu His Val Ala Gly Asn Leu Lys  
 1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gln  
 20

&lt;210&gt; 121

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 121

Lys Gly Ala Tyr Gln Asn Asn Glu Ile Lys His Ile Tyr Ala Ile Ser  
 1 5 10 15

Ser Ala Ala Leu  
 20

&lt;210&gt; 122

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 122

[0039]

Ser Ser Ala Ala Leu Ser Ala Ser Tyr Lys Ala Asp Thr Val Ala Lys  
1 5 10 15

Val Gln Gly Val  
20

<210> 123  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 123

Lys Val Gln Gly Val Glu Phe Ser His Arg Leu Asn Thr Asp Ile Ala  
1 5 10 15

Gly Leu Ala Ser  
20

<210> 124  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 124

Ala Gly Leu Ala Ser Ala Ile Asp Met Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Asp  
1 5 10 15

Ser Leu His Phe  
20

<210> 125  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 125

Asp Ser Leu His Phe Ser Asn Val Phe Arg Ser Val Met Ala Pro Phe  
1 5 10 15

[0040]

Thr Met Thr Ile  
20

<210> 126  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 126

Phe Thr Met Thr Ile Asp Ala His Thr Asn Gly Asn Gly Lys Leu Ala  
1 5 10 15

Leu Trp Gly Glu  
20

<210> 127  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 127

Ala Leu Trp Gly Glu His Thr Gly Gln Leu Tyr Ser Lys Phe Leu Leu  
1 5 10 15

Lys Ala Glu Pro  
20

<210> 128  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 128

Leu Lys Ala Glu Pro Leu Ala Phe Thr Phe Ser His Asp Tyr Lys Gly  
1 5 10 15

Ser Thr Ser His  
20

[0041]

<210> 129  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 129

Gly Ser Thr Ser His His Leu Val Ser Arg Lys Ser Ile Ser Ala Ala  
 1                   5                   10                   15

Leu Glu His Lys  
                   20

<210> 130  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 130

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

Gly Thr Trp Lys  
                   20

<210> 131  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 131

Thr Gly Thr Trp Lys Leu Lys Thr Gln Phe Asn Asn Asn Glu Tyr Ser  
 1                   5                   10                   15

Gln Asp Leu Asp  
                   20

<210> 132  
 <211> 20  
 <212> PRT

[0042]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 132

Ser Gln Asp Leu Asp Ala Tyr Asn Thr Lys Asp Lys Ile Gly Val Glu  
1                   5                   10                   15

Leu Thr Gly Arg  
                  20

<210> 133

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 133

Glu Leu Thr Gly Arg Thr Leu Ala Asp Leu Thr Leu Leu Asp Ser Pro  
1                   5                   10                   15

Ile Lys Val Pro  
                  20

<210> 134

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 134

Pro Ile Lys Val Pro Leu Leu Leu Ser Glu Pro Ile Asn Ile Ile Asp  
1                   5                   10                   15

Ala Leu Glu Met  
                  20

<210> 135

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

[0043]

<400> 135

Asp Ala Leu Glu Met Arg Asp Ala Val Glu Lys Pro Gln Glu Phe Thr  
1 5 10 15

Ile Val Ala Phe  
20

<210> 136

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 136

Thr Ile Val Ala Phe Val Lys Tyr Asp Lys Asn Gln Asp Val His Ser  
1 5 10 15

Ile Asn Leu Pro  
20

<210> 137

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 137

Ser Ile Asn Leu Pro Phe Phe Glu Thr Leu Gln Glu Tyr Phe Glu Arg  
1 5 10 15

Asn Arg Gln Thr  
20

<210> 138

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 138

Arg Asn Arg Gln Thr Ile Ile Val Val Val Glu Asn Val Gln Arg Asn

[0044]

|   |      |    |    |
|---|------|----|----|
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Leu Lys His Ile   |      |    |    |
|   | 20   |    |    |
| <210>   | 139  |    |    |
| <211>   | 20   |    |    |
| <212>   | PRT  |    |    |
| <213>   | 人工序列 |    |    |
| <220>   |      |    |    |
| <223>   | 合成肽  |    |    |
| <400>   | 139  |    |    |
| Asn Leu Lys His Ile Asn Ile Asp Gln Phe Val Arg Lys Tyr Arg Ala |      |    |    |
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Ala Leu Gly Lys   |      |    |    |
|   | 20   |    |    |
| <210>   | 140  |    |    |
| <211>   | 20   |    |    |
| <212>   | PRT  |    |    |
| <213>   | 人工序列 |    |    |
| <220>   |      |    |    |
| <223>   | 合成肽  |    |    |
| <400>   | 140  |    |    |
| Ala Ala Leu Gly Lys Leu Pro Gln Gln Ala Asn Asp Tyr Leu Asn Ser |      |    |    |
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Phe Asn Trp Glu   |      |    |    |
|   | 20   |    |    |
| <210>   | 141  |    |    |
| <211>   | 20   |    |    |
| <212>   | PRT  |    |    |
| <213>   | 人工序列 |    |    |
| <220>   |      |    |    |
| <223>   | 合成肽  |    |    |
| <400>   | 141  |    |    |
| Ser Phe Asn Trp Glu Arg Gln Val Ser His Ala Lys Glu Lys Leu Thr |      |    |    |
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Ala Leu Thr Lys   |      |    |    |

[0045]

20

<210> 142  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 142

Thr Ala Leu Thr Lys Lys Tyr Arg Ile Thr Glu Asn Asp Ile Gln Ile  
 1                   5                   10                   15

Ala Leu Asp Asp  
 20

<210> 143  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 143

Ile Ala Leu Asp Asp Ala Lys Ile Asn Phe Asn Glu Lys Leu Ser Gln  
 1                   5                   10                   15

Leu Gln Thr Tyr  
 20

<210> 144  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 144

Gln Leu Gln Thr Tyr Met Ile Gln Phe Asp Gln Tyr Ile Lys Asp Ser  
 1                   5                   10                   15

Tyr Asp Leu His  
 20

&lt;210&gt; 145

[0046]

<211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 145

Ser Tyr Asp Leu His Asp Leu Lys Ile Ala Ile Ala Asn Ile Ile Asp  
 1                    5                    10                    15

Glu Ile Ile Glu  
                   20

<210> 146  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 146

Asp Glu Ile Ile Glu Lys Leu Lys Ser Leu Asp Glu His Tyr His Ile  
 1                    5                    10                    15

Arg Val Asn Leu  
                   20

<210> 147  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 147

Ile Arg Val Asn Leu Val Lys Thr Ile His Asp Leu His Leu Phe Ile  
 1                    5                    10                    15

Glu Asn Ile Asp  
                   20

<210> 148  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0047]

<220>  
 <223> 合成肽  
  
 <400> 148  
  
 Ile Glu Asn Ile Asp Phe Asn Lys Ser Gly Ser Ser Thr Ala Ser Trp  
 1 5 10 15  
  
 Ile Gln Asn Val  
 20  
  
 <210> 149  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <223> 合成肽  
  
 <400> 149  
  
 Trp Ile Gln Asn Val Asp Thr Lys Tyr Gln Ile Arg Ile Gln Ile Gln  
 1 5 10 15  
  
 Glu Lys Leu Gln  
 20  
  
 <210> 150  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <223> 合成肽  
  
 <400> 150  
  
 Gln Glu Lys Leu Gln Gln Leu Lys Arg His Ile Gln Asn Ile Asp Ile  
 1 5 10 15  
  
 Gln His Leu Ala  
 20  
  
 <210> 151  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <223> 合成肽  
  
 <400> 151

[0048]

Ile Gln His Leu Ala Gly Lys Leu Lys Gln His Ile Glu Ala Ile Asp  
 1 5 10 15

Val Arg Val Leu  
 20

<210> 152

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 152

Asp Val Arg Val Leu Leu Asp Gln Leu Gly Thr Thr Ile Ser Phe Glu  
 1 5 10 15

Arg Ile Asn Asp  
 20

<210> 153

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 153

Glu Arg Ile Asn Asp Val Leu Glu His Val Lys His Phe Val Ile Asn  
 1 5 10 15

Leu Ile Gly Asp  
 20

<210> 154

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 154

Asn Leu Ile Gly Asp Phe Glu Val Ala Glu Lys Ile Asn Ala Phe Arg  
 1 5 10 15

[0049]

Ala Lys Val His  
20

<210> 155  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 155

Arg Ala Lys Val His Glu Leu Ile Glu Arg Tyr Glu Val Asp Gln Gln  
1 5 10 15

Ile Gln Val Leu  
20

<210> 156  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 156

Gln Ile Gln Val Leu Met Asp Lys Leu Val Glu Leu Thr His Gln Tyr  
1 5 10 15

Lys Leu Lys Glu  
20

<210> 157  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 157

Tyr Lys Leu Lys Glu Thr Ile Gln Lys Leu Ser Asn Val Leu Gln Gln  
1 5 10 15

Val Lys Ile Lys  
20

[0050]

<210> 158  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 158

Gln Val Lys Ile Lys Asp Tyr Phe Glu Lys Leu Val Gly Phe Ile Asp  
 1                    5                    10                    15

Asp Ala Val Lys  
                   20

<210> 159  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 159

Asp Asp Ala Val Lys Lys Leu Asn Glu Leu Ser Phe Lys Thr Phe Ile  
 1                    5                    10                    15

Glu Asp Val Asn  
                   20

<210> 160  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 160

Ile Glu Asp Val Asn Lys Phe Leu Asp Met Leu Ile Lys Lys Leu Lys  
 1                    5                    10                    15

Ser Phe Asp Tyr  
                   20

<210> 161  
 <211> 20  
 <212> PRT

[0051]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 161

Lys Ser Phe Asp Tyr His Gln Phe Val Asp Glu Thr Asn Asp Lys Ile  
1 5 10 15

Arg Glu Val Thr  
20

<210> 162

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 162

Ile Arg Glu Val Thr Gln Arg Leu Asn Gly Glu Ile Gln Ala Leu Glu  
1 5 10 15

Leu Pro Gln Lys  
20

<210> 163

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 163

Glu Leu Pro Gln Lys Ala Glu Ala Leu Lys Leu Phe Leu Glu Glu Thr  
1 5 10 15

Lys Ala Thr Val  
20

<210> 164

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

[0052]

<400> 164

Thr Lys Ala Thr Val Ala Val Tyr Leu Glu Ser Leu Gln Asp Thr Lys  
1 5 10 15

Ile Thr Leu Ile  
20

<210> 165

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 165

Lys Ile Thr Leu Ile Ile Asn Trp Leu Gln Glu Ala Leu Ser Ser Ala  
1 5 10 15

Ser Leu Ala His  
20

<210> 166

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 166

Ala Ser Leu Ala His Met Lys Ala Lys Phe Arg Glu Thr Leu Glu Asp  
1 5 10 15

Thr Arg Asp Arg  
20

<210> 167

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 167

Asp Thr Arg Asp Arg Met Tyr Gln Met Asp Ile Gln Gln Glu Leu Gln

[0053]

