



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201920236 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21) 申請案號：107119376

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 05 日

(51) Int. Cl. : C07K14/02 (2006.01)

A61K39/29 (2006.01)

A61P31/20 (2006.01)

(30) 優先權：2017/06/05 日本

2017-111176

(71) 申請人：日商比科爾股份有限公司 (日本) BEACLE INC. (JP)

日本

(72) 發明人：鄉保正 GOH, YASUMASA (JP) ; 織田康則 ODA, YASUNORI (JP) ; 大橋千夏

OHASHI, CHINATSU (JP) ; 磯谷健太郎 ISOTANI, KENTARO (JP)

(74) 代理人：黃瑞賢

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：36 共 230 頁

(54) 名稱

用於對 HBV 產生免疫反應之類病毒粒子

(57) 摘要

本發明之目的在於提供一種對各種基因型之 HBV 可誘發免疫反應之抗原，係提供一種類病毒粒子組成物，其係由包含數種類以上之 HBs-L 抗原蛋白質之類病毒粒子或其等組合而成。

指定代表圖：

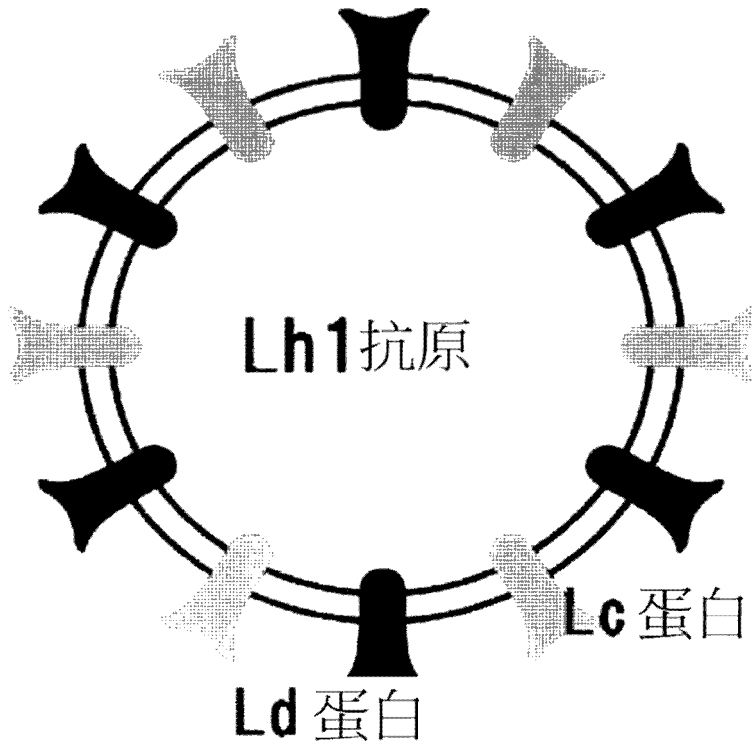


圖 22

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於對HBV產生免疫反應之類病毒粒子

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種用於對HBV產生免疫反應之類病毒粒子。此外，本發明係關於一種用於對HBV產生免疫反應之類病毒粒子組成物。此外，本發明係關於一種HBV之治療用及/或預防性疫苗，含有前述類病毒粒子及類病毒粒子組成物作為有效成分。

【先前技術】

【0002】 B型肝炎，係由B型肝炎病毒(本說明書中，將此稱為「HBV」。)引起之感染症。本疾病，被廣為認知係導致急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化及肝細胞癌等為代表之各種肝臟疾病之主要原因。HBV之感染者，目前估計已佔全世界3億人，B型肝炎係世界性的健康問題之一。

【0003】 HBV，係由其中心之DNA、及包圍其之衣殼所構成之粒子，進一步在其表面之脂質膜中，具有包含多數蛋白質之包膜構造。該包膜，係位於病毒最外部之構造，由於其被利用於HBV之免疫學檢測，因此亦稱其為表面抗原(圖1)。

【0004】 形成HBV之表面抗原之全長蛋白質稱為L蛋白質，從於粒子最外部所呈現之N末端依序有Pre-S1區域、Pre-S2區域及S區域之3個區域存在(圖1)。Pre-S1區域，係HBV感染人類肝細胞時辨識細胞，擔負感知是否

與細胞結合之腳色。人類肝細胞，具有NTCP受體作為HBV之受體(非專利文獻1)。又，在對於源自未感染HBV之人類肝細胞之細胞株中，若該NTCP受體表現高時會感染HBV(非專利文獻2)，因此近年來，藉由使用如此之細胞確認HBV之感染防禦效果，已被廣泛利用。

【0005】 從全長L蛋白質之HBs-L抗原蛋白質缺失Pre-S1區域，由Pre-S2區域及S區域所成之蛋白質稱為M蛋白質，而從HBs-L抗原蛋白質缺失Pre-S1及Pre-S2區域，只由S區域所成之蛋白質稱為S蛋白質。又，亦有HBV之表面抗原(Hepatitis B Surface Antigen, HBsAg)意指僅由S蛋白質所成之S抗原粒子之情形等，本領域中，有文字定義不清之情形。本說明書中，除非特別說明，HBV表面抗原蛋白質，僅由S蛋白質所成之抗原粒子定義為S抗原或HBs-S抗原，僅由M蛋白質所成之抗原粒子定義為M抗原或HBs-M抗原，且僅由L蛋白質所成之抗原粒子定義為L抗原或HBs-L抗原(圖1)。

【0006】 上述各種HBV之抗原蛋白質可在表現系統中製造，前述表現系統係導入編碼其之基因的酵母或動物細胞等之真核細胞作為宿主細胞，如此之基因重組之表面抗原，作為對HBV之預防性疫苗已被廣泛利用。其中，目前市場上係以使用由酵母所產生之S抗原為主流。例外地，利用含有由CHO細胞所製造之M蛋白質及L蛋白質之抗原之預防性疫苗(Genhevac B Pasteur及Sci-B-Vac)亦已被市售(非專利文獻3及4)。Genhevac B Pasteur，係將M蛋白質與S蛋白質混合之抗原為原料，作為HBV表面抗原蛋白質；Sci-B-Vac，則係由L蛋白質、M蛋白質及S蛋白質所成之抗原為原料。

【0007】 利用S抗原之預防疫苗中，存在對疫苗無應答者及防禦效果之起效緩慢之極大的課題。根據利用僅以酵母所製造之M蛋白質所成之M抗

原作為預防性疫苗的臨床結果，報告了Pre-S2區域，具有較S抗原更高之免疫原性，除了對S區域之抗體外，亦會產生對Pre-S2區域之抗體，因此具有減少無應答者或加速起效等之效果(非專利文獻5)。L抗原，除了M抗原所含有之S區域及Pre-S2區域外，進一步具有HBV感應部之Pre-S1區域。因此，由於L抗原作為預防性疫苗時，亦可進一步產生對最外部所呈現之Pre-S1區域之抗體，故相較於S抗原疫苗或M抗原疫苗，在無應答者的減少及/或起效加速之觀點上，被認為係優異之預防性疫苗。

【0008】 現有之預防性疫苗之另一大課題，係對脫逸突變體之HBV無法發揮效果之問題。脫逸突變體，係在S抗原之抗原性強之抗原決定基「a」區域發生突變之HBV，對於常用之S抗原疫苗所製作之抗體，無法得到針對該突變體的防禦效果。脫逸突變體，可預估隨著用於治療B型肝炎之抗病毒藥之普及下將會日漸增加，因此將會成為今後更大之問題。

【0009】 相對於此，M抗原疫苗，除了對S區域之抗體外，亦產生對Pre-S2區域之抗體，故相較於S抗原疫苗，對於HBV突變體可得到更強韌之防禦效果。並且，L抗原之情形，進一步產生對Pre-S1區域之抗體，故上述3個區域中發生突變之HBV之發生頻率進一步減少，並且可以認為相較於M抗原疫苗，對於HBV突變有進一步更強韌之預防性疫苗。根據上述，L抗原疫苗，相較於利用現有之S抗原或M抗原之預防性疫苗，可期待為更優異之疫苗。

【0010】 HBV之基因型，已知有A型、B型、C型、D型、E型、F型、G型、及H型。最近，更追加了I型及J型(非專利文獻6)，但A型、B型、C型及D型，係HBV的主要基因型。關於S區域及Pre-S2區域，前述之各基因型

與表現型的關係已明瞭。例如，S區域，一般係第124~147號胺基酸序列，已知係作為免疫原性高之抗原決定基「a」。Pre-S2區域，已知抗原決定基「b」係共通存在於各基因型(非專利文獻7)。因此，關於此等區域，即使基因型不同，對至少一部分基因型，仍然可認為會產生共通之抗體。

【0011】 關於Pre-S1區域，各基因型及表現型之解析仍未充分進行，HBV各基因型間之胺基酸序列的相同性低。因此，即使製造含有源自某1種類基因型之Pre-S1區域之L抗原作為有效成分的疫苗，仍未必可介由Pre-S1區域對具有其他種類基因型之HBV誘發免疫反應。何況，更不用說並不期待可用作預防性疫苗水準之感染防禦。

【0012】 抗Pre-S1抗體，習知係藉由黑猩猩之HBV感染實驗，具有HBV之感染防禦效果(非專利文獻8)。然而，非專利文獻8所利用之抗Pre-S1抗體，報告顯示對於黑猩猩，相對於表現型adw之HBV的感染防禦，表現型ayw之HBV的感染並未得到防禦。進一步，非專利文獻8，從抗Pre-S1抗體之抗原表位解析及與Pre-S1區域之胺基酸序列關係而言，論述本抗體對於HBV之基因型A、B、C、F及H會發揮效果，然而對於基因型D、E及G卻無效果。此外，亦有報告顯示對於黑猩猩有防止感染效果之其他抗Pre-S1抗體，係與當時之GenBank資料庫中12種之HBV基因序列合成之Pre-S1區域之胜肽結合，但若本抗體所結合之Pre-S1區域之抗原表位的1個胺基酸被取代時，則無法結合(非專利文獻9)。

【0013】 如上述，雖L抗原作為預防性疫苗優異，但仍必須對不同基因型作對應。又，上述含有L蛋白質之疫苗(Sci-B-Vac)，仍無法處理L蛋白質所含之Pre-S1區域的不同基因型，故無法認為其係可對多數(2種以上)

基因型之HBV發揮防止感染效果之預防性疫苗。

【0014】 B型肝炎之治療，目前已知有效方法係抗病毒劑及干擾素等的給藥。然而，抗病毒劑無法持續其效果，有對HBV之脫逸突變體增加之問題點。此外，干擾素有治療效果較弱、副作用非常多之問題點。並且，上述任一治療藥，皆幾乎無使患者完全排除HBV之效果，無法期待從HBV感染的完全治療。從而，目前仍朝向開發B型肝炎之各種治療用疫苗前進(非專利文獻10~14)。

【0015】 治療用疫苗之基本成分，係HBV之表面抗原及形成衣殼之核心抗原(C抗原)，主要係藉由因體液免疫誘發感染防禦作用及誘發細胞免疫作用，從而目標係從感染細胞排除HBV者。又，在將S抗原與C抗原之混合物給藥之臨床試驗中，有報告顯示其安全性沒有問題，可提升包含細胞免疫之免疫反應(非專利文獻13)。進一步，在使用相同2種抗原之混合物之比較臨床試驗中，S抗原與C抗原之混合物，係表現出較聚乙二醇化干擾素更有效(非專利文獻10)。此外，非專利文獻14，亦報告NK細胞參與了HBV的排除。

【0016】 如上述，針對慢性B型肝炎之治療用疫苗的開發已在各種手段下進行。治療疫苗之作用機制之一，係藉由抗體防止HBV的感染，故治療用疫苗亦需要上述之預防性疫苗所追求之特徵。亦即，治療用疫苗，相較於S抗原，使用包含Pre-S1區域之L抗原為佳。實際上，更有效之預防性疫苗，目前已揭露利用包含Pre-S1區域之表面抗原之手段(專利文獻1、非專利文獻15)。然而，此手段亦無法對上述各種基因型之HBV作對應，無法說係可提供適宜的治療用疫苗。

【先前技術文獻】**【專利文獻】****【0017】****【專利文獻1】** 日本特表2010-516807**【非專利文獻】****【0018】****【非專利文獻 1】** Yan et al.(2012) *elife*, 2012 Nov 13;1:e00049**【非專利文獻 2】** Iwamoto et al. (2014) *BBRC*, 443, 808-813**【非專利文獻 3】** Shouval D et al.(2015) *Med Microbiol Immunol*,
204:57-68**【非專利文獻 4】** Soulie JC et al. (1991) *Vaccine*, 9: 545-548**【非專利文獻 5】** Suzuki H et al.(1994) *Vaccine*,12,1090-1096**【非專利文獻 6】** Sunbul M (2014) *World J Gastroenterol* 20 (18),
5427-5434**【非專利文獻 7】** Usuda S et al. (1999) *J Virol Methods*. 80(1),97-112**【非專利文獻 8】** Zhang P et al. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103,
9214-9219**【非專利文獻 9】** Hong HJ et al.(2004) *Virology* 318, 134-141**【非專利文獻 10】** Akbar SM et al.(2016) *Ann Transl Med* , 4(18), 335**【非專利文獻 11】** Li J et al.(2015) *Vaccine* 33, 4247-4254**【非專利文獻 12】** Kosinska AD et al (2015). *Med Microbiol Immunol*,
204, 103-104

【非專利文獻 13】 Al-Mahtab M et al.(2013) Hepatol Int, 7, 981-989

【非專利文獻 14】 Tong S et al.(2017) Sci. Rep. 7: 314

【非專利文獻 15】 Yum JS et al. (2012) Clin. Vaccine Immunol. 19,

120-127

【非專利文獻 16】 Diminsky et al. (2000) Vaccine 18, 3-17

【發明內容】

【發明所欲解決之技術問題】

【0019】 鑑於如此之傳統技術，本發明之課題係提供一種抗原，其可對各種（數種類以上）基因型之HBV誘發免疫反應。進一步，本發明之課題係亦提供一種疫苗，其可預防或治療因各種（數種類以上）基因型之HBV的感染而發症之B型肝炎。

【0020】 本發明者們重複深入研究之結果，發現藉由使用含有源自特定基因型之HBs-L抗原蛋白質之類病毒粒子，可對各種（數種類以上）基因型HBV產生免疫反應。此外，發現藉由使用將含有源自特定基因型之HBs-L抗原蛋白質之類病毒粒子組合而成之類病毒粒子組成物，亦可對各種（數種類以上）基因型之HBV產生免疫反應。並且，可明顯得知，上述類病毒粒子及類病毒粒子組成物，係具有對各種（數種類以上）基因型之HBV有中和活性。本發明，係基於此等知識而完成者，係廣泛包含下述所示之態樣之發明者。

【技術手段】

【0021】 項1 一種類病毒粒子，係含有單一種類HBs-L抗原蛋白質之類病毒粒子，其特徵係前述HBs-L抗原蛋白質之基因型係A、B、D、E、F、G、H、或此等各基因型之突變體中任一者，用於對數種類之基因型之HBV產生免疫反應。

【0022】 項2 一種類病毒粒子，係含有2種類以上HBs-L抗原蛋白質之類病毒粒子，其特徵係前述HBs-L抗原蛋白質之基因型係選自A、B、C、D、E、F、G、H及此等各基因型之突變體所成之群，用於對數種類之基因型之HBV產生免疫反應。

【0023】 項3 如項1或2所記載之類病毒粒子，其中，免疫反應係體液免疫或細胞免疫。

【0024】 項4 一種類病毒粒子組成物，其特徵係其之HBs-L抗原蛋白質，係包含：僅含有基因型C之HBs-L抗原蛋白質或其突變體之類病毒粒子、及項1所記載之類病毒粒子。

【0025】 項5 一種類病毒粒子組成物，其特徵係至少含有2種類以上之項1~3所記載之類病毒粒子。

【0026】 項6 一種類病毒粒子組成物，其特徵係其之HBs-L抗原蛋白質，係包含：僅含有基因型C之HBs-L抗原蛋白質或其突變體之類病毒粒子、及項5所記載之類病毒粒子組成物。

【0027】 項7 如項1~6中任一項所記載之類病毒粒子或類病毒粒子組成物，其中，基因型A之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列為序列編號1~9中任一者所示之序列；基因型B之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列為序列編號10~18中任一者所示之序列；基因型C之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列

為序列編號19～28中任一者所示之序列；基因型D之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列為序列編號29～38中任一者所示之序列；基因型E之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列為序列編號39～42中任一者所示之序列；基因型F之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列為序列編號43～47中任一者所示之序列；基因型G之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列為序列編號48～53中任一者所示之序列；基因型H之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列為序列編號54～57中任一者所示之序列。

【0028】 項8 一種類病毒粒子組成物，其特徵係含有：項1～7中任一項所記載之類病毒粒子或類病毒粒子組成物、及含有HBV核心抗原之類病毒粒子。

【0029】 項9 一種B型肝炎之治療用及/或預防性疫苗，其特徵係包含項1～8中任一項所記載之類病毒粒子或類病毒粒子組成物。

【發明之功效】

【0030】 本發明之類病毒粒子或類病毒粒子組成物，可對數種類的基因型之HBV誘發免疫反應。本發明之類病毒粒子或類病毒粒子組成物，可用作預防感染B型肝炎的疫苗或治療其的疫苗。

【圖式簡單說明】

【0031】

【圖 1】 表示 HBV 構造與 L 型之 HBV 表面抗原之模式圖。

【圖 2】 表示實施例 1 所建構之 pET32a-3C-Pre-S1-A、

pET32a-3C-Pre-S1-B、pET32a-3C-Pre-S1-C 及 pET32a-3C-Pre-S1-D。圖中之 Pre-S1，係代表 Pre-S1 region；Trx，係代表 Thioredoxin；lacI，係代表 Lac repressor gene；ori，係代表 E coli replication origin；且 Amp R，係代表 Ampicilline resistant gene。