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

Arg Tyr Leu Ser  
20

<210> 168  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 168

|   |
|---|
| Gln Arg Tyr Leu Ser Leu Val Gly Gln Val Tyr Ser Thr Leu Val Thr |
| 1 5 10 15   |

Tyr Ile Ser Asp  
20

<210> 169  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 169

|   |
|---|
| Thr Tyr Ile Ser Asp Trp Trp Thr Leu Ala Ala Lys Asn Leu Thr Asp |
| 1 5 10 15   |

Phe Ala Glu Gln  
20

<210> 170  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 170

|   |
|---|
| Asp Phe Ala Glu Gln Tyr Ser Ile Gln Asp Trp Ala Lys Arg Met Lys |
| 1 5 10 15   |

Ala Leu Val Glu

[0054]

20

<210> 171  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 171

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

Leu Gly Thr Met  
                   20

<210> 172  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 172

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

Lys Ala Thr Phe  
                   20

<210> 173  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 173

Gln Lys Ala Thr Phe Gln Thr Pro Asp Phe Ile Val Pro Leu Thr Asp  
 1                    5                    10                    15

Leu Arg Ile Pro  
                   20

<210> 174

[0055]

<211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 174

Asp Leu Arg Ile Pro Ser Val Gln Ile Asn Phe Lys Asp Leu Lys Asn  
 1 5 10 15

Ile Lys Ile Pro  
 20

<210> 175  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 175

Asn Ile Lys Ile Pro Ser Arg Phe Ser Thr Pro Glu Phe Thr Ile Leu  
 1 5 10 15

Asn Thr Phe His  
 20

<210> 176  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 176

Leu Asn Thr Phe His Ile Pro Ser Phe Thr Ile Asp Phe Val Glu Met  
 1 5 10 15

Lys Val Lys Ile  
 20

<210> 177  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0056]

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 177

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Lys | Val | Lys | Ile | Ile | Arg | Thr | Ile | Asp | Gln | Met | Gln | Asn | Ser | Glu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Gln | Trp | Pro |
|     |     |     | 20  |

&lt;210&gt; 178

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 178

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Leu | Gln | Trp | Pro | Val | Pro | Asp | Ile | Tyr | Leu | Arg | Asp | Leu | Lys | Val |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Asp | Ile | Pro |
|     |     |     | 20  |

&lt;210&gt; 179

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 179

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Glu | Asp | Ile | Pro | Leu | Ala | Arg | Ile | Thr | Leu | Pro | Asp | Phe | Arg | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| Pro | Glu | Ile | Ala |
|     |     |     | 20  |

&lt;210&gt; 180

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 180

[0057]

Leu Pro Glu Ile Ala Ile Pro Glu Phe Ile Ile Pro Thr Leu Asn Leu  
 1 5 10 15

Asn Asp Phe Gln  
 20

<210> 181  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 181

Leu Asn Asp Phe Gln Val Pro Asp Leu His Ile Pro Glu Phe Gln Leu  
 1 5 10 15

Pro His Ile Ser  
 20

<210> 182  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 182

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

Tyr Ser Ile Leu  
 20

<210> 183  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 183

Leu Tyr Ser Ile Leu Lys Ile Gln Ser Pro Leu Phe Thr Leu Asp Ala  
 1 5 10 15

[0058]

Asn Ala Asp Ile  
20

<210> 184  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 184

Ala Asn Ala Asp Ile Gly Asn Gly Thr Thr Ser Ala Asn Glu Ala Gly  
1 5 10 15

Ile Ala Ala Ser  
20

<210> 185  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 185

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

Leu Asn Phe Asp  
20

<210> 186  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 186

Val Leu Asn Phe Asp Phe Gln Ala Asn Ala Gln Leu Ser Asn Pro Lys  
1 5 10 15

Ile Asn Pro Leu  
20

[0059]

<210> 187  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 187

Lys Ile Asn Pro Leu Ala Leu Lys Glu Ser Val Lys Phe Ser Ser Lys  
 1 5 10 15

Tyr Leu Arg Thr  
 20

<210> 188  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 188

Lys Tyr Leu Arg Thr Glu His Gly Ser Glu Met Leu Phe Phe Gly Asn  
 1 5 10 15

Ala Ile Glu Gly  
 20

<210> 189  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 189

Asn Ala Ile Glu Gly Lys Ser Asn Thr Val Ala Ser Leu His Thr Glu  
 1 5 10 15

Lys Asn Thr Leu  
 20

<210> 190  
 <211> 20  
 <212> PRT

[0060]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 190

Glu Lys Asn Thr Leu Glu Leu Ser Asn Gly Val Ile Val Lys Ile Asn  
1 5 10 15

Asn Gln Leu Thr  
20

<210> 191

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 191

Asn Asn Gln Leu Thr Leu Asp Ser Asn Thr Lys Tyr Phe His Lys Leu  
1 5 10 15

Asn Ile Pro Lys  
20

<210> 192

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 192

Leu Asn Ile Pro Lys Leu Asp Phe Ser Ser Gln Ala Asp Leu Arg Asn  
1 5 10 15

Glu Ile Lys Thr  
20

<210> 193

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

[0061]

<400> 193

Asn Glu Ile Lys Thr Leu Leu Lys Ala Gly His Ile Ala Trp Thr Ser  
1 5 10 15

Ser Gly Lys Gly  
20

<210> 194

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 194

Ser Ser Gly Lys Gly Ser Trp Lys Trp Ala Cys Pro Arg Phe Ser Asp  
1 5 10 15

Glu Gly Thr His  
20

<210> 195

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 195

Asp Glu Gly Thr His Glu Ser Gln Ile Ser Phe Thr Ile Glu Gly Pro  
1 5 10 15

Leu Thr Ser Phe  
20

<210> 196

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 196

Pro Leu Thr Ser Phe Gly Leu Ser Asn Lys Ile Asn Ser Lys His Leu

[0062]

|   |      |    |    |
|---|------|----|----|
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Arg Val Asn Gln   |      |    |    |
|   | 20   |    |    |
| <210>   | 197  |    |    |
| <211>   | 20   |    |    |
| <212>   | PRT  |    |    |
| <213>   | 人工序列 |    |    |
| <220>   |      |    |    |
| <223>   | 合成肽  |    |    |
| <400>   | 197  |    |    |
| Leu Arg Val Asn Gln Asn Leu Val Tyr Glu Ser Gly Ser Leu Asn Phe |      |    |    |
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Ser Lys Leu Glu   |      |    |    |
|   | 20   |    |    |
| <210>   | 198  |    |    |
| <211>   | 20   |    |    |
| <212>   | PRT  |    |    |
| <213>   | 人工序列 |    |    |
| <220>   |      |    |    |
| <223>   | 合成肽  |    |    |
| <400>   | 198  |    |    |
| Phe Ser Lys Leu Glu Ile Gln Ser Gln Val Asp Ser Gln His Val Gly |      |    |    |
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| His Ser Val Leu   |      |    |    |
|   | 20   |    |    |
| <210>   | 199  |    |    |
| <211>   | 20   |    |    |
| <212>   | PRT  |    |    |
| <213>   | 人工序列 |    |    |
| <220>   |      |    |    |
| <223>   | 合成肽  |    |    |
| <400>   | 199  |    |    |
| Gly His Ser Val Leu Thr Ala Lys Gly Met Ala Leu Phe Gly Glu Gly |      |    |    |
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Lys Ala Glu Phe   |      |    |    |

[0063]

20

<210> 200  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 200

Gly Lys Ala Glu Phe Thr Gly Arg His Asp Ala His Leu Asn Gly Lys  
 1                   5                   10                   15

Val Ile Gly Thr  
 20

<210> 201  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 201

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

Phe Glu Ile Thr  
 20

<210> 202  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 202

Pro Phe Glu Ile Thr Ala Ser Thr Asn Asn Glu Gly Asn Leu Lys Val  
 1                   5                   10                   15

Arg Phe Pro Leu  
 20

&lt;210&gt; 203

[0064]

<211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 203

Val Arg Phe Pro Leu Arg Leu Thr Gly Lys Ile Asp Phe Leu Asn Asn  
 1                    5                    10                    15

Tyr Ala Leu Phe  
 20

<210> 204  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 204

Asn Tyr Ala Leu Phe Leu Ser Pro Ser Ala Gln Gln Ala Ser Trp Gln  
 1                    5                    10                    15

Val Ser Ala Arg  
 20

<210> 205  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 205

Gln Val Ser Ala Arg Phe Asn Gln Tyr Lys Tyr Asn Gln Asn Phe Ser  
 1                    5                    10                    15

Ala Gly Asn Asn  
 20

<210> 206  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0065]

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 206

Ser Ala Gly Asn Asn Glu Asn Ile Met Glu Ala His Val Gly Ile Asn  
 1 5 10 15

Gly Glu Ala Asn  
 20

&lt;210&gt; 207

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 207

Asn Gly Glu Ala Asn Leu Asp Phe Leu Asn Ile Pro Leu Thr Ile Pro  
 1 5 10 15

Glu Met Arg Leu  
 20

&lt;210&gt; 208

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 208

Pro Glu Met Arg Leu Pro Tyr Thr Ile Ile Thr Thr Pro Pro Leu Lys  
 1 5 10 15

Asp Phe Ser Leu  
 20

&lt;210&gt; 209

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 209

[0066]

Lys Asp Phe Ser Leu Trp Glu Lys Thr Gly Leu Lys Glu Phe Leu Lys  
 1 5 10 15

Thr Thr Lys Gln  
 20

<210> 210  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 210

Lys Thr Thr Lys Gln Ser Phe Asp Leu Ser Val Lys Ala Gln Tyr Lys  
 1 5 10 15

Lys Asn Lys His  
 20

<210> 211  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 211

Lys Lys Asn Lys His Arg His Ser Ile Thr Asn Pro Leu Ala Val Leu  
 1 5 10 15

Cys Glu Phe Ile  
 20

<210> 212  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 212

Leu Cys Glu Phe Ile Ser Gln Ser Ile Lys Ser Phe Asp Arg His Phe  
 1 5 10 15

[0067]

Glu Lys Asn Arg  
20

<210> 213  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 213

Phe Glu Lys Asn Arg Asn Asn Ala Leu Asp Phe Val Thr Lys Ser Tyr  
1 5 10 15

Asn Glu Thr Lys  
20

<210> 214  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 214

Tyr Asn Glu Thr Lys Ile Lys Phe Asp Lys Tyr Lys Ala Glu Lys Ser  
1 5 10 15

His Asp Glu Leu  
20

<210> 215  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 215

Ser His Asp Glu Leu Pro Arg Thr Phe Gln Ile Pro Gly Tyr Thr Val  
1 5 10 15

Pro Val Val Asn  
20

[0068]