【圖 3】表示以實施例 1 所製作之各基因型之 Pre-S1-Trx 及 Pre-S1 胜肽的解析結果。

【圖 4】表示實施例 2 所建構之 pGLD-MC。圖中之 GLDp，係代表 GLD Promoter；MC，係代表 M antigen gene (Genotype C)；PGKt，係代表 PGK terminator；且 Leu2，係代表 Lue2 gene；而 ori 及 Amp R，個別與上述相同。

【圖 5】表示以實施例 2 所製作之 Lc 抗原及 Mc 抗原之解析結果。

【圖 6】表示以實施例 2 所製作之 Lc 抗原及 Sci-B-Vac 抗原之解析結果。

【圖 7】表示實施例 3 所建構之 pGLD-His4。圖中之 Sac I，係代表 Sac I site；His4，係代表 His4 gene；Leu2，係代表 Lue2 gene；且 2micron，係代表 yeast 2micron sequence；而 GLDp、PGKt、ori 及 Amp R，個別與上述相同。

【圖 8】表示實施例 4 所建構之 pGLD-His4-LA、pGLD-His4-LB 及 pGLD-His4-LD。圖中之 LA、LB 及 LD，個別係代表 L antigen gene (Genotype A、B 及 D)；而 GLDp、PGKt、ori、Amp R、Leu2 及 2micron，個別與上述相同。

【圖 9】表示以實施例 4 所製作之 La、Lb 及 Ld 抗原之解析結果。

【圖 10】表示實施例 5 所建構之 pRS-Ura3-LC3。圖中之 pr，係代表 promoter；LC，係代表 L antigen gene (Genotype C)；Term，係代表 Terminator；且 URA3，係代表 Ura3 gene；而 ori 及 Amp R，個別與上述相同。

【圖 11】表示實施例 5 所建構之 pRS-Leu2-LC2。圖中之 pr、LC、Term、ori、Amp R 及 Lue2，個別與上述相同。

【圖 12】表示以實施例 6 所製作之 Lc 抗原之解析結果。

【圖 13】表示實施例 7 之實驗結果。圖中之各圖表之縱軸，係表示對 L 抗原、M 抗原及 S 抗原之各抗體（抗 S 抗體、抗 Pre-S2 抗體及抗 Pre-S1 抗體）之產生量。

【圖 14】表示實施例 8 之實驗結果。圖中之各圖表之 A、B、C 及 D，個別表示免疫之基因型 A、B、C 及 D 之 Pre-S1 胜肽免疫所得之抗血清之結果。圖中之各圖表之橫軸，係表示所使用之各抗血清之稀釋比例。

【圖 15】表示實施例 9 之實驗結果。圖中之各圖表之橫軸，係表示免疫之各種基因型之 L 抗原（從左依序為 La 抗原、Lb 抗原、Lc 抗原及 Ld 抗原），各圖表之縱軸，係表示抗 S 抗體、抗 Pre-S2 抗體及抗 Pre-S1 抗體之產生量。

【圖 16】表示實施例 9 之實驗結果。圖中之各圖表之縱軸，係表示各抗血清與各 Pre-S1 之結合程度（相對值），圖中之各圖表之橫軸，與圖 14 相同。

【圖 17】表示實施例 9 之實驗結果。圖中之各圖表之縱軸及橫軸，與圖 16 相同。

【圖 18】表示實施例 10 之實驗結果。圖中之各圖表之縱軸及橫軸，與

圖 16 相同。

【圖 19】表示實施例 11(2)所建構之 pRS-His4-LD2。圖中之 pr、LD、Term、ori、Amp R 及 His4，個別與上述相同。

【圖 20】表示實施例 11(3)所建構之 pRS-Ura3-LD2。圖中之 pr、LD、Term、ori、Amp R 及 Ura3，個別與上述相同。

【圖 21】表示實施例 12 所製作之 Lh1 抗原之解析結果。

【圖 22】表示實施例 12 所製作之 Lh1 抗原之模式圖。

【圖 23】表示實施例 13 所建構之 pGLD-His4-LD2。圖中之 LD2，係表示 LD2 antigen gene (Genotype D PreS-1+Genotype C PreS-2 and S)；而 GLDp、PGKt、His4、ori、Amp R、Leu2 及 2micron，個別與上述相同。

【圖 24】表示實施例 13 所製作之 Ld2 抗原及 Lh1b 抗原之解析結果。

【圖 25】表示實施例 14 所建構之 pRS-Leu2-LA2。圖中之 pr、LA、Term、ori、Amp R 及 Lue2，個別與上述相同。

【圖 26】表示實施例 14 所製作之 Lh2 抗原之解析結果。

【圖 27】表示實施例 15 所建構之 pRS-Leu2-LB2。圖中之 pr、LB、Term、ori、Amp R 及 Lue2，個別與上述相同。

【圖 28】表示實施例 15 所製作之 Lh3 抗原之解析結果。

【圖 29】表示實施例 16 所製作之 Lh4 抗原之解析結果。

【圖 30】表示實施例 17 之實驗結果。圖中之 Lh，係表示 Lh1 抗原誘發之免疫。

【圖 31】表示實施例 17 之實驗結果。圖中之圖表之縱軸及橫軸，與圖 14 相同。

【圖 32】表示實施例 18 之實驗結果。圖中之圖表之左側之縱軸，係表示抗 S 抗體及抗 Pre-S2 抗體之產生量，右側之縱軸係表示 Pre-S1 之產生量。圖中之圖表之橫軸，係表示由 Lh1 抗原誘發之免疫後之日數。插入圖為 3 種之抗體以相同縱軸比例表示之圖。

【圖 33】表示實施例 19 之實驗結果。左圖係表示抗 S 抗體，且右圖係表示抗 Lh1 抗體與各種抗原之結合。

【圖 34】表示實施例 22 所構築之 pET19b-HBcAg。圖中之 HBcAg 係表示 C antigen gene；而 lacI、ori 及 Amp R，個別與上述相同。

【圖 35】表示實施例 22 所製作之 C 抗原之解析結果。

【圖 36】表示實施例 23 之實驗結果。圖中之各圖表之橫軸之 vehicle，係負控制組，Lh 10 係 Lh1 抗原，C 10 係 C 抗原，Lh+C 10 係 Lh1 及 C 抗原，且 ConA 10 係意指刀豆蛋白 A 對於脾臟細胞產生之刺激。

【實施方式】

【0032】 本說明書中所使用「包含」之含意，係包含「本質上所成」之意義及「所成」之意義。

【0033】 類病毒粒子

本發明之類病毒粒子，可用於對數種類基因型之 HBV 誘發免疫反應。HBV 之基因型，係伴隨 HBV 之突變體而區別之群，與 HBV 基因序列的差異超過 8% 時定義為不同基因型。今後，會有基因型之分類進一步增加之情形，只要係確認之 HBV 基因型即可，並無特別限定。如此被區別之各基因型之 HBV 所具有之胺基酸序列間之同一性，係約 92% 以上。具體之 HBV 基因型，

可列舉例如：A、B、C、D、E、F、G、H、I及J。本說明書中「基因型A之HBs-L抗原蛋白質」之記載，係意指「源自基因型A之HBV之HBs-L抗原蛋白質」。其他基因型B～J之HBs-L抗原蛋白質之記載亦相同。

【0034】 本發明之類病毒粒子所誘發之免疫反應，只要係將其對生物體內給藥時所誘發之免疫反應即可，並無特別限定。可列舉例如，體液免疫反應或細胞免疫反應等。

【0035】 本發明之類病毒粒子，係含有HBs-L抗原蛋白質。本發明之類病毒粒子所含有之HBs-L抗原蛋白質之種類，根據其為單一或複數，而可區別為2種態樣。

【0036】 第一態樣之類病毒粒子，係含有單一種類之HBs-L抗原蛋白質之類病毒粒子。如此之第一態樣之類病毒粒子所含有之HBs-L抗原蛋白質，除了後述之突變體外，係單一種類之HBs-L抗原蛋白質。第一態樣之類病毒粒子，可對於數種類基因型之HBV誘發免疫反應。可使第一態樣之類病毒粒子產生免疫反應之HBV基因型之種類，越多越佳，並無特別限定。作為一例，二種類以上之基因型為佳，三種類以上或四種類以上更佳。

【0037】 第二態樣之類病毒粒子，係含有2種類以上基因型之HBs-L抗原蛋白質之類病毒粒子。第二態樣之類病毒粒子，亦可對於數種類基因型之HBV誘發免疫反應。可使第二態樣之類病毒粒子產生免疫反應之HBV基因型之種數，越多越佳，並無特別限定。例如，第二態樣之類病毒粒子所含有之HBs-L抗原蛋白質之基因型為2種類時，使該類病毒粒子產生免疫反應之HBV基因型係3種類以上，較佳係4種類以上。藉此，第二類病毒粒子，對其所含有之HBs-L抗原蛋白質之基因種數以上之基因型之HBV，可產

生免疫反應。

【0038】 如後述之實施例所說明，含有基因型C之HBs-L抗原及基因型D之HBs-L抗原之第二態樣之類病毒粒子，不僅可對基因型C或D，亦可對其他基因型A或B之HBV誘發免疫反應。以下，詳述上述2種態樣之類病毒粒子。

【0039】 (1)第一態樣之類病毒粒子

第一態樣之類病毒粒子，其所含有之HBs-L抗原蛋白質係單一種類基因型之類病毒粒子。第一態樣之類病毒粒子所含有之HBs-L抗原蛋白質之個數，係1個或2個以上。第一態樣之類病毒粒子，係具有1個或2個以上跨膜結構域之蛋白質之HBs-L抗原蛋白質及脂質雙層膜作為主成分之粒子，並且係粒子內部不具有掌握基因情報之DNA或RNA等核酸之粒子。

【0040】 本發明之第一態樣之類病毒粒子所含有之HBs-L抗原蛋白質之基因型，係A、B、D、E、F、G、H、及J中任一種類。此外，此等之基因型之突變體，亦包含在第一態樣之類病毒粒子所含有之HBs-L抗原蛋白質中。又，本說明書中定義之突變體，並未限定在突然突變之突變體，亦包含人工導入突變所得之突變體。

【0041】 具體之各基因型之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列，並無特別限定。可列舉例如：基因型A係序列編號1～9中任一者所示之胺基酸序列；基因型B係序列編號10～18中任一者所示之胺基酸序列；基因型D係序列編號29～38中任一者所示之胺基酸序列；基因型E係序列編號39～42中任一者所示之胺基酸序列；基因型F係序列編號43～47中任一者所示之胺基酸序列；基因型G係序列編號48～53中任一者所示之胺基酸序列；及基因型H

係序列編號54~57中任一者所示之胺基酸序列。

【0042】 特定上述之各基因型之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列，只要在不顯著損害本發明之效果的範圍內，亦可係特定各基因型之HBs-L抗原蛋白質之序列編號1~57所示之胺基酸序列之突變體。如此之突變，並無特別限定，可列舉例如：取代、插入或缺失等之突變。

【0043】 對於上述之各基因型之胺基酸序列之突變程度，並無特別限定。可列舉例如：對於序列編號1~9中任一者所示之胺基酸序列（基因型A）導入約33個胺基酸之突變；對於序列編號10~18中任一者所示之胺基酸序列（基因型B）導入約26個胺基酸之突變；對於序列編號29~38中任一者所示之胺基酸序列（基因型D）導入約38個胺基酸之突變；對於序列編號39~42中任一者所示之胺基酸序列（基因型E）導入約21個胺基酸之突變；對於序列編號43~47中任一者所示之胺基酸序列（基因型F）導入約16個胺基酸之突變；對於序列編號48~53中任一者所示之胺基酸序列（基因型G）導入約9個胺基酸之突變；及對於序列編號54~57中任一者所示之胺基酸序列（基因型H）導入約27個胺基酸之突變。

【0044】 對於本發明中所定義之各基因型之胺基酸序列導入突變之程度，係藉由基因解析軟體將由NCBI (National Center for Biotechnology Information)等之資料庫取得之各胺基酸序列進行解析而決定。基因型A~D係使用各20個、E係10個、F係8個，且G及H係各7個相異之胺基酸序列而解析。

【0045】 上述突變體之具體例，只要序列編號1~57中胺基酸數係400時，則可列舉如：從其N末端至11胺基酸之區域及/或第163號~第168號之6

胺基酸的區域缺失之突變體。此外，序列編號1～57中，胺基酸數非400時，可列舉如：相當於此等區域之胺基酸序列缺失之突變體。

【0046】 人工導入突變之突變體，可列舉例如，以個別源自不同基因型之區域，取代或缺失HBs-L抗原蛋白質所具有之3個區域，即Pre-S1區域、Pre-S2區域及S區域之突變體。具體而言，可列舉如：將某基因型之Pre-S1區域取代成與源自其他基因型之Pre-S1區域；將某基因型之Pre-S1區域及Pre-S2區域取代成源自其他基因型之Pre-S1區域及Pre-S2區域；進一步，將某基因型之Pre-S2區域取代成源自其他基因型之Pre-S2之突變體。此外，亦可將Pre-S2區域取代成源自其他基因型之Pre-S1區域，進一步，亦可列舉如，Pre-S2區域缺失之突變體。又，此等人工取代之情形，可對於上述各基因型之胺基酸序列進行超過突變導入數之突變導入。

【0047】 (2)第二態樣之類病毒粒子

第二態樣之類病毒粒子，係含有2種以上基因型之HBs-L抗原蛋白質之類病毒粒子。第二態樣之類病毒粒子所含有之HBs-L抗原蛋白質之個數，係1個或2個以上。第二態樣之病毒粒子，亦係具有1個或2個以上跨膜結構域之蛋白質之HBs-L抗原蛋白質及脂質雙層膜作為主成分之粒子，並且其係粒子內部不具有掌握基因情報之DNA或RNA等核酸之粒子。

【0048】 第二態樣之類病毒粒子所含有之HBs-L抗原蛋白質之基因型，係選自A、B、C、D、E、F、G、H、I及J所成群中2種以上。此外，此等基因型之突變體，亦包含在第二態樣之類病毒粒子所含有之HBs-L抗原蛋白質。具體之各基因型之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列及其等之突變體，並無特別限定。例如，如上述，可與第一態樣之類病毒粒子相同。又，基

因型C之HBs-L抗原蛋白質，可列舉如序列編號19~28中任一者所示之胺基酸序列。此外，可對於序列編號19~28中任一者所示之胺基酸序列導入約28個胺基酸之突變。

【0049】 第二態樣之類病毒粒子所含有之2種以上基因型之HBs-L抗原蛋白質之較佳態樣，可根據各基因型之HBV之Pre-S1區域所對應之各種推定抗原表位中胺基酸序列的同一性而決定。Pre-S1區域，係HBV之基因型間胺基酸序列同一性低之區域，因此發現此區域之推定抗原表位之胺基酸序列幾乎相同之組合，係決定可用於對數種類基因型之HBV誘發免疫反應之類病毒粒子之較佳態樣的重要情報。

【0050】 下述表1，係表示各基因型A、B、C、D、E及F之代表性胺基酸序列中，假設通過基因型中相異胺基酸序列區域(單字母表示)為推定抗原表位之結果。表中粗體字所表示之胺基酸，係表示二種類以上基因型之推定抗原表位中2個以上連續共通之胺基酸殘基。

【0051】 【表1】

		推定抗原表位					
		a	b	c	d	e	f
HBV 基因型	A	kgmgtnlsvp	afgansnn	hwpqanq	fgpgftpp	gilatvpam	qsgrqptpis
	B	kgmgtnlsvp	afkansen afkansdn	nwpdahk	fgpgftpp	giltsvpaa	qsgrqptpis
	C	qgmgtnlsvp	afgansnn	hwpeanq	fgpgftpp	giltvpaa	qsgrqptpis
	D	--mgqtnlsts-	afrantan	swpdank	fglgftpp	gilqtlpan giletlan gilqtvpan gihtvpan giiqtlpan	qsgrqptpls qtgrqptpls
	E	lewgknistt	afrantrn	hwteank	fgpgftpp	gmiktlpad	qsgrqptpit
	F	rgmqnlsvp	lfransss	swpmank twpmank	ygpgftpp	gvltvlpad	rsgrkptpvs lsgrkptqvs

【0052】 例如，可得知基因型A、B及C之推定抗原表位之胺基酸序列有許多相互共通之部分。此外，可得知基因型D之推定抗原表位中胺基酸序列，與基因型A、B及C極為不同，有許多與基因型E及F之胺基酸的共通部分。因此，第二態樣之類病毒粒子中，HBs-L抗原蛋白質，係基因型A、基因型B及基因型C之HBs-L抗原蛋白質中任一者，且其他之HBs-L抗原蛋白質，可推定係含有基因型D及/或E之HBs-L抗原蛋白質為佳。

【0053】 根據本發明之類病毒粒子，係含有單一種類之HBs-L抗原蛋白質之類病毒粒子，且前述HBs-L抗原蛋白質係由序列編號19~28中任一者所示之胺基酸序列所成之HBs-L抗原蛋白質或由其突變體之胺基酸序列所成HBs-L抗原蛋白質之類病毒粒子，係明確地排除在外。在此，序列編號19~28中任一者所示之胺基酸序列之突變體，係對於序列編號19~28中任一者所示之胺基酸序列導入約28個胺基酸之突變所成之胺基酸序列。