<210> 216  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 216

Val Pro Val Val Asn Val Glu Val Ser Pro Phe Thr Ile Glu Met Ser  
 1 5 10 15

Ala Phe Gly Tyr  
 20

<210> 217  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 217

Ser Ala Phe Gly Tyr Val Phe Pro Lys Ala Val Ser Met Pro Ser Phe  
 1 5 10 15

Ser Ile Leu Gly  
 20

<210> 218  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 218

Phe Ser Ile Leu Gly Ser Asp Val Arg Val Pro Ser Tyr Thr Leu Ile  
 1 5 10 15

Leu Pro Ser Leu  
 20

<210> 219  
 <211> 20  
 <212> PRT

[0069]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 219

Ile Leu Pro Ser Leu Glu Leu Pro Val Leu His Val Pro Arg Asn Leu  
1 5 10 15

Lys Leu Ser Leu  
20

<210> 220

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 220

Leu Lys Leu Ser Leu Pro His Phe Lys Glu Leu Cys Thr Ile Ser His  
1 5 10 15

Ile Phe Ile Pro  
20

<210> 221

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 221

His Ile Phe Ile Pro Ala Met Gly Asn Ile Thr Tyr Asp Phe Ser Phe  
1 5 10 15

Lys Ser Ser Val  
20

<210> 222

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

[0070]

<400> 222

Phe Lys Ser Ser Val Ile Thr Leu Asn Thr Asn Ala Glu Leu Phe Asn  
1 5 10 15

Gln Ser Asp Ile  
20

<210> 223

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 223

Asn Gln Ser Asp Ile Val Ala His Leu Leu Ser Ser Ser Ser Val  
1 5 10 15

Ile Asp Ala Leu  
20

<210> 224

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 224

Val Ile Asp Ala Leu Gln Tyr Lys Leu Glu Gly Thr Thr Arg Leu Thr  
1 5 10 15

Arg Lys Arg Gly  
20

<210> 225

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 225

Thr Arg Lys Arg Gly Leu Lys Leu Ala Thr Ala Leu Ser Leu Ser Asn

[0071]

|       |      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|       | 1    |     | 5   |     | 10  |     | 15  |     |     |     |     |     |     |     |     |
|       | Lys  | Phe | Val | Glu |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|       |      |     |     | 20  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <210> | 226  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211> | 20   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212> | PRT  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213> | 人工序列 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <220> |      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <223> | 合成肽  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <400> | 226  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Asn   | Lys  | Phe | Val | Glu | Gly | Ser | His | Asn | Ser | Thr | Val | Ser | Leu | Thr | Thr |
| 1     |      |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
|       | Lys  | Asn | Met | Glu |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|       |      |     |     | 20  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <210> | 227  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211> | 20   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212> | PRT  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213> | 人工序列 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <220> |      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <223> | 合成肽  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <400> | 227  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr   | Lys  | Asn | Met | Glu | Val | Ser | Val | Ala | Lys | Thr | Thr | Lys | Ala | Glu | Ile |
| 1     |      |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
|       | Pro  | Ile | Leu | Arg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|       |      |     |     | 20  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <210> | 228  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211> | 20   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212> | PRT  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213> | 人工序列 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <220> |      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <223> | 合成肽  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <400> | 228  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ile   | Pro  | Ile | Leu | Arg | Met | Asn | Phe | Lys | Gln | Glu | Leu | Asn | Gly | Asn | Thr |
| 1     |      |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
|       | Lys  | Ser | Lys | Pro |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

[0072]

20

<210> 229  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 229

Thr Lys Ser Lys Pro Thr Val Ser Ser Ser Met Glu Phe Lys Tyr Asp  
 1                   5                   10                   15

Phe Asn Ser Ser  
 20

<210> 230  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 230

Asp Phe Asn Ser Ser Met Leu Tyr Ser Thr Ala Lys Gly Ala Val Asp  
 1                   5                   10                   15

His Lys Leu Ser  
 20

<210> 231  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 231

Asp His Lys Leu Ser Leu Glu Ser Leu Thr Ser Tyr Phe Ser Ile Glu  
 1                   5                   10                   15

Ser Ser Thr Lys  
 20

&lt;210&gt; 232

[0073]

<211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 232

Glu Ser Ser Thr Lys Gly Asp Val Lys Gly Ser Val Leu Ser Arg Glu  
 1 5 10 15

Tyr Ser Gly Thr  
 20

<210> 233  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 233

Glu Tyr Ser Gly Thr Ile Ala Ser Glu Ala Asn Thr Tyr Leu Asn Ser  
 1 5 10 15

Lys Ser Thr Arg  
 20

<210> 234  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 234

Ser Lys Ser Thr Arg Ser Ser Val Lys Leu Gln Gly Thr Ser Lys Ile  
 1 5 10 15

Asp Asp Ile Trp  
 20

<210> 235  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0074]

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 235

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Asp | Asp | Ile | Trp | Asn | Leu | Glu | Val | Lys | Glu | Asn | Phe | Ala | Gly | Glu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Thr | Leu | Gln |
|     |     |     | 20  |

&lt;210&gt; 236

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 236

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Thr | Leu | Gln | Arg | Ile | Tyr | Ser | Leu | Trp | Glu | His | Ser | Thr | Lys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| Asn | His | Leu | Gln |
|     |     |     | 20  |

&lt;210&gt; 237

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 237

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Asn | His | Leu | Gln | Leu | Glu | Gly | Leu | Phe | Phe | Thr | Asn | Gly | Glu | His |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Ser | Lys | Ala |
|     |     |     | 20  |

&lt;210&gt; 238

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 238

[0075]

His Thr Ser Lys Ala Thr Leu Glu Leu Ser Pro Trp Gln Met Ser Ala  
1 5 10 15

Leu Val Gln Val  
20

<210> 239  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 239

Ala Leu Val Gln Val His Ala Ser Gln Pro Ser Ser Phe His Asp Phe  
1 5 10 15

Pro Asp Leu Gly  
20

<210> 240  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 240

Phe Pro Asp Leu Gly Gln Glu Val Ala Leu Asn Ala Asn Thr Lys Asn  
1 5 10 15

Gln Lys Ile Arg  
20

<210> 241  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 241

Asn Gln Lys Ile Arg Trp Lys Asn Glu Val Arg Ile His Ser Gly Ser  
1 5 10 15

[0076]

Phe Gln Ser Gln  
20

<210> 242  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 242

Ser Phe Gln Ser Gln Val Glu Leu Ser Asn Asp Gln Glu Lys Ala His  
1 5 10 15

Leu Asp Ile Ala  
20

<210> 243  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 243

His Leu Asp Ile Ala Gly Ser Leu Glu Gly His Leu Arg Phe Leu Lys  
1 5 10 15

Asn Ile Ile Leu  
20

<210> 244  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 244

Lys Asn Ile Ile Leu Pro Val Tyr Asp Lys Ser Leu Trp Asp Phe Leu  
1 5 10 15

Lys Leu Asp Val  
20

[0077]

<210> 245  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 245

Leu Lys Leu Asp Val Thr Thr Ser Ile Gly Arg Arg Gln His Leu Arg  
 1 5 10 15

Val Ser Thr Ala  
 20

<210> 246  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 246

Arg Val Ser Thr Ala Phe Val Tyr Thr Lys Asn Pro Asn Gly Tyr Ser  
 1 5 10 15

Phe Ser Ile Pro  
 20

<210> 247  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 247

Ser Phe Ser Ile Pro Val Lys Val Leu Ala Asp Lys Phe Ile Thr Pro  
 1 5 10 15

Gly Leu Lys Leu  
 20

<210> 248  
 <211> 20  
 <212> PRT

[0078]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 248

Pro Gly Leu Lys Leu Asn Asp Leu Asn Ser Val Leu Val Met Pro Thr  
1 5 10 15

Phe His Val Pro  
20

<210> 249

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 249

Thr Phe His Val Pro Phe Thr Asp Leu Gln Val Pro Ser Cys Lys Leu  
1 5 10 15

Asp Phe Arg Glu  
20

<210> 250

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 250

Leu Asp Phe Arg Glu Ile Gln Ile Tyr Lys Lys Leu Arg Thr Ser Ser  
1 5 10 15

Phe Ala Leu Asn  
20

<210> 251

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

[0079]

<400> 251

Ser Phe Ala Leu Asn Leu Pro Thr Leu Pro Glu Val Lys Phe Pro Glu  
1 5 10 15

Val Asp Val Leu  
20

<210> 252

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 252

Glu Val Asp Val Leu Thr Lys Tyr Ser Gln Pro Glu Asp Ser Leu Ile  
1 5 10 15

Pro Phe Phe Glu  
20

<210> 253

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 253

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

Gln Phe Thr Leu  
20

<210> 254

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 254

Ser Gln Phe Thr Leu Pro Lys Ser Val Ser Asp Gly Ile Ala Ala Leu

[0080]

|   |      |    |    |
|---|------|----|----|
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Asp Leu Asn Ala   |      |    |    |
|   | 20   |    |    |
| <210>   | 255  |    |    |
| <211>   | 20   |    |    |
| <212>   | PRT  |    |    |
| <213>   | 人工序列 |    |    |
| <220>   |      |    |    |
| <223>   | 合成肽  |    |    |
| <400>   | 255  |    |    |
| Leu Asp Leu Asn Ala Val Ala Asn Lys Ile Ala Asp Phe Glu Leu Pro |      |    |    |
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Thr Ile Ile Val   |      |    |    |
|   | 20   |    |    |
| <210>   | 256  |    |    |
| <211>   | 20   |    |    |
| <212>   | PRT  |    |    |
| <213>   | 人工序列 |    |    |
| <220>   |      |    |    |
| <223>   | 合成肽  |    |    |
| <400>   | 256  |    |    |
| Pro Thr Ile Ile Val Pro Glu Gln Thr Ile Glu Ile Pro Ser Ile Lys |      |    |    |
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Phe Ser Val Pro   |      |    |    |
|   | 20   |    |    |
| <210>   | 257  |    |    |
| <211>   | 20   |    |    |
| <212>   | PRT  |    |    |
| <213>   | 人工序列 |    |    |
| <220>   |      |    |    |
| <223>   | 合成肽  |    |    |
| <400>   | 257  |    |    |
| Lys Phe Ser Val Pro Ala Gly Ile Val Ile Pro Ser Phe Gln Ala Leu |      |    |    |
| 1   | 5    | 10 | 15 |
| Thr Ala Arg Phe   |      |    |    |

[0081]

20

<210> 258  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 258

Leu Thr Ala Arg Phe Glu Val Asp Ser Pro Val Tyr Asn Ala Thr Trp  
 1                   5                   10                   15

Ser Ala Ser Leu  
 20

<210> 259  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 259

Trp Ser Ala Ser Leu Lys Asn Lys Ala Asp Tyr Val Glu Thr Val Leu  
 1                   5                   10                   15

Asp Ser Thr Cys  
 20

<210> 260  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

&lt;400&gt; 260

Leu Asp Ser Thr Cys Ser Ser Thr Val Gln Phe Leu Glu Tyr Glu Leu  
 1                   5                   10                   15