【0054】 上述之本發明之類病毒粒子，除了上述HBs-L抗原蛋白質外，只要在不明顯損害本發明效果之範圍內，可含有其他成分。如此之其他成分，並無特別限定。具體而言，可列舉如，源自HBV之HBs-L抗原蛋白質以外的其他抗原蛋白質。其他抗原蛋白質，並無特別限定。可列舉例如：源自HBV之S抗原蛋白質、M抗原蛋白質或核心抗原蛋白質等。其中，係S抗原蛋白質或核心抗原蛋白質或此等之突變體為佳。由於已知核心抗原具有誘發免疫反應之複數抗原表位，故其等之突變體，可列舉如含有一個以上之上述抗原表位。源自此等之HBV之HBs-L抗原蛋白質以外之其他抗原蛋白質之基因型，並無特別限定。例如，可係與上述之本發明之類病毒粒子所含有之HBs-L抗原蛋白質相同，源自基因型A、B、C、D、E、F、G、H、

I及J者。在此，上述之本發明之類病毒粒子所含有之HBs-L抗原蛋白質之基因型，可與此所含有之HBs-L抗原蛋白質以外之抗原蛋白質之基因型相同，亦可為相異。

【0055】 上述之本發明之類病毒粒子之製造方法並無特別限定。具體而言，使用含有編碼類病毒粒子所含有之HBs-L抗原蛋白質之鹼基序列之核酸轉化宿主細胞，藉由以適當的培養基將該轉化體進行育種之生物工程學之手段，可容易地得到。前述宿主細胞，並無特別限定。例如，可列舉真核細胞，其中以酵母細胞或CHO細胞為佳。特別係，酵母細胞更佳。又，含有編碼上述HBs-L抗原蛋白質之鹼基序列之核酸亦可在質體之狀態用以轉化宿主細胞，亦可將上述之核酸在直鏈之狀態整合至宿主細胞之基因體DNA內。

【0056】 類病毒粒子組成物

本發明，係含有可用於對上述二種類以上基因型之HBV誘發免疫反應之類病毒粒子之組合，類病毒粒子組成物亦包含在內。如此之類病毒粒子組成物，亦可用於對數種類之基因型之HBV誘發免疫反應。如此之類病毒粒子組成物，可列舉如下述所示之4種態樣。

【0057】 (1)第一態樣之類病毒粒子組成物

本發明之第一態樣之類病毒粒子組成物，係含有：第一態樣之類病毒粒子中任1種及僅含有HBs-L抗原蛋白質之基因型C之HBs-L抗原蛋白質或其突變體之類病毒粒子（本說明書中，有將此稱為「C粒子」之情形）。

【0058】 第一態樣之類病毒粒子組成物之具體例，可列舉例如，一種類病毒粒子組成物，其係含有：僅由HBs-L抗原蛋白質之基因型D之HBs-L

抗原蛋白質所成之第一態樣之類病毒粒子及C粒子。如本發明之第二態樣之類病毒粒子之說明，基因型C之HBs-L抗原蛋白質或其突變體與基因型D之HBs-L抗原蛋白質組合使用為佳。

【0059】 C粒子所含有之基因型C之HBs-L抗原蛋白質之具體的胺基酸序列，並無特別限定。可列舉例如，序列編號19~28中任一者所示之胺基酸序列。上述基因型C之HBs-L抗原蛋白質之突變體，並無特別限定。具體而言，可係基因型C之HBs-L抗原蛋白質之序列編號19~28中任一者所示之胺基酸序列之突變體。如此之突變導入，並無特別限定。可列舉例如，取代、插入或缺失等突變。對於基因型C之HBs-L抗原蛋白質之突變之程度，只要在不明顯損害本發明之效果之範圍內，並無特別限定。具體而言，對於序列編號19~28中任一者所示之胺基酸序列，可舉例導入約28個胺基酸之突變。

【0060】 第一態樣之類病毒粒子組成物中C粒子之含有比例，並無特別限定。通常，只要在不明顯損害本發明之效果之範圍內，進行適宜決定即可。

【0061】 (2)第二態樣之類病毒粒子組成物

本發明之第二態樣之類病毒粒子組成物，係含有第一態樣之類病毒粒子之複數混合物。第二態樣之類病毒粒子組成物所含有之第一態樣之各類病毒粒子所具有之HBs-L抗原蛋白質之基因型，可係相異之種類。

【0062】 可列舉例如，一類病毒粒子組成物，係含有：僅含有基因型A之HBs-L抗原蛋白質作為HBs-L抗原蛋白質之類病毒粒子；及僅含有基因型B之HBs-L抗原蛋白質作為HBs-L抗原蛋白質之類病毒粒子之混合物。

【0063】 第二態樣之類病毒粒子組成物所含有之HBs-L抗原蛋白質之基因型之種數，並無特別限定。可列舉例如，2種類、3種類、4種類、5種類、6種類、7種類、8種類、9種類或10種類。第二態樣之類病毒粒子組成物中，第一態樣之類病毒粒子之含有比例，並無特別限定。通常，只要在不明顯損害本發明之效果之範圍內，進行適宜決定即可。

【0064】 第二態樣之類病毒粒子組成物，可含有C粒子。如此之第二態樣之類病毒粒子組成物中C粒子之含有比例，並無特別限定。通常，只要在不明顯損害本發明之效果之範圍內，進行適宜決定即可。C粒子所含有之基因型C之HBs-L抗原蛋白質之具體胺基酸序列及其突變體，可與第一態樣之類病毒粒子組成物相同。

【0065】 (3)第三態樣之類病毒粒子組成物

本發明之第三態樣之類病毒粒子組成物，係含有第二態樣之類病毒粒子之複數混合物。第二態樣之類病毒粒子組成物所含有之各類病毒粒子所具有之HBs-L抗原蛋白質之基因型，亦可係相異種類之基因型。

【0066】 可列舉例如，一種類病毒粒子組成物，係含有：僅由基因型A之HBs-L抗原蛋白質及基因型B之HBs-L抗原蛋白質作為HBs-L抗原蛋白質所成之類病毒粒子；及僅由基因型C之HBs-L抗原蛋白質及基因型D之HBs-L抗原蛋白質作為HBs-L抗原蛋白質所成之類病毒粒子。

【0067】 第三態樣之類病毒粒子組成物所含有之HBs-L抗原蛋白質之基因型之種數，並無特別限定。可列舉例如，2種類、3種類、4種類、5種類、6種類、7種類、8種類、9種類或10種類。第三態樣之類病毒粒子組成物中各種第二態樣之類病毒粒子之含有比例，並無特別限定。通常，只

要在不明顯損害本發明之效果之範圍內，進行適宜決定即可。

【0068】 第三態樣之類病毒粒子組成物，可含有C粒子。如此之第三態樣之類病毒粒子組成物中C粒子之含有比例，與第二態樣之類病毒粒子組成物相同。C粒子所含有之基因型C之HBs-L抗原蛋白質之具體胺基酸序列或其突變體，可與第一態樣之類病毒粒子組成物相同。

【0069】 (4)第四態樣之類病毒粒子組成物

本發明之類病毒粒子組成物之第四態樣，係含有第一態樣之類病毒粒子及上述第二態樣之類病毒粒子。第四態樣之類病毒粒子組成物所含有之各類病毒粒子所具有之HBs-L抗原蛋白質之基因型，亦可包含相同基因型者。

【0070】 可列舉例如，一種類病毒粒子組成物，係含有：僅由基因型A之HBs-L抗原蛋白質作為HBs-L抗原蛋白質所成之第一態樣之類病毒粒子；及僅由基因型A之HBs-L抗原蛋白質及基因型C之HBs-L抗原蛋白質作為HBs-L抗原蛋白質所成之第二態樣之類病毒粒子。

【0071】 第四態樣之類病毒粒子組成物所含有之HBs-L抗原蛋白質之基因型之種數，並無特別限定。可列舉例如，2種類、3種類、4種類、5種類、6種類、7種類、8種類、9種類或10種類。第四態樣之類病毒粒子組成物中，第一態樣之類病毒粒子及第二態樣之類病毒粒子之含有比例，並無特別限定。通常，只要在不明顯損害本發明之效果之範圍內，進行適宜決定即可。

【0072】 第四態樣之類病毒粒子組成物，可含有C粒子。如此之第四態樣之類病毒粒子組成物中C粒子之含有比例，與第二態樣之類病毒粒子組

成物相同。C粒子所含有之基因型C之HBs-L抗原蛋白質之具體胺基酸序列或其突變體，可與第一態樣之類病毒粒子組成物相同。

【0073】 上述之本發明之類病毒粒子或類病毒粒子組成物，亦可含有類病毒粒子，該類病毒粒子含有HBV之核心抗原及其突變體。含有HBV之核心抗原之類病毒粒子，已知可易於對HBV誘發細胞免疫，故藉由含有其所得之類病毒粒子組成物可對數種類基因型之HBV誘發免疫反應，特別備受期待。藉此，對於本發明之類病毒粒子或類病毒粒子組成物，含有HBV之核心抗原的類病毒粒子之混合量，並無特別限定。通常，只要可用於對數種類以上之基因型之HBV誘發免疫反應之範圍內，進行適宜決定即可。

【0074】 本發明之類病毒粒子或類病毒粒子組成物，可期待用於對數種類基因型之HBV誘發免疫反應，故可將此等作為HBV疫苗（預防用及/或治療用）。

【0075】 HBV之預防用及/或治療用疫苗

本發明之HBV之預防用及/或治療用疫苗，係含有上述類病毒粒子或類病毒粒子組成物。本發明之HBV之預防用及/或治療用疫苗所含有之類病毒粒子或類病毒粒子組成物之量，並無特別限定。例如，每一HBV之預防用及/或治療用疫苗，通常可約0.0001~100質量%。

【0076】 本發明之HBV之預防用及/或治療用疫苗，可配合在製造藥學領域的組成物時所使用之藥學上可容許之習知之載體或添加物。如此之載體或添加物，並無特別限定。可列舉例如：任意之載體、稀釋劑、賦形劑、懸濁劑、潤滑劑、免疫佐劑、媒介、制放系統、乳化劑、錠劑分解物質、吸收劑、保存劑、界面活性劑、著色劑、香料或甘味料等。特別係，

配合免疫佐劑為佳。

【0077】 本發明之HBV之預防用及/或治療用疫苗，可適宜地組合上述之載體或配合物，作成各種劑形。具體而言，可列舉如：輸液劑、植入注射劑、微針或持續性注射劑等之注射劑；腹膜透析用劑或血液透析用劑等之透析用劑；口腔崩散錠、咀嚼錠、發泡錠、分散錠或溶解錠等之錠劑；硬膠囊錠或軟膠囊錠等之膠囊劑；含有發泡顆粒劑、緩釋性顆粒劑或腸溶性顆粒劑等之顆粒劑；散劑、酏劑、懸濁劑、乳劑或檸檬水劑等之口服液劑；糖漿劑、口服果凍劑、片劑、舌下錠、口頰錠、附著錠或樹膠劑等之口腔用錠劑；口腔用噴霧劑、口腔用半固形劑、含漱劑、吸入粉末劑、吸入液劑或吸入氣霧劑等之吸入劑；眼軟膏劑等之點眼劑；點耳劑；點鼻粉末劑、鼻腔噴霧或點鼻液劑等之點鼻劑；栓劑、直腸用半固形劑、灌腸劑、膾錠、陰道用栓劑、或外用散劑等之外用固形劑；擦劑或乳液劑等之外用液劑；外用氣霧劑或泵噴霧劑等之噴霧劑；軟膏劑、乳膏劑、凝膠劑、貼布劑或糊劑等之貼劑等。此等之劑形，可根據第16修正日本藥典等之習知文獻而製造。

【0078】 本發明之HBV之預防用及/或治療用疫苗之給藥對象，可列舉如：罹患此等疾病之患者、有罹患可能性之人類或判斷為須預防之人類等。

【0079】 本發明之HBV之預防用及/或治療用疫苗之給藥方法，並無特別限定。例如，適宜地注意上述給藥對象或劑形等，可採用習知的給藥方法。具體而言，可列舉如：口服給藥、肌肉內給藥、靜脈內給藥、動脈內給藥、蛛網膜下腔內給藥、皮內給藥、腹腔內給藥、鼻腔內給藥、肺內

給藥、眼內給藥、腔內給藥、頸部內給藥、直腸內給藥或皮下給藥等。

【0080】 本發明之HBV之預防用及/或治療用疫苗之給藥量，並無特別限定。例如，給藥對象為人類時，通常係約0.001~20 μ g/kg即可。本發明之HBV之預防用及/或治療用疫苗之治療劑之給藥次數，並無特別限定。例如，在可發揮HBV之預防用及/或治療用疫苗之治療效果之範圍內，可一天一次上述之量給藥，亦可分為數次給藥。本發明之HBV之預防用及/或治療用疫苗之治療劑之給藥頻率，並無特別限定。例如，可每日、隔日、每週、隔週、每2~3週、每月、隔月或每2~6個月等。

【實施例】

【0081】 以下，記載實施例以進一步詳細說明本發明。又，本發明並未限定在以下所示之實施例。

<實施例1>

基因型A、B、C及D之Pre-S1之融合蛋白及其等胜肽的製作

(1)載體之建構

編碼各基因型之Pre-S1胜肽之DNA序列，係根據以下表2所示之模板，藉由PCR法而製作。

【0082】 【表2】

基因型	模板	源自	序列編號
A	HBV complete genome clone Ae_US	Acc No. AB246337	9
B	HBV complete genome clone Bj_JPN35	Acc No. AB246341	12
C	pGLD LIIP39-RcT	Reference 1	23
D	pCEP-ayw	Acc No. U95551	37

【0083】 ※表中之Acc，係NCBI之登錄號碼（Accession Number），

Reference No 1，係Kuroda et al, J Biol Chem, 1992, 267: 1953-1961；

PMID:137048及日本專利第4085231號所記載之載體(pGLD LIIP39-RcT)。

【0084】 將所得4種之DNA片段插入pET-32a載體(Novagen)。接著，在編碼此等載體之Pre-S1胜肽之鹼基序列之前，插入編碼藉由人類鼻病毒3C蛋白酶特異性切斷之序列編號58之胺基酸序列之序列編號59所示之鹼基序列所得之各載體，各別命名為pET-32a-3C-Pre-S1-A、pET-32a-3C-Pre-S1-B、pET-32a-3C-Pre-S1-C及pET-32a-3C-Pre-S1-D(圖2)。

【0085】 (2) 使用大腸桿菌之Pre-S1-TRX融合蛋白及Pre-S1胜肽的調製

使用上述(1)所製作之載體，轉化至大腸桿菌株BL21(DE3)pLysS，得到其等表現株。各表現株在IPTG誘導下培養，使用Chelating Sepharose Fast Flow(GE Healthcare)管柱從其裂解液得到各基因型之Pre-S1-TRX融合蛋白。添加人類鼻病毒3C蛋白酶至其中，將各基因型之Pre-S1胜肽與TRX蛋白質分離後，添加至上述管柱中，將其溶出液作為精製Pre-S1胜肽。

【0086】 (3)各基因型之Pre-S1-TRX融合蛋白及Pre-S1胜肽的確認

將所得之各基因型之Pre-S1-TRX融合蛋白跑SDS-PAGE後，進行CBB染色之結果，在分子量約為31kDa之位置觀察到條帶(圖3A)。使用抗Pre-S1抗體(小鼠單株抗體、Beacle公司；BCL-AB-001)及抗小鼠IgG-HRP(Rockland, 210-4302)作為2次抗體之西方墨點法(本說明書中，將此稱為「WB」)解析Pre-S1-TRX融合蛋白之結果，在分子量約為31kDa之位置檢測到條帶(圖3B)。藉由此等之結果，可確認各基因型之Pre-S1-TRX融合蛋白之精製。此外，上述精製後之Pre-S1胜肽跑SDS電泳之結果，在分子量約為11kDa之位

置觀察到條帶(圖3C)。藉由此結果，可確認目的之各基因型之Pre-S1-胜肽之精製。

【0087】 <實施例2>

(1)使用質體型表現載體，基因型C之L抗原及M抗原粒子的製作

基因型C之HBsAg-L抗原蛋白質(本說明書中將此稱為「Lc蛋白質」)所成之抗原粒子，係使用日本專利第4085231號所示之載體，藉由日本專利第4936272號所示之精製法而調製。如此而得之粒子所含有之抗原蛋白質，係僅由Lc蛋白質所成，此粒子在本說明書中稱為「Lc抗原」。此外，製作缺失LC基因之Pre-S1區域的圖4所示之表現載體pGLD-MC，藉由與Lc抗原相同之手段調製表現株，從培養之菌體精製Mc抗原蛋白質所成之Mc抗原(M抗原粒子)。

【0088】 (2)藉由質體表現進行Lc抗原及Mc抗原的確認

將(1)所得之Lc抗原跑SDS-PAGE後，進行銀染色之結果如圖5A所示。Lc蛋白質(分子量約42kDa)受到糖基化的影響而在稍微較45kDa為大之處觀察到對應單體之條帶，在97kDa附近觀察到對應雙體之條帶。Mc抗原亦進行相同解析的結果，如圖5C所示，Mc抗原，在分子量約為32kDa附近觀察到對應單體之條帶。

【0089】 使用抗S抗體(兔多克隆抗體，Abcam公司，ab32916)、抗Pre-S1抗體(Beacle公司，BCL-AB-001)或抗Pre-S2抗體(特殊免疫研究所，2APS42)進行WB解析Lc抗原，任一者皆可在單體及雙體之位置檢測到條帶(圖5B)。此外，Mc抗原亦進行相同解析，雖然抗S抗體及抗Pre-S2抗體在單體之位置可檢測到條帶，但抗Pre-S1抗體未檢測到(圖5D)。又，WB所使用