Asn Val Leu Gly  
 20

&lt;210&gt; 261

[0082]

<211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 261

Leu Asn Val Leu Gly Thr His Lys Ile Glu Asp Gly Thr Leu Ala Ser  
 1 5 10 15

Lys Thr Lys Gly  
 20

<210> 262  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 262

Ser Lys Thr Lys Gly Thr Leu Ala His Arg Asp Phe Ser Ala Glu Tyr  
 1 5 10 15

Glu Glu Asp Gly  
 20

<210> 263  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 263

Tyr Glu Glu Asp Gly Lys Phe Glu Gly Leu Gln Glu Trp Glu Gly Lys  
 1 5 10 15

Ala His Leu Asn  
 20

<210> 264  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0083]

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 264

Lys Ala His Leu Asn Ile Lys Ser Pro Ala Phe Thr Asp Leu His Leu  
 1 5 10 15

Arg Tyr Gln Lys  
 20

&lt;210&gt; 265

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 265

Leu Arg Tyr Gln Lys Asp Lys Lys Gly Ile Ser Thr Ser Ala Ala Ser  
 1 5 10 15

Pro Ala Val Gly  
 20

&lt;210&gt; 266

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 266

Ser Pro Ala Val Gly Thr Val Gly Met Asp Met Asp Glu Asp Asp Asp  
 1 5 10 15

Phe Ser Lys Trp  
 20

&lt;210&gt; 267

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 267

[0084]

Asp Phe Ser Lys Trp Asn Phe Tyr Tyr Ser Pro Gln Ser Ser Pro Asp  
 1 5 10 15

Lys Lys Leu Thr  
 20

<210> 268  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 268

Asp Lys Lys Leu Thr Ile Phe Lys Thr Glu Leu Arg Val Arg Glu Ser  
 1 5 10 15

Asp Glu Glu Thr  
 20

<210> 269  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 269

Ser Asp Glu Glu Thr Gln Ile Lys Val Asn Trp Glu Glu Glu Ala Ala  
 1 5 10 15

Ser Gly Leu Leu  
 20

<210> 270  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 270

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

[0085]

Gly Val Leu Tyr  
20

<210> 271  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 271

Thr Gly Val Leu Tyr Asp Tyr Val Asn Lys Tyr His Trp Glu His Thr  
1 5 10 15

Gly Leu Thr Leu  
20

<210> 272  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 272

Thr Gly Leu Thr Leu Arg Glu Val Ser Ser Lys Leu Arg Arg Asn Leu  
1 5 10 15

Gln Asn Asn Ala  
20

<210> 273  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 273

Leu Gln Asn Asn Ala Glu Trp Val Tyr Gln Gly Ala Ile Arg Gln Ile  
1 5 10 15

Asp Asp Ile Asp  
20

[0086]

<210> 274  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 274

Ile Asp Asp Ile Asp Val Arg Phe Gln Lys Ala Ala Ser Gly Thr Thr  
 1 5 10 15

Gly Thr Tyr Gln  
 20

<210> 275  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 275

Thr Gly Thr Tyr Gln Glu Trp Lys Asp Lys Ala Gln Asn Leu Tyr Gln  
 1 5 10 15

Glu Leu Leu Thr  
 20

<210> 276  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 276

Gln Glu Leu Leu Thr Gln Glu Gly Gln Ala Ser Phe Gln Gly Leu Lys  
 1 5 10 15

Asp Asn Val Phe  
 20

<210> 277  
 <211> 20  
 <212> PRT

[0087]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 277

Lys Asp Asn Val Phe Asp Gly Leu Val Arg Val Thr Gln Lys Phe His  
1 5 10 15

Met Lys Val Lys  
20

<210> 278

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 278

His Met Lys Val Lys His Leu Ile Asp Ser Leu Ile Asp Phe Leu Asn  
1 5 10 15

Phe Pro Arg Phe  
20

<210> 279

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 279

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

Glu Glu Leu Cys  
20

<210> 280

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

[0088]

<400> 280

Arg Glu Glu Leu Cys Thr Met Phe Ile Arg Glu Val Gly Thr Val Leu  
1 5 10 15

Ser Gln Val Tyr  
20

<210> 281

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 281

Leu Ser Gln Val Tyr Ser Lys Val His Asn Gly Ser Glu Ile Leu Phe  
1 5 10 15

Ser Tyr Phe Gln  
20

<210> 282

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 282

Phe Ser Tyr Phe Gln Asp Leu Val Ile Thr Leu Pro Phe Glu Leu Arg  
1 5 10 15

Lys His Lys Leu  
20

<210> 283

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 283

Arg Lys His Lys Leu Ile Asp Val Ile Ser Met Tyr Arg Glu Leu Leu

[0089]

|   |    |    |    |
|---|----|----|----|
| 1   | 5  | 10 | 15 |
| Lys Asp Leu Ser   |    |    |    |
|   | 20 |    |    |
| <210> 284   |    |    |    |
| <211> 20  |    |    |    |
| <212> PRT   |    |    |    |
| <213> 人工序列  |    |    |    |
| <220>   |    |    |    |
| <223> 合成肽   |    |    |    |
| <400> 284   |    |    |    |
| Leu Lys Asp Leu Ser Lys Glu Ala Gln Glu Val Phe Lys Ala Ile Gln |    |    |    |
| 1   | 5  | 10 | 15 |
| Ser Leu Lys Thr   |    |    |    |
|   | 20 |    |    |
| <210> 285   |    |    |    |
| <211> 20  |    |    |    |
| <212> PRT   |    |    |    |
| <213> 人工序列  |    |    |    |
| <220>   |    |    |    |
| <223> 合成肽   |    |    |    |
| <400> 285   |    |    |    |
| Gln Ser Leu Lys Thr Thr Glu Val Leu Arg Asn Leu Gln Asp Leu Leu |    |    |    |
| 1   | 5  | 10 | 15 |
| Gln Phe Ile Phe   |    |    |    |
|   | 20 |    |    |
| <210> 286   |    |    |    |
| <211> 20  |    |    |    |
| <212> PRT   |    |    |    |
| <213> 人工序列  |    |    |    |
| <220>   |    |    |    |
| <223> 合成肽   |    |    |    |
| <400> 286   |    |    |    |
| Leu Gln Phe Ile Phe Gln Leu Ile Glu Asp Asn Ile Lys Gln Leu Lys |    |    |    |
| 1   | 5  | 10 | 15 |
| Glu Met Lys Phe   |    |    |    |

[0090]

20

<210> 287  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 287

Lys Glu Met Lys Phe Thr Tyr Leu Ile Asn Tyr Ile Gln Asp Glu Ile  
 1                    5                    10                    15

Asn Thr Ile Phe  
 20

<210> 288  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 288

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

Lys Glu Asn Leu  
 20

<210> 289  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 289

Leu Lys Glu Asn Leu Cys Leu Asn Leu His Lys Phe Asn Glu Phe Ile  
 1                    5                    10                    15

Gln Asn Glu Leu  
 20

<210> 290

[0091]

<211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 290

Ile Gln Asn Glu Leu Gln Glu Ala Ser Gln Glu Leu Gln Gln Ile His  
 1 5 10 15

Gln Tyr Ile Met  
 20

<210> 291  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 291

His Gln Tyr Ile Met Ala Leu Arg Glu Glu Tyr Phe Asp Pro Ser Ile  
 1 5 10 15

Val Gly Trp Thr  
 20

<210> 292  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成肽

<400> 292

Ile Val Gly Trp Thr Val Lys Tyr Tyr Glu Leu Glu Glu Lys Ile Val  
 1 5 10 15

Ser Leu Ile Lys  
 20

<210> 293  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0092]

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 293

Val Ser Leu Ile Lys Asn Leu Leu Val Ala Leu Lys Asp Phe His Ser  
 1 5 10 15

Glu Tyr Ile Val  
 20

&lt;210&gt; 294

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 294

Ser Glu Tyr Ile Val Ser Ala Ser Asn Phe Thr Ser Gln Leu Ser Ser  
 1 5 10 15

Gln Val Glu Gln  
 20

&lt;210&gt; 295

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 295

Ser Gln Val Glu Gln Phe Leu His Arg Asn Ile Gln Glu Tyr Leu Ser  
 1 5 10 15

Ile Leu Thr Asp  
 20

&lt;210&gt; 296

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 296

[0093]

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

Leu Ser Ala Thr  
20

<210> 297  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 297

Glu Leu Ser Ala Thr Ala Gln Glu Ile Ile Lys Ser Gln Ala Ile Ala  
1 5 10 15

Thr Lys Lys Ile  
20

<210> 298  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 298

Thr Lys Lys Ile Ile Ser Asp Tyr His Gln Gln Phe Arg Tyr Lys Leu  
1 5 10 15

Gln Asp Phe Ser  
20

<210> 299  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 299

Leu Gln Asp Phe Ser Asp Gln Leu Ser Asp Tyr Tyr Glu Lys Phe Ile  
1 5 10 15

[0094]