之二次抗體，係抗兔子IgG-HRP抗體(Santacruz, sc-2004)及抗小鼠IgG-HRP抗體(Rockland, 210-4302)。

【0090】 此外，傳統上之Sci-B-Vac疫苗所利用之抗原係取自於Scigen公司，對照Lc抗原跑SDS-PAGE後，進行銀染色及WB之結果如圖6所示。從銀染色之結果可知，Sci-B-Vac抗原，係由因醮基化而被認為不同種類之各種蛋白質所構成（主要條帶在分子量為24、27、33、36、39及42kDa附近），此等各條帶之位置，與蛋白質藉由Sci-B-Vac抗原相同之手段表現之非專利文獻15所開示之結果非常一致。WB所示之結果，雖然全部檢測到對抗S抗體之此等條帶，但對抗Pre-S1抗體則完全未檢測到。以上結果顯示，Sci-B-Vac抗原幾乎未具有Pre-S1，且即使具有仍極為少量。

【0091】 以上結果顯示，調製之Lc抗原，係由具有S區域、Pre-S2區域及Pre-S1區域3個區域之L蛋白質所成之粒子，表示由單體及雙體所成。此外，亦明顯得知Mc抗原係由S區域及Pre-S2區域所成。又，使用Zetasizer (MALVERN公司)根據動態光散射法進行粒徑測定之結果，Lc抗原之粒徑，係約為59.7nm，Mc抗原之粒徑，係約為62.5nm。

【0092】 <實施例3>

質體型表現載體pGLD-His4的製作

以Lc抗原表現用質體pGLD-LIIP39-RcT(日本專利第4085231號)為基礎，製作圖7所示之pGLD-His4載體。His4基因片段，係從出芽酵母之NA87-11A株之基因體DNA所調製者。

【0093】 <實施例4>

(1)使用質體型表現載體之基因型A、B及D之L抗原粒子的製作

編碼基因型A、B及D之L蛋白質(本說明書中，將此等各別稱為「La蛋白質」、「Lb蛋白質」及「Ld蛋白質」)之基因(本說明書中，將此等各別稱為「LA基因」、「LB基因」及「LD基因」)，係使用上述表2所記載之模板進行PCR，將此等增幅。

【0094】 從增幅之LA、LB及LD各基因中，使對應受到酵母內蛋白酶分解可能性高之Pre-S2區域之6胺基酸殘基(LA:SISART；序列編號60，LB:SILSKT；序列編號61及LD:SIFSRI；序列編號62)之基因序列缺失，此外，在各基因之5'側插入對應日本專利第4085231號所示之訊號胜肽序列之序列，從而製作圖8所示之pGLD-His4-LA、pGLD-His4-LB及pGLD-His4-LD。

【0095】 又，利用pGLD-His4-LA所得之僅由La蛋白質作為抗原蛋白質所成之粒子，本說明書中稱為「La抗原」。相同地，僅由Lb蛋白質所成之粒子，本說明書中稱為「Lb抗原」，且僅由Ld蛋白質所成之粒子，本說明書中稱為「Ld抗原」。

【0096】 將酵母(AH22R-，Lue2及His4突變株)以上述各載體轉化，藉由所定之方法將其進行篩選，從而取得La、Lb及Ld抗原表現株。從培養其等而得之表現菌體，精製與實施例2相同之La、Lb及Ld抗原粒子。

【0097】 (2)藉由質體表現進行La、Lb及Ld抗原粒子的確認

將(1)所調製之抗原粒子跑SDS-PAGE後，進行銀染色之結果如圖9A所示。La、Lb及Ld蛋白質之分子量，個別係約為42kDa，藉由醮基化，較其為大之位置可檢測到單體條帶，其倍數之位置可檢測到些許之雙體條帶。

【0098】 此外，使用抗S抗體、抗Pre-S2抗體及抗Pre-S1抗體之WB解析各抗原粒子的結果，在單體及雙體之位置可檢測到條帶(圖9B)。又，任一

抗原跑電泳時之蛋白質量很多，故檢測出的條帶變寬，特別係，La抗原，在雙體位置檢測到2條條帶。原因可推論為反映出醣基化之差異。

【0099】 又，WB中所使用之S區域及Pre-S1區域之檢測用抗體，係與實施例2相同。且Pre-S2區域之檢測用抗體，係抗Pre-S2抗體(Beacle公司、BCL-ABP2-01)，2次抗體係抗兔子IgG-HRP(Santacruz, sc-2004)。

【0100】 以上結果顯示，(1)所調製之各基因型之L抗原，係由具有S區域、Pre-S2區域及Pre-S1區域之全長L蛋白質所成，由單體及些許雙體所成。又，使用Zetasizer (MALVERN公司)根據動態光散射法進行(1)所調製之各基因型之L抗原之粒徑測定之結果，係約為55~65nm。

【0101】 < 實施例5 >

Lc抗原表現用基因體嵌入型載體pRS-Ura3-LC3及pRS-Leu2-LC2的製作

將包含由實施例2所使用之Lc抗原表現用載體所調製之LC基因、啟動子及終止子之Lc蛋白質表現卡匣，階段性插入pRS406(Stratagene)，製作如圖10所示之含有3個LC基因之pRS-Ura3-LC3。

【0102】 另一方面，製作將pRS406之Ura3取代為Leu2之載體pRS-Leu2。接著，將上述Lc抗原表現卡匣中，階段性插入pRS-Leu2，製作如圖11所示之含有2個LC基因之pRS-Leu2-LC2。

【0103】 < 實施例6 >

(1)使用基因體嵌入型載體pRS-Ura3-LC3及pRS-Leu2-LC2之Lc抗原表現株的製作及Lc抗原粒子的精製

使用直鏈化之pRS-Ura3-LC3，將酵母株AH22R-U (Ura3、Leu2、及His4

突變株)轉化。根據定法將此進行篩選，得到Lc抗原表現株(AH22R-U/Ura3株)。接著，使用直鏈化之pRS-Leu2-LC2，將AH22R-U/Ura3株轉化，根據定法將此進行篩選得到Lc抗原表現株(AH22R-U/Ura3/Leu2株)。從液體培養此表現株而得到之表現菌體，藉由實施例2相同之方法精製Lc抗原粒子。

【0104】 (2)使用基因體嵌入型載體所製作之Lc抗原粒子的確認

將(1)所得之抗原粒子跑SDS-PAGE後，進行銀染色之結果如圖12A所示。基因體嵌入型之Lc抗原，亦在圖5所示之質體表現型之Lc抗原相同位置上，觀察到單體，在其倍數之位置觀察到雙體條帶。又，與上述實施例2及4相同，(1)所得之Lc抗原粒子之粒徑，約為60.1nm。

【0105】 此外，使用抗S抗體、抗Pre-S1抗體及抗Pre-S2抗體之WB檢測此抗原，如圖12B所示，任一者皆在單體及雙體之位置出現條帶。又，WB所使用之抗體，與實施例2相同。

【0106】 以上結果顯示，使用基因體嵌入型載體製作之Lc抗原，與使用質體表現所得之Lc抗原，從蛋白質之分子量及其粒子大小之角度而言，係幾乎相同。

【0107】 <實施例7>

L抗原給藥時之抗體產生

將實施例2所製作之Lc抗原粒子及Mc抗原粒子，與鋁鹽免疫佐劑混合而調製給藥製劑。基因型C之S抗原粒子，係利用以鋁鹽免疫佐劑調製之市售之Bimmugen (化血研)。將此等對於ICR系統小鼠(3個體為一群)，每1匹各抗原之5 μ g，每隔2週給藥3次，從最終給藥之4週後採血，調製抗血清。

【0108】 於固相化實施例1所調製之Pre-S1-TRX之ELISA微量盤

(Pre-S1抗體測定用)、固相化Pre-S2-TRX(Beacle公司製、BCL-AGS2-21)之ELISA微量盤(Pre-S2抗體測定用)及固相化S抗原(Fitzgerald公司,從美國購入)之ELISA微量盤(S抗體測定用),個別添加上述調製之抗血清,固相化之各抗原所結合之抗體量,利用HRP標識之抗小鼠IgG作為2次抗體而測定之結果如圖13所示。又,利用小鼠單株抗Pre-S1抗體(Beacle公司製、BCL-AB-001)、小鼠單株抗Pre-S2抗體(Beacle公司製、BCL-ABM2-01)及小鼠單株抗S抗體(HB5 EXBIO公司)作為檢量線作成用之標準抗體。

【0109】 以S抗原粒子免疫時,僅有抗S抗體產生,以M抗原粒子免疫時,抗S抗體及抗Pre-S2抗體產生。以Lc抗原粒子免疫時,除了抗S抗體及抗Pre-S2抗體以外,亦有抗Pre-S1抗體產生。此時,抗Pre-S1抗體,可知相對於抗Pre-S2抗體或抗S抗體,係約5倍至10倍的產生量。以上結果顯示,僅由Lc蛋白質所成之Lc抗原粒子,適用於作出大量之抗Pre-S1抗體,Pre-S1區域之免疫原性遠遠較其他區域為高。

【0110】 < 實施例8 >

各種基因型之Pre-S1胜肽所調製之抗血清及各基因型之Pre-S1的辨識將實施例1所得之4種基因型之Pre-S1胜肽與福氏(Freund's)免疫佐劑混合而調製給藥製劑。與實施例7相同,使用其等調製抗血清。在固相化之實施例1所調製之4種Pre-S1-TRX融合蛋白之ELISA微量盤中,添加稀釋之各抗血清,以HRP標識抗小鼠抗體作為檢測抗體(基質為TMB),測定各抗血清與各Pre-S1之結合程度之結果如圖14所示。

【0111】 雖基因型A及C之Pre-S1胜肽免疫而得之抗血清,可一同良好地與基因型A、B及C之Pre-S1結合,但對基因型D之Pre-S1的結合微弱(圖

14A及C)。另一方面，雖對基因型D之Pre-S1胜肽免疫而得之抗血清之基因型D之Pre-S1之結合程度較高，但對基因型A、B及C之Pre-S1之結合程度較低(圖14D)。以上結果顯示，基因型A及C之Pre-S1區域，可誘發類似之抗體產生，教示了兩者具有共通之抗原表位。另一方面，基因型D之Pre-S1區域，顯示其與基因型A或C具明顯不同之抗原表位。並且，基因型B，教示具有與基因型A及C較類似之抗原表位。

【0112】 <實施例9>

各種基因型L抗原給藥所致之抗體產生

將實施例2及4所調製之各基因型(A~D型)之L抗原(各5 μ g)與福氏免疫佐劑混合而調製給藥製劑。藉由實施例7之方法調製ICR系統之小鼠對此等免疫所產生之抗血清，而抗S抗體、抗Pre-S2抗體及抗Pre-S1抗體之產生量，與實施例7相同而測定之結果如圖15所示。藉由各基因型之L抗原粒子之免疫，產生抗S抗體、抗Pre-S2抗體及抗Pre-S1抗體。任一基因型皆係抗Pre-S1抗體之產生量最高，為抗S抗體或抗Pre-S2抗體之4倍~數百倍。

【0113】 此外，藉由與實施例8相同之方法，觀察對各基因型(A~D型)之Pre-S1，上述之各抗血清的結合。結合之強度，係基於免疫之L抗原，與測定對象之Pre-S1之基因型符合時之值作為100%，對其他基因型之Pre-S1之結合為相對值所表示之結果如圖16及17所示。

【0114】 圖16所示，根據對各基因型之Pre-S1，各抗血清之3個體之平均值的結合結果，可知由Lb抗原免疫所得之抗血清，亦與其他基因型之Pre-S1良好地結合，另一方面，例如，由Ld抗原免疫所得之抗血清，對基因型A之Pre-S1的結合有劣化之傾向。

【0115】 此外，根據圖17所示之各個體之結果，由La抗原免疫所得之抗血清，對基因型B之Pre-S1的結合極差，由Lb、Lc及Ld抗原免疫所得之抗血清，亦對與免疫抗原為相異之基因型之Pre-S1的結合有極差之情形。

【0116】 以上結果顯示，不論基因型的不同，藉由L抗原粒子的給藥而產生抗S抗體、抗Pre-S2抗體及抗Pre-S1抗體，其產生量，抗Pre-S1抗體為最高。此外，亦明顯得知，藉由某基因型之L抗原粒子的給藥所產生之抗Pre-S1抗體，若對其他基因型之Pre-S1區域，則有結合極弱之情形。因此，表示單獨之基因型之L抗原免疫所產生之抗Pre-S1抗體，若與其基因型相異時，則不會一定辨識到其他基因型之Pre-S1區域。本發明之目的，係為了製作可辨識複數基因型之Pre-S1區域之類病毒粒子，故進行了以下的研究。

【0117】 <實施例10>

將不同基因型之L抗原混合給藥所得之抗血清對各種基因型Pre-S1的辨識

如下述之表3(對將各種基因型之L抗原混合給藥時之各基因型之Pre-S1的結合)所示，將實施例2及實施例4所調製之2種或3種之基因型之L抗原等量混合，藉由與實施例9相同之方法，以L抗原之總量為5 μ g，使3個體之ICR系統小鼠免疫，得到抗血清。

【0118】 藉由實施例8所示之方法，測定所得之各抗血清對基因型A、B、C及D之Pre-S1的結合程度。又，結合程度之測定值，以La與Lb之混合物及La與Ld之混合物進行免疫時，對基因型A之Pre-S1的結合程度作為100%，對其他基因型之Pre-S1的結合程度之相對值如表3所示。相同地，以Lb與Lc之混合物及Lb與Ld之混合物進行免疫時，對基因型B之Pre-S1的結合

程度作為100%，且以Lc與Ld之混合物及Lc、Lb及Ld之混合物進行免疫時，對基因型C之Pre-S1的結合程度作為100%，對其他之基因型之Pre-S1的結合程度之相對值如表3所示。又，全部之值，係由3個體所得之抗血清之平均值。此外，以Lc與Ld之混合物為一例進行免疫所得之抗血清之測定結果，如圖18所示。

【0119】 由圖18可明顯得知，Lc與Ld之混合物進行免疫所得之抗血清，幾乎與基因型C及D之Pre-S1同等地結合。此外，對基因型A及B之Pre-S1的結合程度，係約85%，將2種之基因型之L抗原混合，相較於實施例9（圖17）所示之各基因型之L抗原單獨給藥之情形，其對不同基因型之Pre-S1的結合提升。此外，即使係個體，表現出最低結合程度者仍有73%，並非結合極低者。此外，如表3所示，將其他基因型之L抗原之組合混合時亦觀察到同樣之現象，特別係將3種基因型之L抗原混合進行免疫所得之抗血清，對各種基因型之Pre-S1的結合程度，係最良好的。

【0120】 【表3】

		結合Pre-S1			
		A	B	C	D
L抗原 混合型	La+Lb	100	98	92	87
	La+Ld	100	85	86	110
	Lb+Lc	87	100	112	75
	Lb+Ld	68	100	76	88
	Lc+Ld	76	85	100	99
	Lc+Lb+Ld	89	98	100	120

【0121】 <實施例11>

抗原，係Lc及Ld蛋白質所成之雜交型L抗原表現株（Lh1抗原）

(1)由質體型所得之Lh1表現株的製作

使用實施例4所調製之Ld抗原表現用質體pGLD-His4-LD，轉化實施例6

所調製之基因體嵌入型Lc抗原表現株(AH22R-U/Ura3/Leu2株)，此根據定法進行篩選，得到1粒子內含有Lc蛋白質及Ld蛋白質之雜交L抗原（本說明書中，將此稱為「Lh1抗原」）之表現株。

【0122】 (2)藉由基因體嵌入型之Lh1抗原表現株的製作-1

製作將pRS406之URA3取代為HIS4之pRS-His4，將含有由實施例4所調製之Ld抗原表現用載體而調製之LD基因、啟動子及終止子之Ld抗原表現盒插入其中，從而製作如圖19所示之包含2個LD基因之pRS-His4-LD2。

【0123】 以直鏈化之pRS-His4-LD2轉化實施例6所製作之Lc抗原表現株(AH22R-U/Ura3/Leu2株)，根據定法進行篩選，從而取得Lh1表現株。

【0124】 (3) 藉由基因體嵌入型之Lh1抗原表現株的製作-2

以實施例5所製作之Lc抗原表現載體pRS-Leu2-LC2轉化酵母株(AH22R-U)，根據定法將此進行篩選，從而得到Lc表現株。以與實施例5相同方法所製作之圖20所示之Ld抗原表現載體pRS-Ura3-LD2轉化此Lc表現株，根據定法將此進行篩選，從而取得Lh1表現株。

【0125】 <實施例12>

Lh1抗原的製造及確認

(1)Lh1抗原的培養及精製

將實施例11之(1)至(3)所得之Lh1表現株以液體培養基進行培養，從所得之菌體中精製與實施例2相同之Lh1抗原粒子。

【0126】 (2) 辨識基因型C及D之Pre-S1區域之抗體的製作

由以基因型C之Pre-S1-TRX抗原使兔子免疫所得之抗血清中精製IgG。將此IgG通過基因型D型之Pre-S1-TRX固定管柱2次，除去與基因型D之

Pre-S1結合之IgG，從而作為可特異地檢測基因型C之Pre-S1之抗Pre-S1c抗體。此外，由以基因型D之Pre-S1-TRX抗原使兔子免疫所得之抗血清中精製IgG，將此通過基因型C之Pre-S1-TRX固定管柱2次，從而作為可特異地檢測基因型D之Pre-S1之抗Pre-S1d抗體。

【0127】 (3)含有Lc蛋白質及Ld蛋白質之Lh1抗原粒子的確認

由實施例11(2)之表現株所精製之Lh1抗原跑SDS-PAGE後，進行銀染色之結果如圖21A所示。L蛋白質，可觀察到其因醮基化而在分子量較42kDa稍大之位置。

【0128】 此外，使用可特異地辨識上述(2)所製作之基因型C型及D型之Pre-S1區域之抗Pre-S1c抗體及抗Pre-S1d抗體進行WB之結果，可知Lh1抗原亦可檢測出任一者之抗Pre-S1抗體。另一方面，控制組之Lc抗原及Ld抗原，僅能檢測出對各別基因型之抗體。以上之結果表示，Lh1抗原係具有Lc蛋白質及Ld蛋白質兩者之抗原。又，關於實施例11之(1)至(3)之表現株所得Lh1抗原，使用Zetasizer測定粒徑之結果，係約58~63nm，可知此等之抗原亦同樣形成粒子。

【0129】 接著，對基因型D有特異性結合之抗Pre-S2u抗原表位抗體(特殊免疫研究所，非專利文獻7)，使用(2)所調製之抗Pre-S1c抗體及實施例7所使用之抗S抗體，研究(1)所得之Lh1抗原是否具有如圖22所示之一粒子上呈現有基因型D之L蛋白質及基因型C之L蛋白質之構造。

【0130】 在ELISA微量盤將抗Pre-S2u抗體或抗Pre-S1c抗體固相化，藉由此等之抗體，捕捉到實施例6之Lc抗原、實施例4之Ld抗原及上述Lh1抗原，被捕捉之抗原以此等之3種抗體檢測的結果如表4(藉由Lh1抗原之

anti-Pre-S2u抗體、anti-Pre-S1c抗體及anti-S抗體之解析結果) 所示。又，本量測系統之截止值為0.4。

【0131】 【表4】

固相化抗體		anti-Pre-S2u		anti-Pre-S1c	
檢測抗體		anti-Pre-S1c	anti-S	anti-Pre-S2u	anti-S
抗原	Lc	0.212	0.028	0.038	0.671
	Ld	0.360	0.947	0.390	0.256
	Lh1	1.695	1.517	1.027	1.050

【0132】 將抗Pre-S2u抗體固相化，使用抗Pre-S1c抗體或抗S抗體作為檢測抗體時，Lc抗原完全未被檢測到。由於Lc抗原與抗Pre-S1c抗體或抗S抗體結合，由上述之WB之結果、實施例2及實施例12之結果可明確得知，故此結果表示Lc抗原未與具有基因型D特異性之抗Pre-S2u抗體結合而未在ELISA微量盤被捕捉。另一方面，Ld抗原之情形，由於被抗Pre-S2u抗體捕捉，故可由抗S抗體檢測，但未由具有基因型C特異性之抗Pre-S1c抗體檢測到。Lh1抗原之情形，由於被抗Pre-S2u抗體捕捉，故抗Pre-S1c抗體及抗S抗體任一者皆可檢測到。

【0133】 此外，使用抗Pre-S1c抗體作為固相化抗體，抗Pre-S2u抗體或抗anti-S抗體作為檢測抗體時，Lc抗原，僅可檢測到抗S抗體，而Ld抗原，由於未被抗Pre-S1c抗體捕捉，故任一檢測抗體皆未檢測到。另一方面，Lh1抗原，由於被抗Pre-S1c抗體捕捉故任一抗體皆可檢測到。

【0134】 以上結果，表示所製作之Lh1抗原粒子上，呈現有基因型D之Pre-S2及基因型C之Pre-S1，即Lh1抗原係如圖22所示構造之抗原，其在一粒子上呈現有基因型D之L蛋白質及基因型C之L蛋白質。

【0135】 <實施例13>

抗原，係Lc及Ld2抗原所成之雜交型L抗原粒子（Lh1b抗原）

(1)質體型Ld2抗原表現載體的製作

根據下述，製作基因型D之Pre-S1區域及基因型C之Pre-S2及S區域所成之Ld2蛋白質之表現載體。以實施例4所製作之Ld表現載體pGLD-His4-LD作為模板，Pre-S2及S區域以外之區域（Pre-S1及載體部分）藉由反向PCR法增幅。另外，將表2所記載之基因型C作為模板，製作基因型C之Pre-S2區域及S區域之片段。將此插入具有上述Pre-S1區域之載體片段中，從而製作如圖23所示之pGLD-His4-LD2。又，僅由Ld2蛋白質所成之粒子，在本說明書中稱為「Ld2抗原」。

【0136】 (2) Ld2抗原粒子表現株及雜交型L抗原粒子(Lh1b抗原)表現株之各抗原的製作

與實施例4相同，以pGLD-His4-LD2轉化酵母(AH22R-株)，從而取得Ld2抗原表現株。此外，以pGLD-His4-LD2轉化實施例6所製作之Lc抗原表現株，根據定法將此進行篩選，從而取得Lh1b抗原表現株。從將此進行培養得到之菌體，藉由與實施例2相同之方法精製Ld2抗原及Lh1b抗原。將精製之Ld2抗原、精製Lh1b抗原跑SDS-PAGE後，進行銀染色的結果，如圖24所示，在單體及雙體附近之位置觀察到條帶。此外將兩者進行WB的結果，抗Pre-S1d抗體中可在所定之位置檢測到任一抗原，而抗Pre-S1c抗體中則未檢測到Ld抗原，惟Lh1d抗原則可檢測到。又，WB所利用之抗體，係與實施例12所使用者相同。

【0137】 (3) Ld2抗原之免疫學特性的探討

實施例2所製作之Lc抗原及精製之Ld2抗原各別取5 μ g，藉由與實施例7

相同之方法，使各3個體小鼠免疫，從而得到抗血清。使用所得之抗血清，藉由與實施例8相同之方法，觀察其對4種基因型之Pre-S1的結合。各群所得結果之平均值如表5所示。

【0138】 【表5】

抗血清	稀釋	結合			
		Pre-S1 A	Pre-S1 B	Pre-S1 C	Pre-S1D
Lc	1/300	1.57	1.43	2.35	1.54
	1/1000	1.14	0.85	1.76	1.01
	1/3000	0.63	0.32	1.16	0.40
	1/10000	0.24	0.07	0.47	0.09
Ld2	1/300	1.68	1.48	2.17	2.48
	1/1000	0.86	0.68	1.21	1.77
	1/3000	0.32	0.20	0.47	0.96
	1/10000	0.10	0.01	0.13	0.30

【0139】 Ld2抗原所調製之抗血清，對基因型D之Pre-S1的結合最強，對基因型A及基因型B之Pre-S1的結合較弱等，類似實施例9所示之圖16之Ld抗原所調製之抗血清之各基因型Pre-S1的結合態樣。以上結果，表示僅Lc抗原之Pre-S1區域取代為基因型D之Pre-S1時，可產生具有與對基因型D之L抗原產生之Pre-S1抗體相同之性質。

【0140】 <實施例14>

抗原，係La及Ld抗原所成之雜交型L抗原(Lh2抗原)

藉由與實施例5相同之方法，製作如圖25所示之基因體嵌入型La表現載體pRS-Leu2-LA2。使用此轉化酵母株AH22R-U株，根據定法將此進行篩選，從而得到La抗原表現株。接著，以實施例11所製作之Ld表現載體pRS-His4-LD2轉化所得La抗原表現株，根據定法將此進行篩選，從而取得

表現La蛋白質及Ld蛋白質之酵母株。從培養此株所得之菌體中，藉由與實施例2相同之方法精製Lh2抗原。將所得之精製Lh2抗原跑SDS-PAGE後，進行銀染色之結果，如圖26所示，可在單體及雙體附近之分子量之位置上觀察到條帶。

【0141】 <實施例15>

抗原，係Lb及Lc抗原所成之雜交型L抗原(Lh3抗原)

藉由與實施例5相同之方法，製作如圖27所示之基因體嵌入型Lb表現載體pRS-Leu2-LB2。使用此轉化實施例6所製作之Lc抗原表現株(AH22R-U/Ura3株)，根據定法將此進行篩選，從而得到表現Lb蛋白質及Lc蛋白質之酵母株。從培養此株所得之菌體中，藉由與實施例2相同之方法精製Lh3抗原。將所得之精製Lh3抗原跑SDS-PAGE後，進行銀染色之結果，如圖28所示，可在單體及雙體附近之位置上觀察到條帶。

【0142】 <實施例16>

抗原，係Lb、Lc及Ld蛋白質所成之雜交型L抗原(Lh4抗原)

使用實施例11(2)所製作之基因體嵌入型Ld表現載體pRS-His4-LD2，轉化實施例15所製作之Lh3抗原(Lb及Lc蛋白質)表現株，根據定法將此進行篩選，從而取得表現Lb、Lc及Ld蛋白質之酵母株(Method1)。此外，以實施例4所製作之pGLD-His4-LB轉化實施例11(3)所製作之Lh1表現株(Lc及Ld蛋白質)，根據定法將此進行篩選，從而取得表現Lb、Lc及Ld蛋白質之酵母株(Method2)。從培養所得之2種Lh4抗原表現株所得之菌體中，藉由與實施例2相同之方法精製Lh4抗原。將所得之精製Lh4抗原跑SDS-PAGE後，進行銀染色之結果，如圖29所示，任一表現株所得之Lh4抗原，亦可在單體及雙體

附近之位置上觀察到條帶。

【0143】 <實施例17>

Lh1抗原給藥時之抗體產生及對La、Lb、Lc及Ld抗原的結合

以實施例12所製造之Lh1抗原及S抗原粒子(Fitzgerald公司)，藉由與實施例9相同之方法，使各群4個體之小鼠免疫而調製抗血清，藉由與實施例7相同之方法測定抗Pre-S1抗體、抗Pre-S2抗體及抗S抗體之產生量。此結果如圖30所示。控制組之S抗原所致之免疫，僅產生抗S抗體，而Lh1抗原所致之免疫，則可產生抗S抗體、抗Pre-S2抗體及抗Pre-S1抗體。此時抗S抗體之產生量，與以S抗原免疫之產生量幾乎相同，而抗Pre-S2抗體之產生量，較抗S抗體之產生量稍少。此外，抗Pre-S1抗體，產生較其他2種抗體明顯為多，其產生量，係抗S抗體之4倍以上，並係抗Pre-S2抗體之約10倍。

【0144】 此外，藉由與實施例8相同之方法，觀察對此等之抗血清之基因型A、B、C、D之Pre-S1的結合程度，結果如圖31所示。以Lh1抗原免疫所得之抗血清，對任一基因型之Pre-S1，皆有幾乎相同之結合強度。對Pre-S1區域之抗體，如上述可認為可有效防禦HBV之感染，故可得到以下結論，Lh1抗原，不僅可產生極多之抗Pre-S1抗體，且可與各種基因型之Pre-S1結合，故作為阻斷HBV感染之疫苗係理想之抗原。

【0145】 <實施例18>

Lh1抗原給藥時之抗體產生的過程

將20 μ g之Lh1抗原及鋁鹽免疫佐劑之混合物，對於ICR系統小鼠進行1次皮下給藥使其免疫，從而研究從免疫之小鼠所得之抗血清中之抗Pre-S1抗體、抗Pre-S2抗體及抗S抗體產生的過程。各抗體之測定，係與實施例7

相同而進行。此結果如圖32所示。

【0146】 由圖32可明顯得知，抗Pre-S1抗體之產生量係在最早期時上昇，在免疫第7天以後可確認抗Pre-S1抗體之上昇。抗Pre-S2抗體的產生，在免疫第11天以後可得到確認。另一方面，抗S抗體之產生較晚，在免疫第14天僅能觀察到些許產生。又，免疫第14天時，抗Pre-S1抗體之產生量，係抗Pre-S2抗體之約4.4倍，並係抗S抗體之約40倍。

【0147】 以上之結果，表示由Lh1抗原免疫時，在體內可快速產生抗Pre-S1抗體，Lh1抗原的給藥，可期待對於HBV感染有早期之防禦效果。

【0148】 <實施例19>

抗Lh1抗體對於脫逸突變抗原的檢測

將在Lc抗原之S區域129及145位導入精胺酸作為脫逸突變體之抗原HBs-L-ST抗原(Beacle公司製:BCL-AGS-02)固相化，觀察與實施例7所使用之抗S抗體的結合，結果如圖33所示。HBs-L-ST抗原幾乎未檢測到，惟對照之S抗原及Lh1抗原則被檢測到。亦即，表示HBs-L-ST抗原係具有無法被通常之抗S抗體檢測到之脫逸突變體之性質。

【0149】 接著，將HBs-L-ST抗原與Lh抗原固相化，將對實施例17所得之Lh1抗原之抗血清藉由蛋白質A/G樹脂精製IgG之抗Lh1抗體檢測時，任一者皆係同等之強度的檢測。以上結果，表示由Lh1抗原免疫所得之抗體，亦可與脫逸突變體結合，可認為其對脫逸突變體亦可期待有感染防禦效果。

【0150】 <實施例20>

藉由Lh1b、Lh2、Lh3及Lh4產生抗體

實施例13~16所調製之Lh1b、Lh2、Lh3及Lh4抗原，藉由與實施例9相

同之方法得到ICR系統小鼠免疫之抗血清。藉由實施例8所示之方法，測定對所得之各抗血清之基因型A、B、C及D之Pre-S1的結合程度。又，其結果，係表示Lh1b抗血清與基因型C之Pre-S1、Lh2抗血清與基因型A之Pre-S1、Lh3抗血清與基因型B之Pre-S1、及Lh4抗血清與基因型C之Pre-S1的結合程度作為100%，對其他基因型之Pre-S1的結合程度之相對值。又，全部之值，係由3個體所得之抗血清之測定值之平均。結果如表6（對藉由各種雜交型L抗原免疫所得之抗血清之各種基因型Pre-S1的結合）所示。

【0151】 Lh1b、Lh2、Lh3及Lh4抗原所調製之抗血清，對於任一基因型之Pre-S1皆有良好地結合，此等雜交型之L抗原，係由與各種基因型之Pre-S1有良好結合之抗體所產生之抗原，亦即，教示其對數種類以上基因型之HBV可產生免疫反應。

【0152】 【表6】

抗血清 之抗原	結合Pre-S1			
	基因型A	基因型 B	基因型 C	基因型 D
Lh1b	82	82	100	99
Lh2	100	82	86	110
Lh3	87	100	112	80
Lh4	89	98	100	120

【0153】 <實施例21>

Lh1及Lh4抗原所得之抗血清的HBV感染中和活性

使用HepG2-hNTCP-C4細胞(非專利文獻2)，觀察實施例9所調製之對La、Lb、Lc及Ld抗原之抗血清；實施例17所調製之對Lh1抗原之抗血清；實施例20所調製之對Lh4抗原之抗血清及由正常小鼠所調製之血清(負控制組)的HBV感染中和活性。

【0154】 將上述各抗血清以所定之培養基稀釋500倍(但，控制組血清

係50倍)，在此等中加入基因型A或基因型C之HBV(1.8×10^4 genome equivalent)而調製樣品。對於此等樣品添加HepG2-hNTCP-C4細胞，培養16小時後，去除培養液並洗淨後，以正常培養基進一步培養12天。

【0155】 培養完成後從細胞抽出DNA，以RT-PCR定量HBV-DNA。

又，RT-PCR，係使用序列編號63及序列編號64所示之引子，並利用序列編號65所示之探針。顯示所測定之HBV-DNA量，相對於負控制組血清所得之HBV-DNA量的相對值。其結果如表7（藉由各種L抗原給藥所得之抗血清之HBV感染中和實驗的結果）所示。

【0156】 【表7】

抗血清		中和活性(% 相對於控制組)						
		控制組	La	Lb	Lc	Ld	Lh1	Lh4
HBV感染	A	100.0	14.3	61.7	40.0	45.7	3.3	2.7
	C	100.0	34.3	73.3	10.7	75.7	2.7	4.3

【0157】 由La、Lb、Lc及Ld抗原免疫所得之抗血清，任一者之HBV-DNA量皆減少，顯示對於HBV感染有中和活性，其強度係對基因型A之HBV為La抗血清最強，Lb抗血清最弱。另一方面，對基因型C之HBV為Lc抗血清最強而Ld抗血清最弱。

【0158】 對雜交型抗原，即Lh1抗原(Lc及Ld蛋白質)及Lh4抗原(Lb，Lc及Ld蛋白質)之抗血清，對任一之基因型之HBV皆顯示有強中和活性。以上結果，表示以雜交型抗原免疫時，對數種類之基因型之HBV感染，可產生表現相同強度之感染防禦效果之抗體。根據以上結果，可確認雜交型抗原作為對數種類之基因型之HBV之疫苗係極為有效的。

【0159】 <實施例22>

核心抗原的製造

B型肝炎病毒之核心抗原(C抗原)基因係以Accession No: LC090200之胺基酸序列(序列編號66)為基礎而人工合成,將其插入至pET19b(Novagen),從而製作如圖34所示之C抗原表現載體pET19b-HBcAg。以此載體轉化大腸桿菌株BL21(DE3)pLysS,從而得到C抗原表現株。從培養此而得之菌體中,藉由與Palenzuela等報告(Palenzuela PO et al, Biotecnologia Aplicada, 2002, 19: 138-142)相同之方法精製C抗原。

【0160】 將上述精製C抗原跑電泳後進行CBB染色之結果,如圖35所示,單體在分子量約22kDa之位置,雙體在其倍數分子量之位置可觀察到條帶。使用Zetasizer以動態光散射法測定粒徑之結果,可知約為38.2nm,所製作之C抗原係形成為粒子。

【0161】 <實施例23>

Lh抗原及C抗原給藥時的細胞免疫

將實施例12所調製之Lh1抗原及實施例22所調製之C抗原,各別單獨各5 μ g或其等兩者之等量混合物(各5 μ g),與福氏免疫佐劑混合之給藥製劑,對於ICR系統小鼠以10天間隔進行3次皮下給藥而免疫。在最終給藥之1週後,採取其脾臟細胞,根據定法將其培養。採取隔天以終濃度10 μ g/mL之Lh1抗原、C抗原或其混合物刺激培養細胞,使用ELISA(Murine INF γ ELISA kit, Diaclone公司)測定刺激後第4天之培養上清液中之干擾素 γ (INF γ)量,從而探討細胞免疫之活性化。為了確認脾臟細胞之INF γ 釋放能量,陽性對照刺激亦以刀豆蛋白A(10 μ g/mL)之刺激進行。其結果如圖36所示。