Ala Glu Ser Lys  
20

<210> 300  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 300

Ile Ala Glu Ser Lys Arg Leu Ile Asp Leu Ser Ile Gln Asn Tyr His  
1 5 10 15

Thr Phe Leu Ile  
20

<210> 301  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 301

His Thr Phe Leu Ile Tyr Ile Thr Glu Leu Leu Lys Lys Leu Gln Ser  
1 5 10 15

Thr Thr Val Met  
20

<210> 302  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成肽

<400> 302

Ser Thr Thr Val Met Asn Pro Tyr Met Lys Leu Ala Pro Gly Glu Leu  
1 5 10 15

Thr Ile Ile Leu  
20

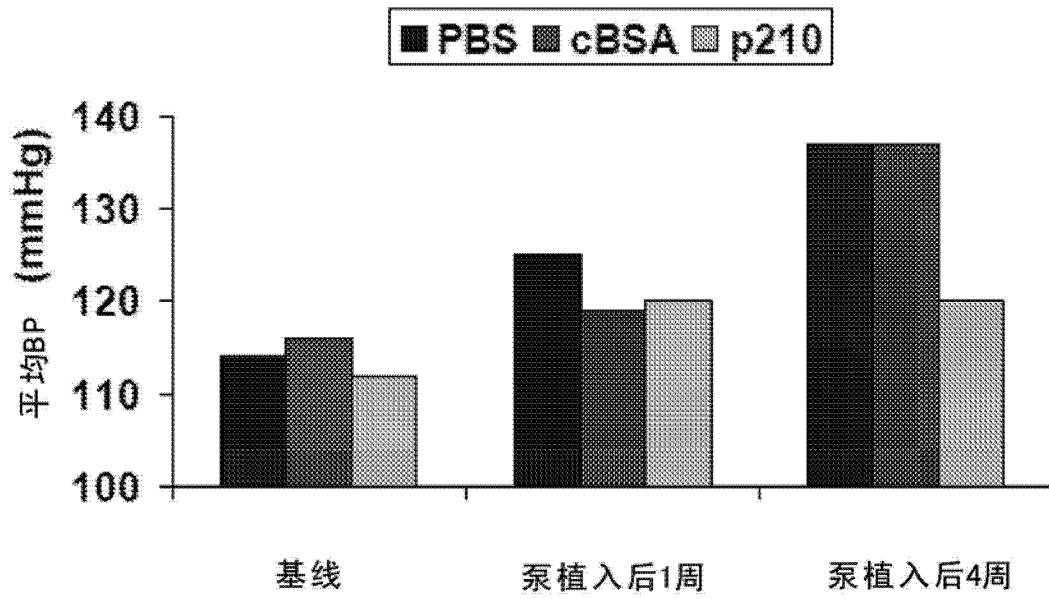


图 1

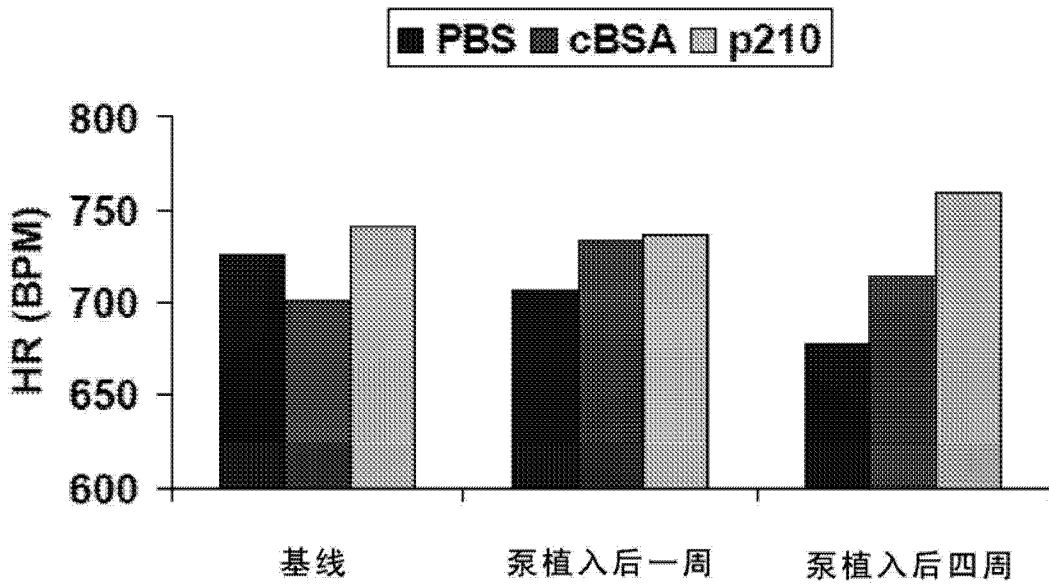


图 2A

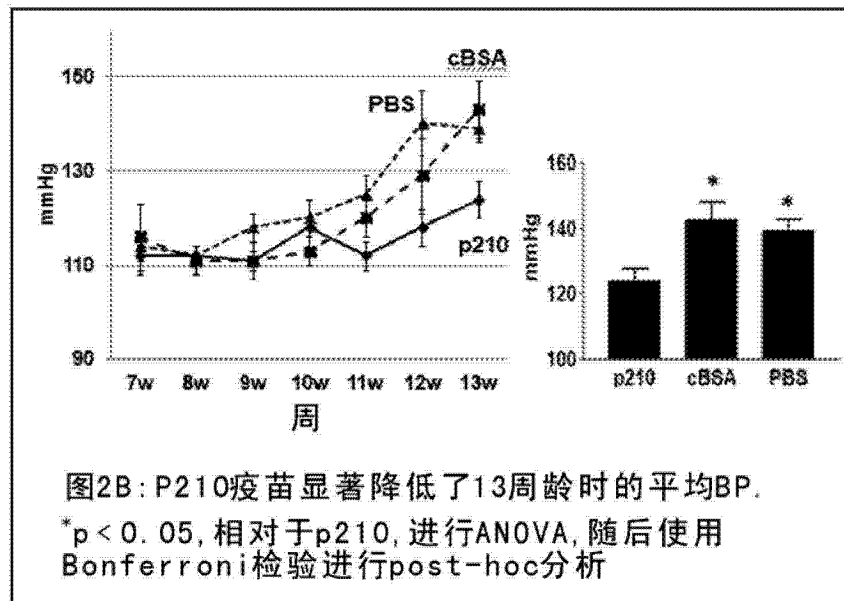


图 2B

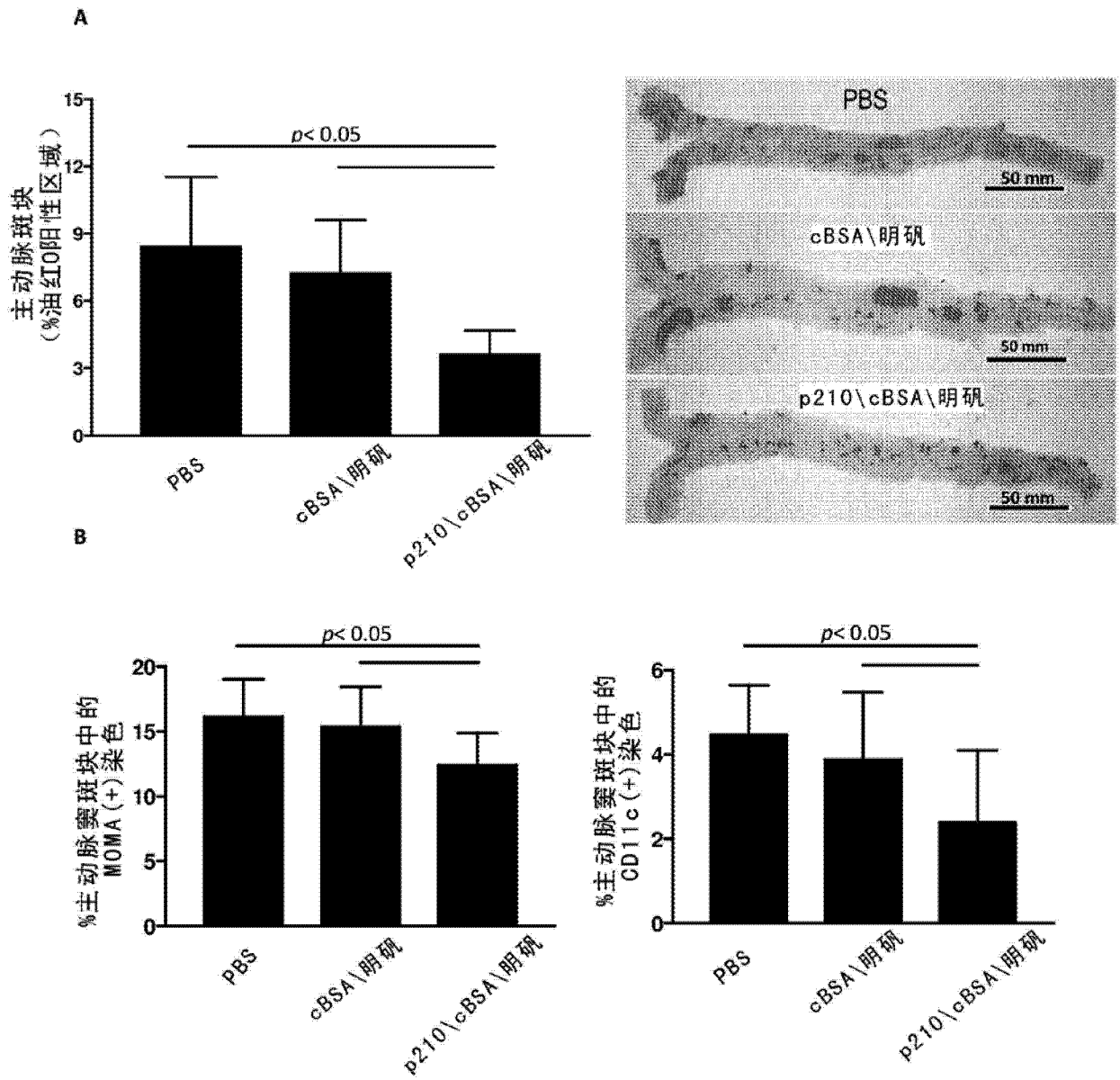


图 3

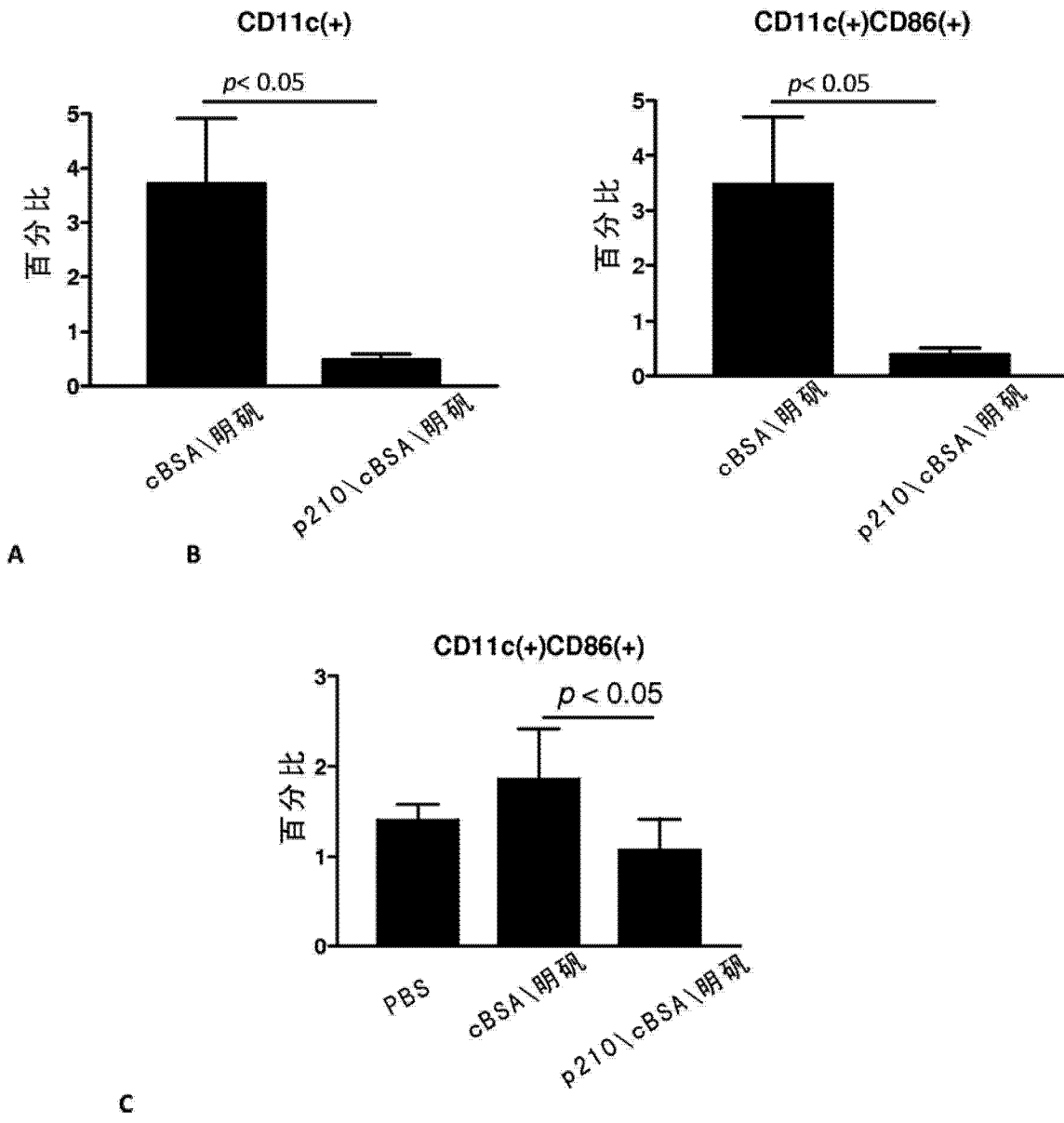


图 4

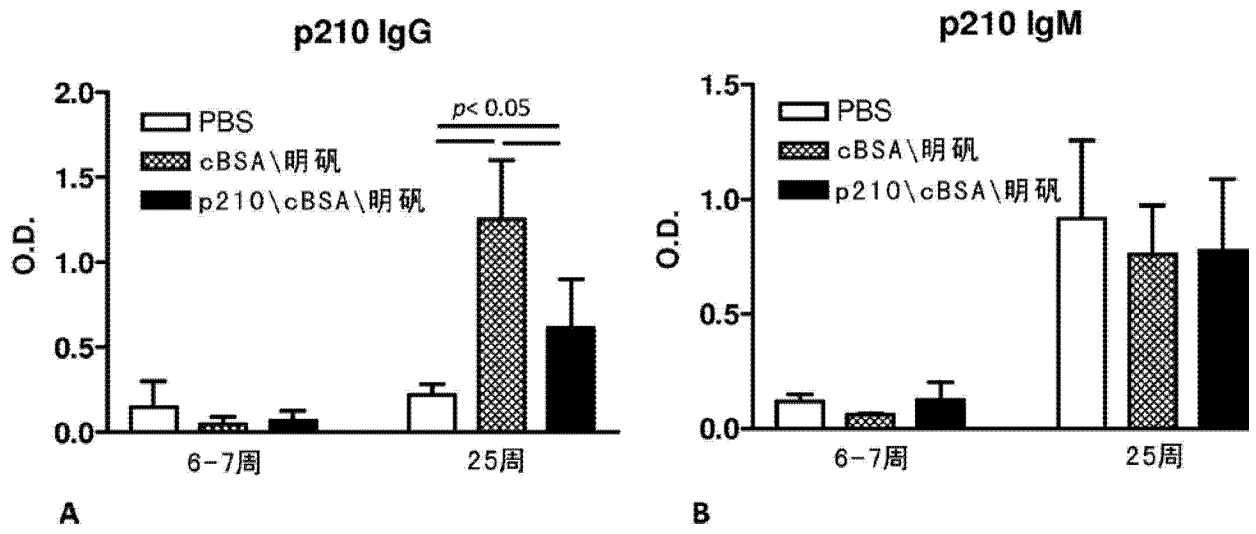


图 5

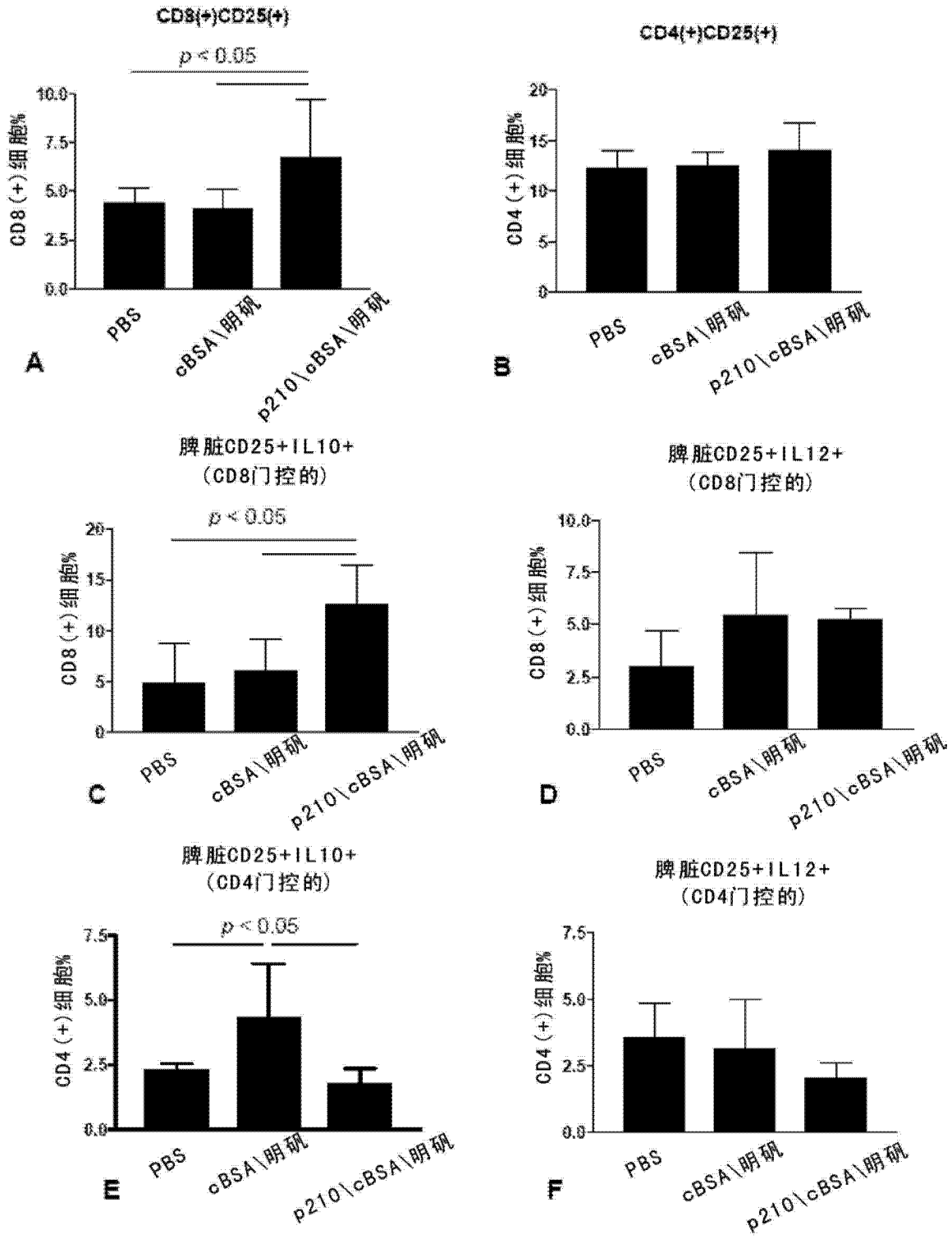


图 6

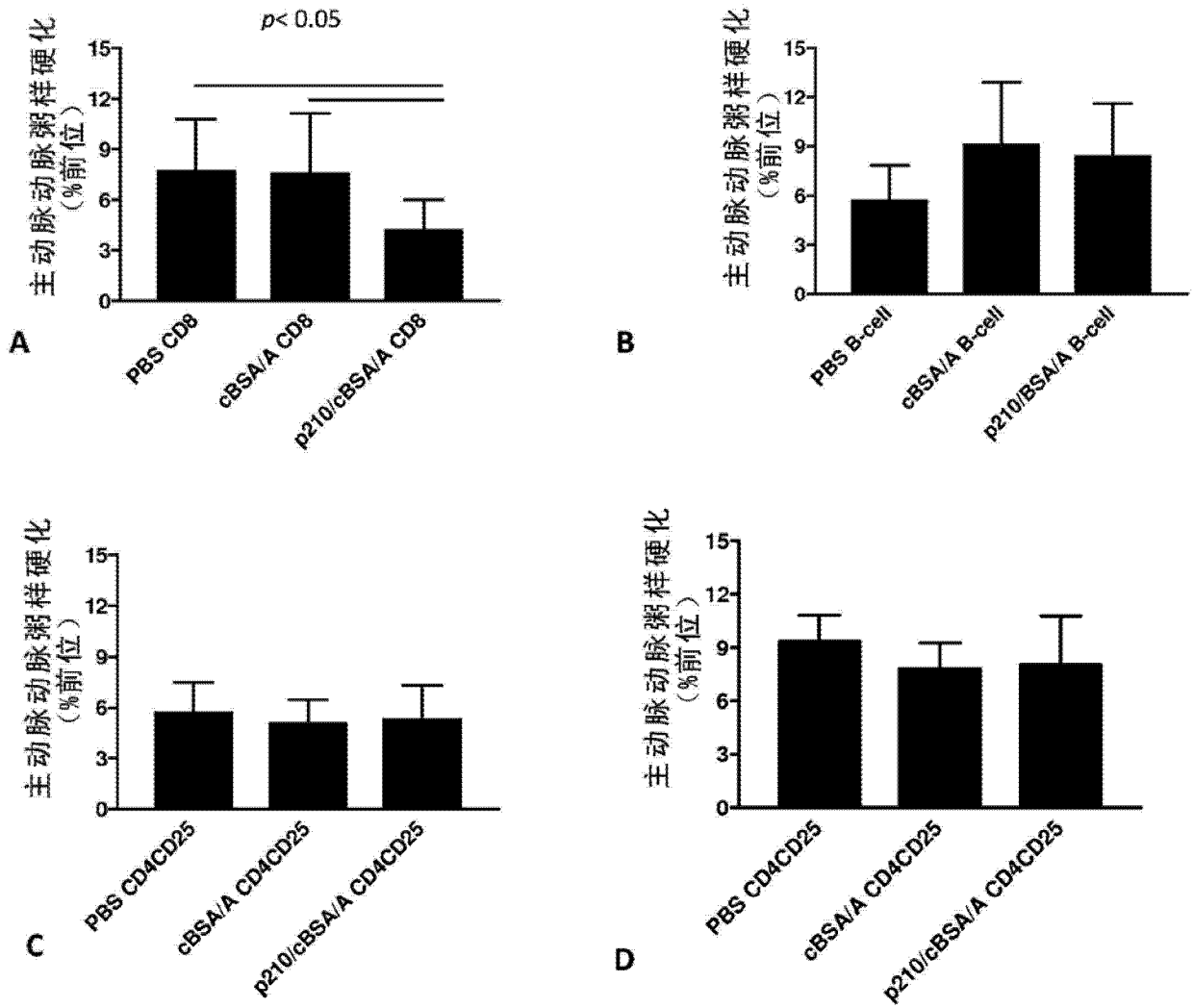


图 7

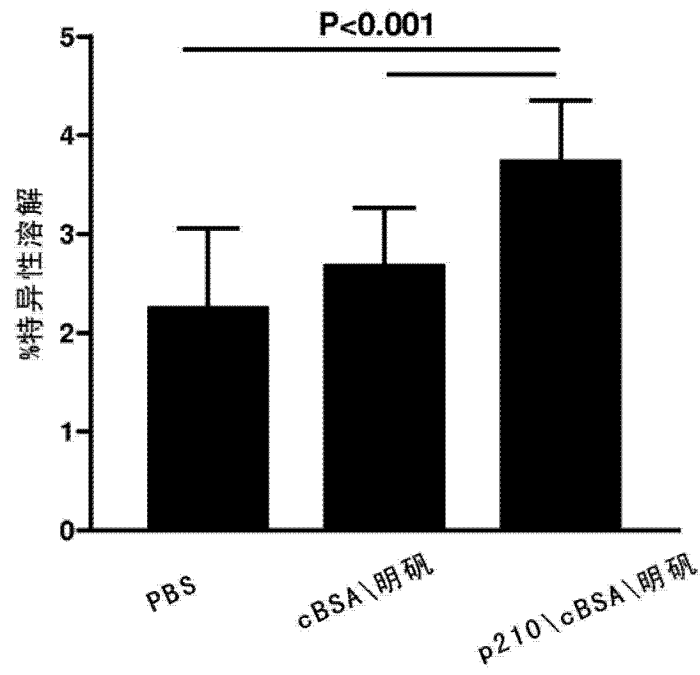


图 8

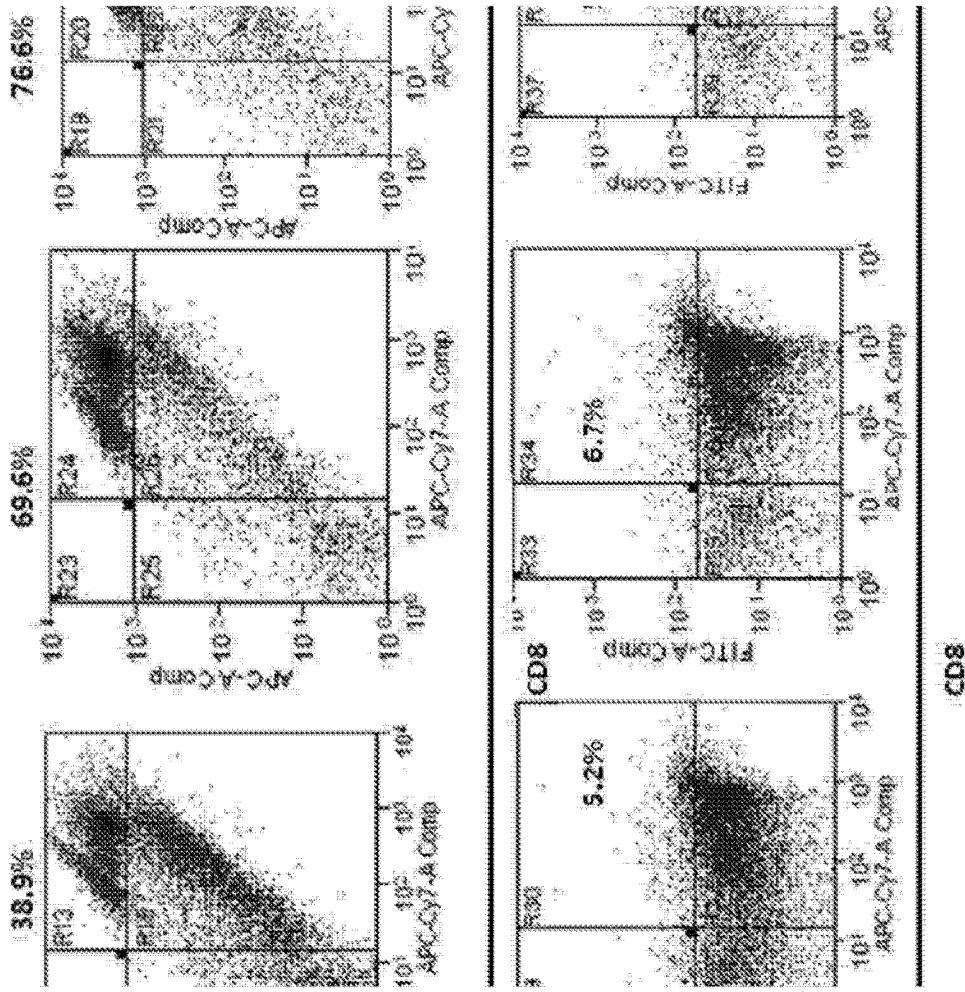


图 9