【0162】 從Lh1抗原或C抗原所免疫之小鼠得到之脾臟細胞,即使以

Lh1抗原刺激並未觀察到 $\text{INF}\gamma$ 的釋放，以C抗原刺激時及以Lh1抗原與C抗原之混合物刺激時，可觀察到 $\text{INF}\gamma$ 的釋放。此 $\text{INF}\gamma$ 之釋放量，相較於以Lh1抗原免疫，以C抗原免疫時為多，可認為以C抗原免疫有促進效果。從以Lh1抗原與C抗原之混合物免疫之小鼠所得之脾臟細胞，遠遠超出單獨以Lh1抗原或C抗原免疫時 $\text{INF}\gamma$ 之釋放量，可認為此等2種之抗原免疫時，細胞免疫之活性化有相乘效果。又，從混合免疫之小鼠所得之脾臟細胞，單獨以Lh1抗原刺激時亦觀察到 $\text{INF}\gamma$ 的釋放。此等結果，表示雖然Lh1抗原單獨免疫時細胞免疫活性化能較低，惟C抗原單獨免疫時仍可使細胞免疫活性化，此等在Lh1抗原共存則對於細胞免疫有相乘的活性化。

【0163】 <實施例24>

以Lh1抗原與C抗原或S抗原與C抗原之混合物免疫時之細胞免疫的活性化

與實施例23相同，以Lh1抗原與C抗原之混合物或S抗原與C抗原之混合物(各 $5\mu\text{g}$)使小鼠免疫，採取脾臟細胞並培養。在採取隔天以各種抗原刺激培養細胞(終濃度 $10\mu\text{g}/\text{ml}$)，測定 $\text{INF}\gamma$ 釋放量之結果如表8(以Lh1抗原與C抗原或S抗原與C抗原之混合物免疫時之細胞免疫之活性化)所示。表8之各數值，係表示 $\text{INF}\gamma$ 之釋放量(pg/ml)。

【0164】 【表8】

		抗原刺激							
		none	C	La+C	Lb+C	Lc+C	Ld+C	Lh1+C	S+C
免疫 抗原	Lh1+C	67	956	2343	2722	2509	2157	3002	1125
	S+C	62	311	955	418	502	398	811	592

【0165】 從Lh1抗原及C抗原產生免疫之小鼠所得之脾臟細胞，在全部之抗原刺激下，與刺激之抗原之基因型無關，較S抗原及C抗原產生免疫之小鼠所得之脾臟細胞之 $INF\gamma$ 釋放量為高。以上結果顯示，不論基因型以Lh1抗原與C抗原混合免疫時，較S抗原與C抗原混合免疫時可更強地刺激細胞免疫，此外，刺激之抗原係L抗原較S抗原強，L抗原中係以Lh1抗原最強。

245

250

255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Thr
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Asn Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Ala Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Ala
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Leu Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 2

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 2

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Val
 35 40 45

Lys Asp His Trp Pro Gln Ala Asn Gln Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Val Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Ala Thr Val Pro Ala Val Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Val Lys Trp Asn Ser Thr Thr Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Ser Leu Tyr Leu Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Leu Asn Pro Val Pro Asn Ile Ala Ser His
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Ser Ser Arg Thr Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ser Pro Val Cys Leu Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Thr
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Asn Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Ala
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 3

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 3

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Ile
 35 40 45

Lys Asp His Trp Pro Ala Ala Asn Gln Val Gly Ala Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Leu Thr Pro Pro His Gly Gly Ile Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Val Ser Thr Ile Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Ala Pro Asn Ile Ala Ser His
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Ser Ala Arg Thr Gly Asp Pro Val Thr Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ser Pro Val Cys Leu Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Thr
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Asn Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Ala
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Ser Ile Val Ser
 370 375 380

Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 4

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 4

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Ile
 35 40 45

Lys Asp His Trp Pro Ala Ala Asn Gln Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Leu Thr Pro Pro His Gly Gly Ile Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Val Ser Thr Ile Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Ala Pro Asn Ile Ala Ser His
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Ser Ala Arg Thr Gly Asp Pro Val Thr Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ser Pro Val Cys Leu Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Thr
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Leu Val Gln Gly
 290 295 300

Asn Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Ala
 355 360 365

Ile Trp Met Thr Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Ser Ile Val Ser
 370 375 380

Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 5

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 5

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Ile
 35 40 45

Lys Asp His Trp Pro Ala Ala Asn Gln Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Ile Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Val Ser Thr Ile Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His

290

295

300

Asn Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Phe Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Ala
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Ser Ile Val Arg
 370 375 380

Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 6

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 6

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Val Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Ile
 35 40 45

Lys Asp His Trp Pro Ala Ala Asn Gln Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Val Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Met Leu Thr Pro Val Ser Thr Ile Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Ala Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Ala Pro Asn Ile Ala Ser His
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Ser Ala Arg Thr Gly Asp Pro Val Thr Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Pro Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ser Pro Val Cys Leu Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Arg Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Leu Gly Ser Thr
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Asn Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Ala
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Ser Ile Val Ser
 370 375 380

Ser Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 7
 <211> 400
 <212> PRT
 <213> B型肝炎病毒

<400> 7

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Ile
 35 40 45

Lys Asp His Trp Pro Gln Ala Asn Gln Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Val Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Ala Thr Val Pro Ala Met Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Leu Asn Pro Val Pro Thr Ile Ala Ser His
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Ser Ser Arg Ile Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ala Pro Val Cys Leu Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Thr
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Asn Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Ala
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 8

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 8

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Ile
 35 40 45

Lys Asp His Trp Pro Gln Ala Asn Gln Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Val Leu Gly Trp Ser Pro Gln
65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Ala Thr Val Pro Ala Val Pro Pro Pro Ala Ser
85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His
115 120 125

Gln Ala Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Leu Asn Pro Val Pro Asn Ile Ala Ser His
145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Ser Ser Arg Thr Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu
165 170 175

Asn Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ser Pro Val Cys Leu Gly
210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro
225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Thr
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Asn Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Ala
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 9

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 9

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Ile
 35 40 45

Lys Asp His Trp Pro Ala Ala Asn Gln Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Leu Thr Pro Pro His Gly Gly Ile Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Val Ser Thr Ile Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Ala Pro Asn Ile Ala Ser His
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Ser Ala Arg Thr Gly Asp Pro Val Thr Asn Met Glu

165

170

175

Asn Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ser Pro Val Cys Leu Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Thr
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Asn Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro

340

345

350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Ala
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Ser Ile Val Ser
 370 375 380

Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 10

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 10

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Lys Ala Asn Ser Glu Asn Pro Asp Trp Asp Leu Asn Pro His
 35 40 45

Lys Asp Asn Trp Pro Asp Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Leu Leu Thr Thr Val Pro Ala Ala Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Phe Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe Leu
 115 120 125

Gln Thr Leu Gln Asp Ser Arg Val Arg Ala Leu Tyr Leu Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Ser Pro Ala Gln Asn Thr Val Ser Ala
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Ser Ser Lys Thr Gly Asp Pro Val Pro Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Ala Ser Gly Leu Leu Gly His Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Ser Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr Pro Ala Cys Pro Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Gln Ile Ser Ser His Ser Pro Thr Cys Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Cys Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Thr Pro Gly Ser Thr
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Gly Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Phe Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Arg
 370 375 380

Pro Phe Met Pro Leu Leu Pro Thr Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 11

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 11

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Lys Ala Asn Ser Glu Asn Pro Asp Trp Asp Leu Asn Pro Asn
 35 40 45

Lys Asp Asn Trp Pro Asp Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Leu Leu Thr Thr Val Pro Ala Ala Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Leu Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His
 115 120 125

Gln Thr Leu Gln Asp Pro Gly Val Arg Ala Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Ser Pro Ala Gln Asn Thr Val Ser Ala
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Leu Ser Lys Thr Gly Asp Pro Val Pro Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Ala Ser Gly Leu Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr Pro Val Cys Leu Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Gln Ile Ser Ser His Ser Pro Thr Cys Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Cys Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
 355 360 365

Ile Trp Met Ile Trp Phe Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Met Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 12

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 12

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Lys Ala Asn Ser Glu Asn Pro Asp Trp Asp Leu Asn Pro His
 35 40 45

Lys Asp Asn Trp Pro Asp Ala His Lys Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Ser Val Pro Ala Ala Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Leu Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His
 115 120 125

Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Ala Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Ser Pro Ala Gln Asn Thr Val Ser Ala
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Leu Ser Lys Thr Gly Asp Pro Val Pro Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Ala Ser Gly Leu Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr Pro Val Cys Leu Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Gln Ile Ser Ser His Ser Pro Thr Cys Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Cys Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Ser Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Met Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 13

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 13

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Lys Ala Asn Ser Glu Asn Pro Asp Trp Asp Leu Asn Pro His

35

40

45

Lys Asp Asn Trp Pro Asp Ala His Lys Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Ser Val Pro Ala Ala Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Leu Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His
 115 120 125

Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Ala Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Ser Pro Ala Gln Asn Thr Val Ser Ala
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Leu Ser Lys Thr Gly Asp Pro Val Thr Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Ala Ser Gly Leu Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Ser Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Ser Phe Leu Gly Gly Thr Pro Val Cys Leu Gly

385

390

395

400

<210> 14

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 14

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Lys Ala Asn Ser Glu Asn Pro Asp Trp Asp Leu Asn Pro His
 35 40 45

Lys Asp Asn Trp Pro Asp Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Leu Leu Thr Thr Val Pro Ala Ala Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Leu Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His
 115 120 125

Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Ala Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Ser Pro Ala Gln Asn Thr Val Ser Thr
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Leu Ser Lys Thr Gly Asp Pro Val Pro Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Ala Ser Gly Leu Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr Pro Val Cys Leu Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Gln Ile Ser Ser His Ser Pro Thr Cys Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Cys Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Phe Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 15

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 15

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Lys Ala Asn Ser Glu Asn Pro Asp Trp Asp Leu Asn Pro His
 35 40 45

Lys Asp Asn Trp Pro Asp Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Ile Pro Pro His Gly Gly Leu Met Gly Trp Ser Pro Gln
65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Val Pro Ala Ala Pro Pro Pro Ala Ser
85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Leu Ser Pro Pro Leu
100 105 110

Arg Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His
115 120 125

Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Ala Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Ser Pro Ala Gln Asn Thr Val Ser Ala
145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Leu Ser Lys Thr Gly Asp Pro Val Pro Asn Met Glu
165 170 175

Asn Ile Ala Ser Gly Leu Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
180 185 190

Phe Phe Ser Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Glu Thr Pro Val Cys Leu Gly
210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Gln Ile Ser Ser His Ser Pro Thr Cys Cys Pro
225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Cys Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Met Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 16

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 16

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Lys Ala Asn Ser Glu Asn Pro Asp Trp Asp Leu Asn Pro His
 35 40 45

Lys Asp Asn Trp Pro Asp Ala His Lys Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Ser Val Pro Ala Ala Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Leu Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Thr His Pro Gln Ala Val Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His
 115 120 125

Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Ala Leu Tyr Leu Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Ser Pro Ala Gln Asn Thr Val Ser Ala
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Leu Ser Lys Thr Gly Asp Pro Val Pro Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Ala Ser Gly Leu Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Ser Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Ser Phe Leu Gly Gly Thr Pro Val Cys Leu Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Gln Ile Ser Ser His Ser Pro Thr Cys Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Cys Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Phe Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Met Pro Leu Leu Pro Ile Phe Leu Cys Leu Trp Val Tyr Met
 385 390 395 400

<210> 17

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 17

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Lys Ala Asn Ser Asp Asn Pro Asp Trp Asp Leu Asn Pro His
 35 40 45

Lys Asp Asn Trp Pro Asp Ser Asn Lys Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

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

85

90

95

Thr Asn Arg Gln Leu Gly Arg Lys Pro Thr Pro Leu Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His
 115 120 125

Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Ala Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Gln Asn Thr Ala Ser Ser
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Leu Ser Thr Thr Gly Asp Pro Val Pro Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Ala Ser Gly Leu Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Ser Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr Pro Val Cys Leu Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Gln Ile Ser Ser His Ser Pro Thr Cys Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Cys Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu

260

265

270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Ile Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Phe Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Met Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Ala Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 18

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 18

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Gln Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Lys Ala Asn Ser Asp Asn Pro Asp Trp Asp Leu Asn Pro His
 35 40 45

Lys Asp Asn Trp Pro Asp Ser Asn Lys Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Val Pro Thr Ala Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Leu Gly Arg Lys Pro Thr Pro Leu Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His
 115 120 125

Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Ala Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Gln Asn Thr Val Ser Ser
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Leu Ser Lys Thr Gly Asp Pro Val Pro Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Ala Ser Gly Leu Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr Pro Val Cys Leu Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Gln Ile Ser Ser His Ser Pro Thr Cys Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Cys Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Phe Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Met Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 19

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 19

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Gln Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Asn
 35 40 45

Lys Asp His Trp Pro Glu Ala Lys Gln Val Gly Ala Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Thr Leu Thr Thr Val Pro Ala Ala Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Leu Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Pro Thr Thr Ala Ser Pro
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Phe Ser Arg Thr Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu
 165 170 175

Ser Thr Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Leu Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr Pro Lys Cys Pro Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Lys Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Leu Pro Gly Thr Ser
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Ile Pro Ala Gln Asn
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Arg Phe Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Ser Ala Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
 355 360 365

Ile Trp Thr Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile Leu Cys Cys Leu Trp Ala Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 20

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 20

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Gln Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Asn
 35 40 45

Lys Asp His Trp Pro Glu Ala Asn Gln Val Gly Ala Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Arg Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Val Pro Ala Ala Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Ile Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Leu Asp Pro Lys Val Arg Gly Leu Tyr Leu Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Pro Thr Thr Ala Ser Pro
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Phe Ser Arg Thr Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu
 165 170 175

Ser Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ala Pro Thr Cys Pro Gly
 210 215 220

Gln Asn Leu Gln Ser Pro Ile Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Leu Pro Gly Thr Ser
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Ile Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Arg Phe Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Asn
 370 375 380

Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 21

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 21

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Gln Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Asn
 35 40 45

Lys Asp His Trp Pro Glu Ala Asn Gln Val Gly Ala Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Arg Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Val Pro Ala Ala Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Ile Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Leu Asp Pro Lys Val Arg Gly Leu Tyr Leu Pro Ala Gly

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Val Pro Glu Ala Pro Pro Pro Ala Ser
85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His
115 120 125

Gln Ala Leu Leu Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Leu Pro Ala Gly
130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Pro Thr Thr Ala Ser Pro
145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Phe Ser Arg Thr Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu
165 170 175

Ser Thr Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ala Pro Thr Cys Pro Gly
210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro
225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Trp Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Leu Pro Gly Thr Ser
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Ser Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Thr Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Arg Phe Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Ala Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 23

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 23

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Gln Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Asn
 35 40 45

Lys Asp Gln Trp Pro Glu Ala Asn Gln Val Gly Ala Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Val Pro Ala Ala Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Leu Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Pro Thr Thr Ala Ser Pro
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Phe Ser Arg Thr Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Thr Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ala Pro Thr Cys Pro Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Leu Pro Gly Thr Ser
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Ile Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Arg Phe Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 24

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 24

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Gln Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser His Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Asn
 35 40 45

Lys Asp His Trp Pro Glu Ala Asn Gln Val Gly Ala Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Val Leu Thr Thr Val Pro Val Ala Pro Pro Pro Ala Ser
85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His
115 120 125

Gln Ala Leu Leu Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Pro Thr Thr Ala Ser Pro
145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Ser Ser Arg Thr Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu
165 170 175

Asn Thr Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ala Pro Thr Cys Pro Gly
210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro
225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Leu Pro Gly Thr Ser
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Ile Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Arg Phe Leu
 325 330 335

Trp Glu Gly Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 25

<211> 399

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 25

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Gln Gly Met Gly Thr Asn Leu

355

360

365

Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser Pro
 370 375 380

Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Leu Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395

<210> 26

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 26

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Gln Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Asn
 35 40 45

Lys Asp Gln Trp Pro Ala Ala Asn Gln Val Gly Val Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Asn Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Val Pro Ala Ala Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Ser Thr Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Leu Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Leu Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Pro Thr Thr Ala Ser Pro
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Phe Ser Arg Thr Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu
 165 170 175

Ser Thr Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ala Pro Thr Cys Pro Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Leu Pro Gly Thr Ser
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Arg Phe Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Asn
 370 375 380

Pro Phe Leu Pro Leu Phe Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 27

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 27

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Asn
 35 40 45

Lys Asp His Trp Pro Glu Ala Asn Gln Val Gly Ala Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Val Pro Ala Ala Pro Pro Ser Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe Gln
 115 120 125

Gln Ala Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Val Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Pro Thr Thr Ala Ser Leu
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Phe Ser Arg Ile Gly Asp Pro Val Thr Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Thr Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ala Pro Val Cys Pro Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Leu Pro Gly Thr Ser
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Ile Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Val Arg Phe Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Ala Pro
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
 355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395 400

<210> 28

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 28

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Gln Gly Met Gly Thr Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Asn
 35 40 45

Lys Asp Arg Trp Pro Glu Ala Asn Gln Val Gly Ala Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Tyr Pro Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Val Pro Ala Ala Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His
 115 120 125

Gln Val Leu Leu Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Pro Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Ala Thr Thr Ala Ser Pro
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Ser Ser Arg Thr Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu
 165 170 175

Ser Thr Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly
 180 185 190

Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ala Pro Thr Cys Pro Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Leu Pro Gly Thr Ser
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Ile Pro Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn
305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Arg Phe Leu
325 330 335

Trp Glu Gly Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro
340 345 350

Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
355 360 365

Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser
370 375 380

Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
385 390 395 400

<210> 29

<211> 389

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 29

Met Gly Gln Asn Leu Ser Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp
1 5 10 15

His Gln Leu Asp Pro Ala Ser Arg Ala Asn Thr Ala Asn Pro Asp Trp
20 25 30

Asp Phe Asn Pro Asn Lys Asp Thr Trp Pro Asp Ala Asn Lys Asp Gly
35 40 45

Ala Gly Ala Phe Gly Leu Gly Leu Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu

<211> 389
 <212> PRT
 <213> B型肝炎病毒

<400> 30

Met Gly Gln Asn Leu Ser Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp
 1 5 10 15

His Gln Leu Asp Pro Ala Phe Arg Ala Asn Thr Ala Asn Pro Asp Trp
 20 25 30

Asp Phe Asn Pro Asn Lys Asp Thr Trp Pro Asp Ala Asn Lys Val Gly
 35 40 45

Ala Gly Ala Phe Gly Leu Gly Phe Thr Pro Pro Gln Gly Gly Leu Leu
 50 55 60

Gly Trp Asn Pro Gly Ala Gln Gly Ile Ile Gln Thr Leu Pro Ala Asn
 65 70 75 80

Pro Pro Pro Ala Ser Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro
 85 90 95

Leu Thr Pro Pro Leu Arg Asn Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn
 100 105 110

Ser Thr Thr Phe His Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu
 115 120 125

Tyr Phe Pro Ala Gly Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Pro
 130 135 140

Thr Thr Val Ser His Ile Ser Ser Ile Phe Ser Arg Ile Gly Val Pro
 145 150 155 160

Ala Leu Asn Met Glu Asn Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu
 165 170 175

Val Leu Gln Ala Gly Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro
 180 185 190

Gln Ser Leu Asp Ser Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr
 195 200 205

Thr Val Cys Leu Gly Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser
 210 215 220

Pro Thr Ser Cys Pro Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu
 225 230 235 240

Arg Arg Phe Ile Ile Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Leu
 245 250 255

Leu Leu Leu Leu Leu Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu
 260 265 270

Ile Pro Gly Ser Ser Thr Thr Ser Val Gly Pro Cys Arg Thr Cys Thr
 275 280 285

Thr Pro Val Gln Gly Thr Ser Met Tyr Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys
 290 295 300

Pro Ser Asp Gly Asn Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala
 305 310 315 320

Phe Gly Lys Phe Leu Trp Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu
 325 330 335

Ser Leu Leu Val Pro Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr
 340 345 350

Val Trp Leu Ser Val Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu
 355 360 365

Tyr Arg Ile Leu Ser Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys
 370 375 380

Leu Trp Val Tyr Ile
 385

<210> 31

<211> 389

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 31

Met Gly Gln Asn Leu Ser Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp
 1 5 10 15

His Gln Leu Asp Pro Ala Phe Arg Ala Asn Thr Ala Asn Pro Asp Trp
 20 25 30

Asp Phe Asn Pro Asn Lys Asp Thr Trp Pro Asp Ala Asn Lys Val Gly
 35 40 45

Ala Gly Ala Phe Gly Leu Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu
 50 55 60

Gly Trp Ser Pro Gln Ala Gln Gly Met Leu Gln Thr Leu Pro Ala Asn
 65 70 75 80

Pro Pro Pro Ala Ser Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro
85 90 95

Leu Ser Pro Pro Leu Arg Asn Thr His Pro Gln Ala Met His Trp Asn
100 105 110

Ser Thr Thr Phe His Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu
115 120 125

Tyr Phe Pro Ala Gly Gly Ser Asn Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Pro
130 135 140

Thr Thr Ala Ser His Leu Ser Ser Ile Phe Ser Arg Ile Gly Asp Pro
145 150 155 160

Ala Leu Asn Met Glu Ser Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu
165 170 175

Val Leu Gln Ala Gly Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro
180 185 190

Gln Ser Leu Asp Ser Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr
195 200 205

Thr Val Cys Leu Gly Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser
210 215 220

Pro Thr Ser Cys Pro Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu
225 230 235 240

Arg Arg Phe Ile Ile Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe
245 250 255

Leu Leu Val Leu Leu Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu
 260 265 270

Ile Pro Gly Ser Ser Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Arg Thr Cys Thr
 275 280 285

Thr Pro Ala Gln Gly Thr Ser Met Tyr Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys
 290 295 300

Pro Ser Asp Gly Asn Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala
 305 310 315 320

Phe Gly Lys Phe Leu Trp Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu
 325 330 335

Ser Leu Leu Val Pro Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr
 340 345 350

Val Trp Leu Ser Val Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu
 355 360 365

Tyr Ser Ile Leu Ser Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys
 370 375 380

Leu Trp Val Tyr Ile
 385

<210> 32

<211> 389

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 32

Met Gly Gln Asn Leu Ser Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp
 1 5 10 15

His Gln Leu Asp Pro Ala Phe Arg Ala Asn Thr Ala Asn Pro Asp Trp
 20 25 30

Asp Phe Asn Pro Asn Lys Asp Thr Trp Pro Asp Ala Asn Lys Val Gly
 35 40 45

Ala Gly Ala Phe Gly Leu Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu
 50 55 60

Gly Trp Ser Pro Gln Ala Gln Gly Ile Leu Gln Thr Leu Pro Ala Asn
 65 70 75 80

Pro Pro Ser Ala Ser Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro
 85 90 95

Leu Ser Pro Pro Leu Arg Asn Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn
 100 105 110

Ser Thr Thr Phe His Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu
 115 120 125

Tyr Phe Pro Ala Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Pro
 130 135 140

Thr Thr Ala Ser Pro Leu Ser Ser Ile Phe Ser Arg Ile Gly Asp Pro
 145 150 155 160

Ala Leu Asn Met Glu Asn Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu
 165 170 175

Val Leu Gln Ala Gly Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro
 180 185 190

Gln Ser Leu Asp Ser Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr
 195 200 205

Thr Val Cys Leu Gly Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser
 210 215 220

Pro Thr Ser Cys Pro Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu
 225 230 235 240

Arg Arg Phe Ile Ile Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe
 245 250 255

Leu Leu Val Leu Leu Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu
 260 265 270

Ile Pro Gly Ser Ser Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Arg Thr Cys Thr
 275 280 285

Thr Pro Ala Gln Gly Thr Ser Met Tyr Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys
 290 295 300

Pro Ser Asp Gly Asn Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala
 305 310 315 320

Phe Gly Lys Phe Leu Trp Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu
 325 330 335

Ser Leu Leu Val Pro Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr
 340 345 350

Val Trp Leu Ser Val Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu
 355 360 365

Tyr Ser Ile Leu Ser Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys
 370 375 380

Leu Trp Val Tyr Ile
 385

<210> 33

<211> 389

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 33

Met Gly Gln Asn Leu Ser Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp
 1 5 10 15

His Gln Leu Asp Pro Ala Phe Arg Ala Asn Thr Ala Asn Pro Asp Trp
 20 25 30

Asp Phe Asn Pro Asn Lys Asp Thr Trp Pro Asp Ala Asn Lys Val Gly
 35 40 45

Ala Gly Ala Phe Gly Leu Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu
 50 55 60

Gly Trp Ser Pro Gln Ala Gln Gly Ile Leu Gln Thr Leu Pro Ala Asn
 65 70 75 80

Pro Pro Pro Ala Ser Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro
 85 90 95

Leu Ser Pro Pro Leu Arg Asn Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn

275

280

285

Thr Pro Ala Gln Gly Thr Ser Met Tyr Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys
 290 295 300

Pro Ser Asp Gly Asn Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala
 305 310 315 320

Phe Gly Lys Phe Leu Trp Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu
 325 330 335

Ser Leu Leu Val Pro Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr
 340 345 350

Val Trp Leu Ser Val Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu
 355 360 365

Tyr Ser Ile Leu Ser Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys
 370 375 380

Leu Trp Val Tyr Ile
 385

<210> 34

<211> 389

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 34

Met Gly Gln Asn Leu Ser Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp
 1 5 10 15

His Gln Leu Asp Pro Ala Phe Arg Ala Asn Thr Ala Asn Pro Asp Trp
 20 25 30

Asp Phe Asn Pro Asn Lys Asp Thr Trp Pro Asp Ala Asn Lys Val Gly
 35 40 45

Ala Gly Ala Phe Gly Leu Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu
 50 55 60

Gly Trp Ser Pro Gln Ala Gln Gly Ile Leu His Thr Val Pro Ala Asn
 65 70 75 80

Pro Pro Pro Ala Ser Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro
 85 90 95

Leu Ser Pro Pro Leu Arg Asn Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn
 100 105 110

Ser Thr Thr Phe His Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu
 115 120 125

Tyr Phe Pro Ala Gly Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Leu
 130 135 140

Thr Thr Ala Ser Pro Leu Ser Ser Ile Ser Ala Arg Thr Gly Asp Pro
 145 150 155 160

Ala Leu Asn Met Glu Asn Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu
 165 170 175

Val Leu Gln Ala Gly Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro
 180 185 190

Gln Ser Leu Asp Ser Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr
 195 200 205

Thr Val Cys Leu Gly Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser
 210 215 220

Pro Thr Ser Cys Pro Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu
 225 230 235 240

Arg Arg Phe Ile Ile Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe
 245 250 255

Leu Leu Val Leu Leu Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu
 260 265 270

Ile Pro Gly Ser Ser Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Arg Thr Cys Thr
 275 280 285

Thr Pro Ala Gln Gly Thr Ser Met Tyr Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys
 290 295 300

Pro Ser Asp Gly Asn Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala
 305 310 315 320

Phe Gly Lys Phe Leu Trp Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu
 325 330 335

Ser Leu Leu Val Pro Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr
 340 345 350

Val Trp Leu Ser Val Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu
 355 360 365

Tyr Ser Ile Leu Ser Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys
 370 375 380

Leu Trp Val Tyr Ile
385

<210> 35

<211> 389

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 35

Met Gly Gln Asn Leu Ser Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp
1 5 10 15

His Gln Leu Asp Pro Ala Phe Arg Ala Asn Thr Ala Asn Pro Asp Trp
 20 25 30

Asp Phe Asn Pro Asn Lys Asp Thr Trp Pro Asp Ala Asn Lys Val Gly
 35 40 45

Ala Gly Ala Phe Gly Leu Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu
 50 55 60

Gly Trp Ser Pro Gln Ala Gln Gly Ile Ile Gln Thr Leu Pro Ala Asn
65 70 75 80

Pro Pro Pro Ala Ser Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro
 85 90 95

Leu Ser Pro Pro Leu Arg Asn Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn
 100 105 110

Ser Thr Thr Phe His Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu
 115 120 125

Tyr Phe Pro Ala Gly Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Pro
 130 135 140

Thr Thr Ala Ser Pro Ile Ser Ser Ile Phe Ser Arg Ile Gly Asp Pro
 145 150 155 160

Ala Leu Asn Met Glu Lys Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu
 165 170 175

Val Leu Gln Ala Gly Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro
 180 185 190

Gln Ser Leu Asp Ser Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr
 195 200 205

Thr Val Cys Leu Gly Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser
 210 215 220

Pro Thr Ser Cys Pro Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu
 225 230 235 240

Arg Arg Phe Ile Ile Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe
 245 250 255

Leu Leu Val Leu Leu Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu
 260 265 270

Ile Pro Gly Ser Ser Thr Thr Arg Val Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr
 275 280 285

Thr Thr Val Gln Gly Thr Ser Met Tyr Pro Tyr Cys Cys Cys Thr Lys
 290 295 300

Pro Ser Asp Gly Asn Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala
 305 310 315 320

Phe Gly Lys Phe Leu Trp Val Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu
 325 330 335

Ser Leu Leu Val Pro Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr
 340 345 350

Val Trp Leu Ser Val Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu
 355 360 365

Tyr Ser Ile Leu Ser Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys
 370 375 380

Leu Trp Val Tyr Ile
 385

<210> 36

<211> 389

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 36

Met Gly Gln Asn Leu Ser Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp
 1 5 10 15

His Gln Leu Asp Pro Ala Phe Arg Ala Asn Thr Ala Asn Pro Asp Trp
 20 25 30

Asp Phe Asn Pro Asn Lys Asp Thr Trp Pro Asp Ala Asn Lys Val Gly
 35 40 45

Ala Gly Ala Phe Gly Leu Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu
 50 55 60

Gly Trp Ser Pro Gln Ala Gln Gly Ile Leu Gln Thr Leu Pro Ala Asn
 65 70 75 80

Pro Pro Pro Ala Ser Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro
 85 90 95

Leu Ser Pro Pro Leu Arg Asn Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn
 100 105 110

Ser Thr Thr Phe His Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu
 115 120 125

Tyr Phe Pro Ala Gly Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Leu
 130 135 140

Thr Thr Ala Ser Pro Leu Ser Ser Ile Ser Ala Arg Thr Gly Asp Pro
 145 150 155 160

Val Thr Ile Met Glu Asn Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu
 165 170 175

Val Leu Glu Ala Gly Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro
 180 185 190

Gln Ser Leu Asp Ser Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr
 195 200 205

Thr Val Cys Leu Gly Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser His His Ser
 210 215 220

Pro Thr Ser Cys Pro Pro Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu
 225 230 235 240

Arg Arg Phe Ile Ile Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe
 245 250 255

Leu Leu Val Leu Leu Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu
 260 265 270

Ile Pro Gly Thr Ser Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Arg Thr Cys Thr
 275 280 285

Thr Pro Ala Gln Gly Thr Ser Met Tyr Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys
 290 295 300

Pro Ser Asp Gly Asn Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala
 305 310 315 320

Phe Gly Lys Phe Leu Trp Gln Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu
 325 330 335

Ser Leu Leu Val Pro Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr
 340 345 350

Val Trp Val Ser Ala Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu
 355 360 365

Tyr Ser Ile Val Ser Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys
 370 375 380

Leu Trp Val Tyr Ile
 385

<210> 37
 <211> 389
 <212> PRT
 <213> B型肝炎病毒

<400> 37

Met Gly Gln Asn Leu Ser Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp
 1 5 10 15

His Gln Leu Asp Pro Ala Phe Arg Ala Asn Thr Ala Asn Pro Asp Trp
 20 25 30

Asp Phe Asn Pro Asn Lys Asp Thr Trp Pro Asp Ala Asn Lys Val Gly
 35 40 45

Ala Gly Ala Phe Gly Leu Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu
 50 55 60

Gly Trp Ser Pro Gln Ala Gln Gly Ile Leu Gln Thr Leu Pro Ala Asn
 65 70 75 80

Pro Pro Pro Ala Ser Thr Asn Arg Gln Thr Gly Arg Gln Pro Thr Pro
 85 90 95

Leu Ser Pro Pro Leu Arg Asn Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn
 100 105 110

Ser Thr Thr Phe His Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu
 115 120 125

Tyr Phe Pro Ala Gly Gly Ser Ser Ser Gly Ala Val Asn Pro Val Pro
 130 135 140

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

325

330

335

Ser Leu Leu Val Pro Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr
 340 345 350

Val Trp Leu Ser Val Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu
 355 360 365

Tyr Ser Ile Leu Ser Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys
 370 375 380

Leu Trp Val Tyr Ile
 385

<210> 38

<211> 389

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 38

Met Gly Gln Asn Leu Ser Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp
 1 5 10 15

His Gln Leu Asp Pro Ala Phe Arg Ala Asn Thr Ala Asn Pro Asp Trp
 20 25 30

Asp Phe Asn Pro Asn Lys Asp Thr Trp Pro Asp Ala Asn Lys Val Gly
 35 40 45

Ala Gly Ala Phe Gly Leu Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu
 50 55 60

Gly Trp Ser Pro Gln Ala Gln Gly Ile Leu Gln Thr Leu Pro Ala Asn
 65 70 75 80

Pro Pro Pro Ala Ser Thr Asn Arg Gln Thr Gly Arg Gln Pro Thr Pro
85 90 95

Leu Ser Pro Pro Leu Arg Asn Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn
100 105 110

Ser Thr Thr Phe His Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu
115 120 125

Tyr Phe Pro Ala Gly Gly Ser Ser Ser Gly Ala Val Asn Pro Val Pro
130 135 140

Thr Thr Ala Ser Pro Leu Ser Ser Ile Phe Ser Arg Ile Gly Asp Pro
145 150 155 160

Ala Leu Asn Met Glu Asn Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu
165 170 175

Val Leu Gln Ala Gly Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro
180 185 190

Gln Ser Leu Asp Ser Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr
195 200 205

Thr Val Cys Leu Gly Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser
210 215 220

Pro Thr Ser Cys Pro Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu
225 230 235 240

Arg Arg Phe Ile Ile Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe
245 250 255

Leu Leu Val Leu Leu Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu
 260 265 270

Ile Pro Gly Ser Ser Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Arg Thr Cys Thr
 275 280 285

Thr Pro Ala Gln Gly Thr Ser Met Tyr Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys
 290 295 300

Pro Ser Asp Gly Asn Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala
 305 310 315 320

Phe Gly Lys Phe Leu Trp Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu
 325 330 335

Ser Leu Leu Val Pro Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr
 340 345 350

Val Trp Leu Ser Val Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu
 355 360 365

Tyr Ser Ile Leu Ser Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys
 370 375 380

Leu Trp Val Tyr Ile
 385

<210> 39

<211> 399

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 39

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

Thr Thr Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro Ala
 20 25 30

Phe Arg Ala Asn Thr Lys Asn Pro Asp Trp Asp Asn Asn Pro Asn Lys
 35 40 45

Asp His Trp Thr Glu Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Ala Phe Gly Pro
 50 55 60

Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln Ala
 65 70 75 80

Gln Gly Met Leu Lys Thr Leu Pro Ala Asp Pro Pro Pro Ala Ser Thr
 85 90 95

Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Thr Pro Pro Leu Arg
 100 105 110

Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His Gln
 115 120 125

Ala Leu Gln Asp Pro Arg Val Lys Asn Leu Tyr Phe Pro Ala Gly Gly
 130 135 140

Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Pro Thr Thr Ala Ser Leu Ile
 145 150 155 160

Ser Ser Ile Phe Ser Arg Ile Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu Ser
 165 170 175

Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Gly Leu Gln Ala Gly Phe
 180 185 190

Phe Leu Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser Trp
 195 200 205

Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ala Pro Val Cys Leu Gly Gln
 210 215 220