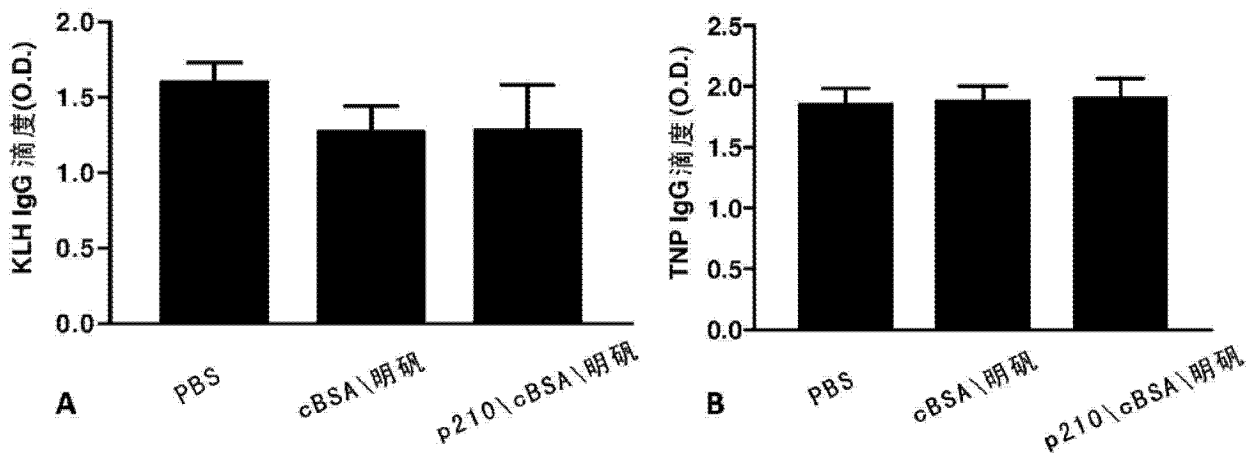


图 10

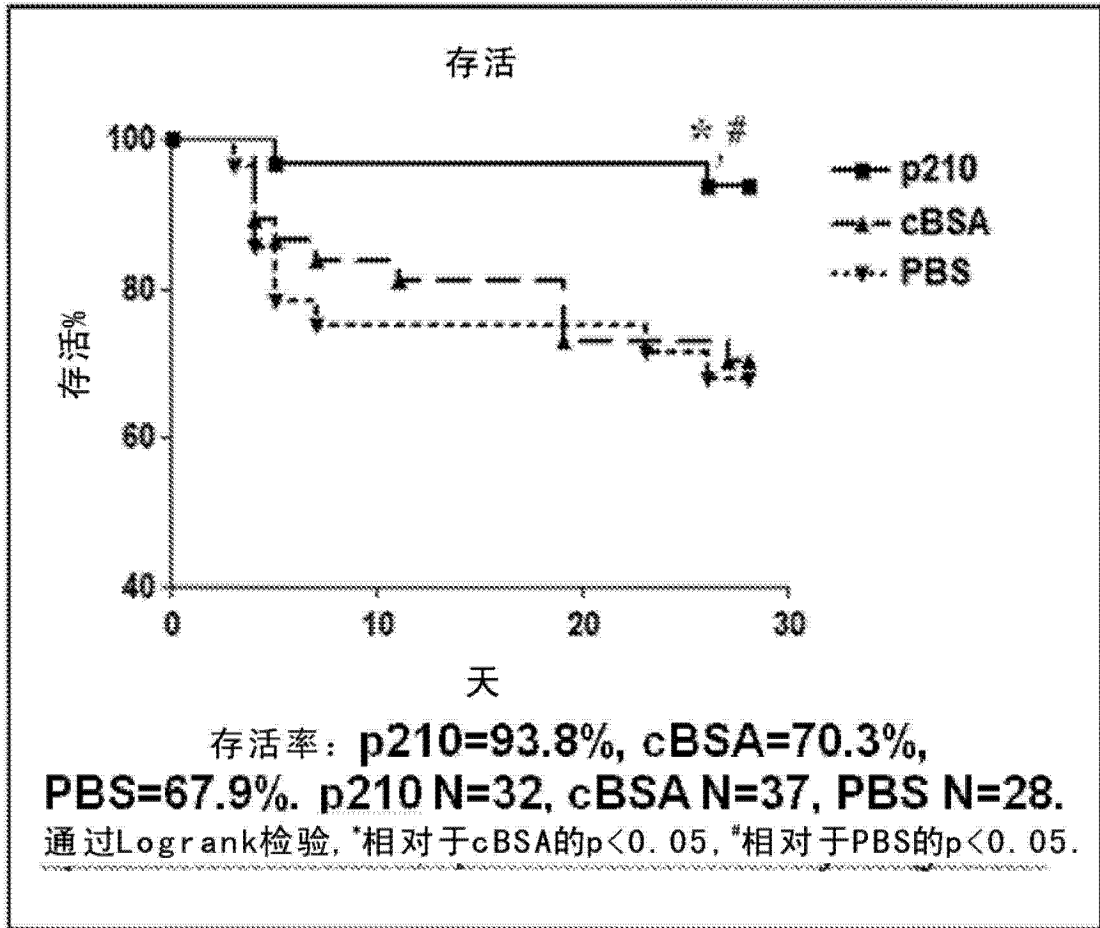


图 11

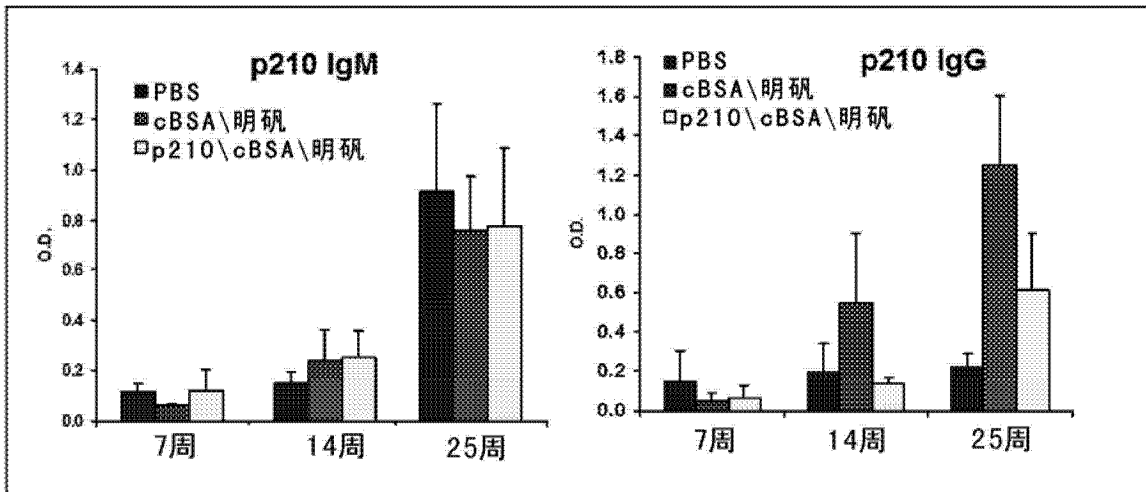


图 12

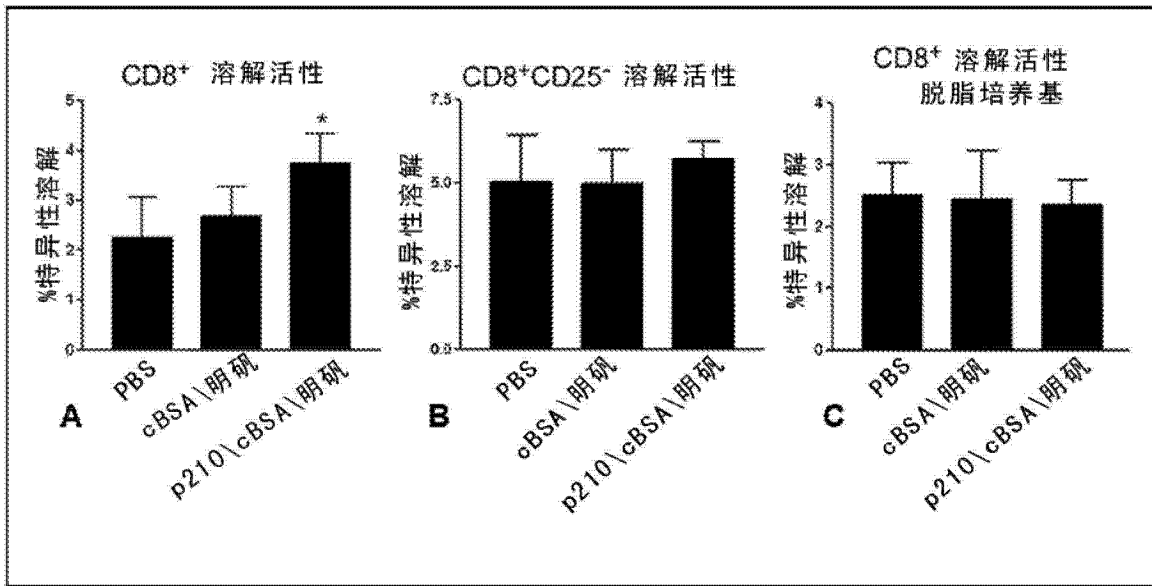


图 13

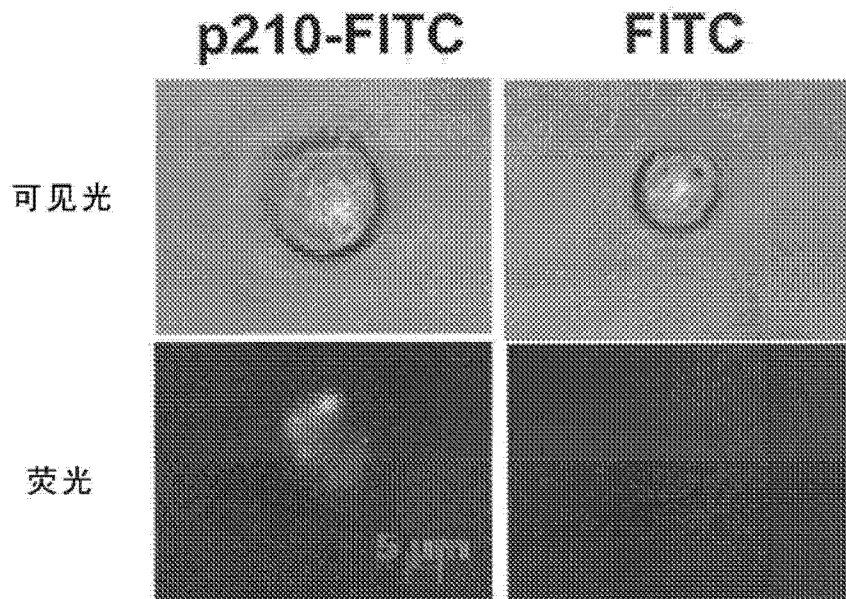


图 14

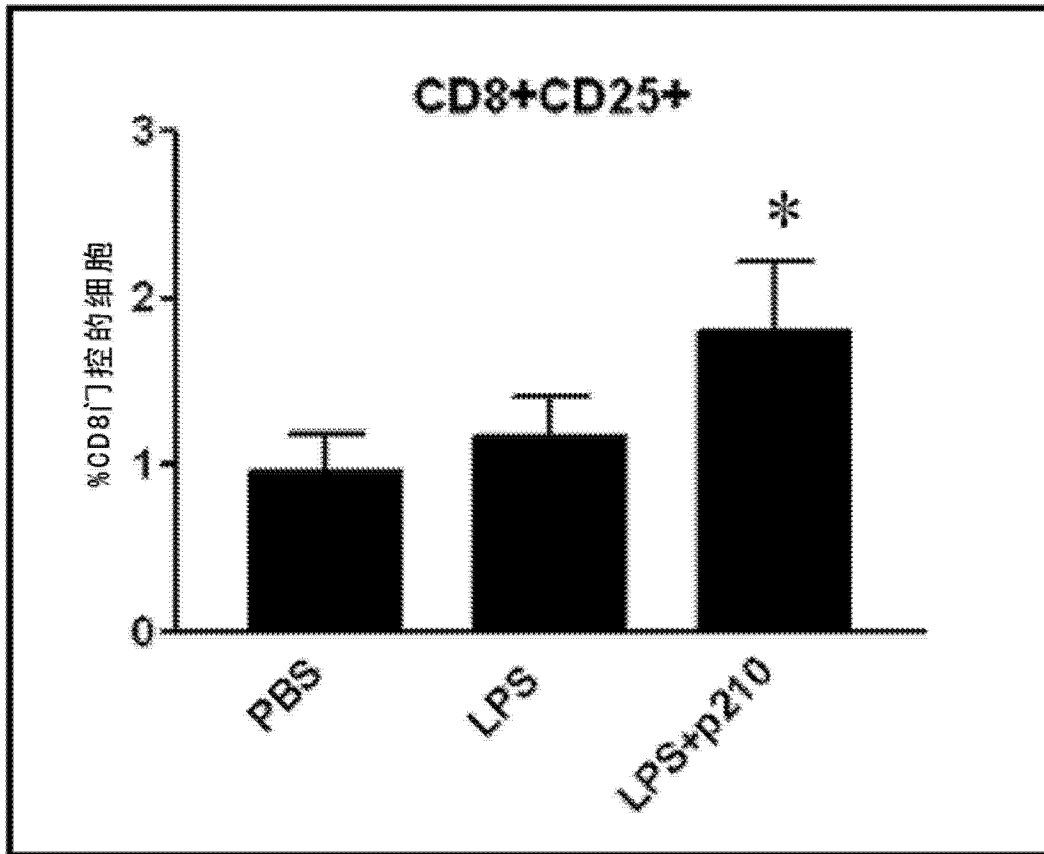


图 15

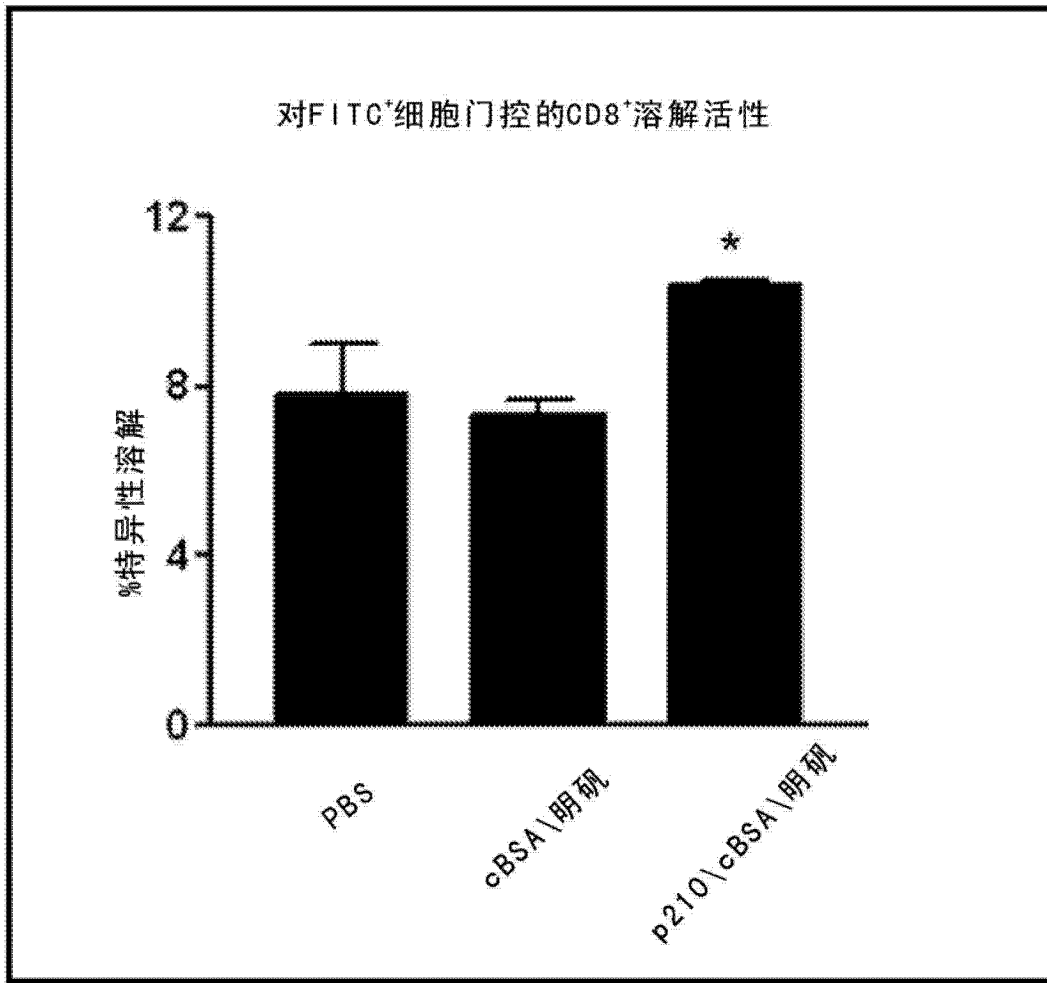


图 16