Asn Ser Gln Ser Gln Ile Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro Pro
 225 230 235 240

Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile Phe
 245 250 255

Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu Asp
 260 265 270

Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser Thr
 275 280 285

Thr Ser Thr Gly Pro Cys Arg Thr Cys Thr Thr Leu Ala Gln Gly Thr
 290 295 300

Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Leu Lys Pro Ser Asp Gly Asn Cys
 305 310 315 320

Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Phe Leu Trp
 325 330 335

Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro Phe
 340 345 350

Val Gln Trp Phe Ala Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val Ile
 355 360 365

Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Leu Lys Pro
 370 375 380

Phe Ile Pro Leu Leu Leu Ile Ser Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395

<210> 40

<211> 399

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 40

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

Thr Thr Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro Ala
 20 25 30

Phe Arg Ala Asn Thr Arg Asn Pro Asp Trp Asp His Asn Pro Asn Lys
 35 40 45

Asp His Trp Thr Glu Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Ala Phe Gly Pro
 50 55 60

Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln Ala
 65 70 75 80

Gln Gly Met Leu Lys Thr Leu Pro Ala Asp Pro Pro Pro Ala Ser Thr
 85 90 95

Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Thr Pro Pro Leu Arg
 100 105 110

Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His Gln
 115 120 125

Ala Leu Gln Asp Pro Lys Val Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Ala Gly Gly
 130 135 140

Ser Ser Ser Gly Thr Val Ser Pro Val Pro Thr Thr Ala Ser Leu Ile
 145 150 155 160

Ser Ser Ile Phe Ser Arg Ile Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu Ser
 165 170 175

Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly Phe
 180 185 190

Phe Leu Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser Trp
 195 200 205

Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ala Pro Val Cys Leu Gly Gln
 210 215 220

Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro Pro
 225 230 235 240

Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile Phe
 245 250 255

Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu Asp
 260 265 270

Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser Thr
 275 280 285

Thr Ser Thr Gly Pro Cys Arg Thr Cys Thr Thr Leu Ala Gln Gly Thr
 290 295 300

Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Ser Lys Pro Ser Asp Gly Asn Cys
 305 310 315 320

Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Gly Lys Phe Leu Trp
 325 330 335

Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro Phe
 340 345 350

Val Gln Trp Phe Ala Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val Ile
 355 360 365

Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser Pro
 370 375 380

Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395

<210> 41

<211> 399

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 41

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

Thr Thr Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro Ala

370

375

380

Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395

<210> 42

<211> 399

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 42

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

Thr Thr Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro Ala
 20 25 30

Phe Arg Ala Asn Thr Arg Asn Pro Asp Trp Asp His Asn Pro Asn Lys
 35 40 45

Asp His Trp Thr Glu Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Ala Phe Gly Pro
 50 55 60

Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln Ala
 65 70 75 80

Gln Gly Met Leu Lys Thr Leu Pro Ala Asp Pro Pro Pro Ala Ser Thr
 85 90 95

Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Thr Pro Pro Leu Arg
 100 105 110

Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Thr Phe His Gln
 115 120 125

Ala Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Ala Gly Gly
 130 135 140

Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Val Pro Thr Thr Val Ser Leu Ile
 145 150 155 160

Ser Ser Ile Phe Ser Arg Thr Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu Gly
 165 170 175

Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly Phe
 180 185 190

Phe Leu Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser Trp
 195 200 205

Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Ala Pro Val Cys Leu Gly Gln
 210 215 220

Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser Cys Pro Pro
 225 230 235 240

Ile Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile Phe
 245 250 255

Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu Gly
 260 265 270

Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser Thr
 275 280 285

Thr Ile Thr Gly Pro Cys Arg Thr Cys Thr Thr Leu Ala Gln Gly Thr
 290 295 300

Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Ser Lys Pro Ser Asp Gly Asn Cys
 305 310 315 320

Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Gly Lys Phe Leu Trp
 325 330 335

Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro Phe
 340 345 350

Val Gln Trp Phe Ala Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val Ile
 355 360 365

Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile Leu Ser Pro
 370 375 380

Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395

<210> 43

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 43

Met Gly Ala Pro Leu Ser Thr Thr Arg Arg Gly Met Gly Gln Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Leu Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Leu Phe Arg Ala Asn Ser Ser Ser Pro Asp Trp Asp Phe Asn Thr Asn
 35 40 45

Lys Asp Ser Trp Pro Met Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Gly Tyr Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Val Leu Thr Thr Leu Pro Ala Asp Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Leu Ser Gly Arg Lys Pro Thr Gln Val Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr His Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Leu Asp Pro Arg Val Arg Ala Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Gln Asn Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Leu
 145 150 155 160

Thr Ser Ser Ile Ser Ser Lys Thr Gly Gly Pro Ala Met Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Thr Ser Gly Leu Leu Gly Pro Leu Arg Val Leu Gln Ala Val
 180 185 190

Cys Phe Leu Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Leu Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Leu Pro Gly Ser Thr
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Ala Leu Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Ser Lys Pro Ser Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Leu Gly Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Gln
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Cys Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Leu Val
 355 360 365

Ile Trp Met Ile Trp Tyr Trp Gly Pro Asn Leu Cys Ser Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Cys Tyr Leu Trp Val Ser Ile
 385 390 395 400

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Gln Asn Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Leu
 145 150 155 160

Thr Ser Ser Ile Ser Ser Lys Thr Gly Gly Pro Ala Met Asn Met Asp
 165 170 175

Asn Ile Thr Ser Gly Leu Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Val
 180 185 190

Cys Phe Leu Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Leu Pro Gly Cys Pro Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Leu Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Thr
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Leu Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Ser Lys Pro Ser Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Leu Gly Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Gln
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Cys Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Leu Val
 355 360 365

Ile Trp Met Ile Trp Tyr Trp Glu Pro Asn Leu Cys Ser Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Cys Tyr Leu Trp Val Ser Ile
 385 390 395 400

<210> 45

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 45

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

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Leu Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Leu Phe Arg Ala Asn Ser Ser Ser Pro Asp Trp Asp Phe Asn Thr Asn
 35 40 45

Lys Asp Ser Trp Pro Met Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Gly Tyr Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln

	245		250		255
Phe	Leu Phe	Ile Leu	Leu Leu	Cys Leu	Ile Phe
	260		265		270
Leu	Leu Val	Leu Leu	Pro Gly	Ser Thr	
Asp	Tyr Gln	Gly Met	Leu Pro	Val Cys	Pro Leu
	275		280		285
Leu	Leu Ala	Gln Gly			
Thr	Thr Ser	Thr Gly	Pro Cys	Lys Thr	Cys Thr
	290		295		300
Leu	Leu Val	Leu Leu	Pro Ser	Asp Gly	Asn
Thr	Ser Met	Phe Pro	Ser Cys	Cys Cys	Ser Lys
	305		310		315
Pro	Ser Asp	Gly Asn			
Cys	Thr Cys	Ile Pro	Ile Pro	Ser Ser	Trp Ala
		325		330	
Leu	Gly Lys	Tyr Leu			
Trp	Glu Trp	Ala Ser	Ala Arg	Phe Ser	Trp Leu
	340		345		350
Leu	Leu Val	Gln			
Phe	Val Gln	Trp Cys	Val Gly	Leu Ser	Pro Thr
	355		360		365
Leu	Leu Val				
Ile	Trp Met	Ile Trp	Tyr Trp	Gly Pro	Asn Leu
	370		375		380
Cys	Ser Ile	Leu Ser			
Pro	Phe Ile	Pro Leu	Leu Pro	Ile Phe	Cys Tyr
	385		390		395
Leu	Trp Val	Ser Ile			

<210> 46

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 46

Met Gly Ala Pro Leu Ser Thr Thr Arg Arg Gly Met Gly Gln Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Leu Phe Arg Ala Asn Ser Ser Ser Pro Asp Trp Asp Phe Asn Lys Asn
 35 40 45

Lys Asp Asn Trp Pro Met Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Gly Tyr Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Val Leu Thr Thr Leu Pro Ala Asp Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Arg Ser Gly Arg Lys Pro Thr Pro Val Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Gln Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Leu Asp Pro Arg Val Arg Ala Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Glu Thr Gln Asn Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Leu
 145 150 155 160

Thr Ser Ser Ile Phe Leu Lys Thr Gly Gly Pro Ala Thr Asn Met Asp
 165 170 175

Asn Ile Thr Ser Gly Leu Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Val
 180 185 190

Cys Phe Leu Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr Pro Gly Cys Pro Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Leu Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Leu Pro Gly Ser Thr
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Leu Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Ser Lys Pro Ser Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Leu Gly Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Gln
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Cys Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Leu Val
 355 360 365

Ile Trp Met Ile Trp Tyr Trp Gly Pro Asn Leu Cys Ser Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Cys Tyr Leu Trp Val Ser Ile
 385 390 395 400

<210> 47

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 47

Met Gly Ala Pro Leu Ser Thr Thr Arg Arg Gly Met Gly Gln Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Leu Phe Arg Ala Asn Ser Ser Ser Pro Asp Trp Asp Phe Asn Lys Asp
 35 40 45

Lys Asp Asn Trp Pro Met Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Gly Tyr Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Val Leu Thr Thr Leu Pro Ala Asp Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Arg Ser Gly Arg Lys Pro Thr Pro Val Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Gln Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Leu Asp Pro Arg Val Arg Ala Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Glu Thr Gln Asn Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Leu
 145 150 155 160

Thr Ser Ser Ile Phe Leu Lys Thr Gly Gly Pro Ala Thr Asn Met Asp
 165 170 175

Asn Ile Thr Ser Gly Leu Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Val
 180 185 190

Cys Phe Leu Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr Pro Gly Cys Pro Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Leu Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Leu Pro Gly Ser Thr
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Leu Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Ser Lys Pro Ser Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Leu Gly Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Gln
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Cys Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Leu Val
 355 360 365

Ile Trp Met Ile Trp Tyr Trp Gly Pro Asn Leu Cys Ser Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Cys Tyr Leu Trp Val Ser Ile
 385 390 395 400

<210> 48

<211> 395

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 48

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

Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Leu Pro Asp His Gln Leu Asp Pro Ala
 20 25 30

Phe Arg Ala Asn Thr Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Lys Lys
 35 40 45

Asp Pro Trp Pro Glu Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Ala Tyr Gly Pro
 50 55 60

Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln Ser
 65 70 75 80

Gln Gly Thr Leu Thr Thr Leu Pro Ala Asp Pro Pro Pro Ala Ser Thr
 85 90 95

Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu Arg
 100 105 110

Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His Gln
 115 120 125

Ala Leu Gln Asn Pro Lys Val Ser Pro Ala Gly Gly Ser Ser Ser Gly
 130 135 140

Ile Val Asn Leu Val Pro Thr Ile Ala Ser His Ile Ser Ser Ile Phe
 145 150 155 160

Ser Arg Ile Gly Asp Pro Val Pro Asn Met Glu Asn Ile Thr Ser Gly
 165 170 175

Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly Phe Phe Leu Leu Thr
 180 185 190

Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser Trp Trp Thr Ser Leu
 195 200 205

Asn Phe Leu Gly Gly Val Pro Val Cys Pro Gly Leu Asn Ser Gln Ser
 210 215 220

Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Ile Ser Cys Pro Pro Thr Cys Pro Gly
 225 230 235 240

Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile Phe Leu Phe Ile Leu
 245 250 255

Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu Asp Tyr Gln Gly Met
 260 265 270

Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser Thr Thr Ser Thr Gly
 275 280 285

Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly Asn Ser Met Tyr Pro
 290 295 300

Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn Cys Thr Cys Ile Pro
 305 310 315 320

Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu Trp Glu Trp Ala Ser
 325 330 335

Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro Phe Val Gln Trp Phe
 340 345 350

Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Ala Ile Trp Met Met Trp
 355 360 365

Tyr Trp Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Leu Ser Pro Phe Ile Pro Leu
 370 375 380

Leu Pro Ile Phe Phe Phe Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395

<210> 49

<211> 399

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 49

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

Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Leu Pro Asp His Gln Leu Asp Pro Ala
 20 25 30

Phe Arg Ala Asn Thr Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Lys Lys
 35 40 45

Asp Pro Trp Pro Glu Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Ala Tyr Gly Pro
 50 55 60

Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Gln Gly Thr Leu Thr Thr Leu Pro Ala Asp Pro Pro Pro Ala Ser Thr
 85 90 95

Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu Arg
 100 105 110

Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His Gln

290

295

300

Ser Met Tyr Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn Cys
 305 310 315 320

Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu Trp
 325 330 335

Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro Phe
 340 345 350

Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Ala Ile
 355 360 365

Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Leu Ser Pro
 370 375 380

Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395

<210> 50

<211> 399

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 50

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

Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Leu Pro Asp His Gln Leu Asp Pro Ala
 20 25 30

Phe Arg Ala Asn Thr Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Lys Lys
 35 40 45

Asp Pro Trp Pro Glu Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Ala Tyr Gly Pro
 50 55 60

Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Gln Gly Thr Leu Thr Thr Leu Pro Ala Asp Pro Pro Pro Ala Ser Thr
 85 90 95

Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu Arg
 100 105 110

Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His Gln
 115 120 125

Ala Leu Gln Asn Pro Lys Val Arg Gly Leu Tyr Leu Pro Ala Gly Gly
 130 135 140

Ser Ser Ser Gly Ile Val Asn Pro Val Pro Thr Ile Ala Ser His Ile
 145 150 155 160

Ser Ser Ile Phe Ser Arg Ile Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu Asn
 165 170 175

Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly Phe
 180 185 190

Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser Trp
 195 200 205

Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Val Pro Val Cys Pro Gly Leu
 210 215 220

Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Ile Ser Cys Pro Pro
 225 230 235 240

Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile Phe
 245 250 255

Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu Asp
 260 265 270

Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser Thr
 275 280 285

Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly Asn
 290 295 300

Ser Met Tyr Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn Cys
 305 310 315 320

Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu Trp
 325 330 335

Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro Phe
 340 345 350

Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Ala Ile
 355 360 365

Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Leu Ser Pro
 370 375 380

Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395

<210> 51
 <211> 399
 <212> PRT
 <213> B型肝炎病毒

<400> 51

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

Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Leu Pro Asp His Gln Leu Asp Pro Ala
 20 25 30

Phe Arg Ala Asn Thr Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Lys Lys
 35 40 45

Asp Pro Trp Pro Glu Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Ala Tyr Gly Pro
 50 55 60

Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln Ser
 65 70 75 80

Gln Gly Thr Leu Thr Thr Leu Pro Ala Asp Pro Pro Pro Ala Ser Thr
 85 90 95

Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu Arg
 100 105 110

Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His Gln
 115 120 125

Ala Leu Gln Asn Pro Lys Val Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Ala Gly Gly
 130 135 140

Ser Ser Ser Gly Ile Val Asn Pro Val Pro Thr Ile Ala Ser His Ile
 145 150 155 160

Ser Ser Ile Phe Ser Arg Ile Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu Asn
 165 170 175

Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly Phe
 180 185 190

Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Asn Leu Asp Ser Trp
 195 200 205

Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Val Pro Val Cys Pro Gly Leu
 210 215 220

Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Ile Ser Cys Pro Pro
 225 230 235 240

Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile Phe
 245 250 255

Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu Asp
 260 265 270

Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser Thr
 275 280 285

Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly Asn
 290 295 300

Ser Met Tyr Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn Cys
 305 310 315 320

Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu Trp
 325 330 335

Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro Phe
 340 345 350

Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Ala Ile
 355 360 365

Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Leu Ser Pro
 370 375 380

Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395

<210> 52

<211> 395

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 52

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

Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Leu Pro Asp His Gln Leu Asp Pro Ala
 20 25 30

Phe Arg Ala Asn Thr Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Lys Lys
 35 40 45

Asp Pro Trp Pro Glu Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Ala Tyr Gly Pro
 50 55 60

Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln Ser
65 70 75 80

Gln Gly Thr Leu Thr Thr Leu Pro Ala Asp Pro Pro Pro Ala Ser Thr
85 90 95

Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu Arg
100 105 110

Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His Gln
115 120 125

Ala Leu Gln Asn Pro Lys Val Ser Pro Ala Gly Gly Ser Ser Ser Gly
130 135 140

Ile Val Asn Pro Val Pro Thr Ile Ala Ser His Ile Ser Ser Ile Phe
145 150 155 160

Ser Arg Ile Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu Asn Ile Thr Ser Gly
165 170 175

Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Gly Phe Phe Leu Leu Thr
180 185 190

Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser Trp Trp Thr Ser Leu
195 200 205

Asn Phe Leu Gly Gly Val Pro Val Cys Pro Gly Leu Asn Ser Gln Ser
210 215 220

Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Ile Ser Cys Pro Pro Thr Cys Pro Gly
225 230 235 240

Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile Phe Leu Phe Ile Leu
 245 250 255

Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu Asp Tyr Gln Gly Met
 260 265 270

Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly Ser Ser Thr Thr Ser Thr Gly
 275 280 285

Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Pro Ala Gln Gly Asn Ser Met Tyr Pro
 290 295 300

Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn Cys Thr Cys Ile Pro
 305 310 315 320

Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Lys Tyr Leu Trp Glu Trp Ala Ser
 325 330 335

Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro Phe Val Gln Trp Phe
 340 345 350

Val Gly Leu Pro Pro Thr Val Trp Leu Ser Ala Ile Trp Met Met Trp
 355 360 365

Tyr Trp Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Leu Ser Pro Phe Ile Pro Leu
 370 375 380

Leu Pro Ile Phe Phe Phe Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395

<210> 53

<211> 395

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 53

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

Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Leu Pro Asp His Gln Leu Asp Pro Ala
 20 25 30

Phe Arg Ala Asn Thr Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Lys Lys
 35 40 45

Asp Pro Trp Pro Glu Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Ala Tyr Gly Pro
 50 55 60

Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln Ser
 65 70 75 80

Gln Gly Thr Leu Thr Thr Leu Pro Ala Asp Pro Pro Pro Ala Ser Thr
 85 90 95

Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu Arg
 100 105 110

Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His Gln
 115 120 125

Ala Leu Gln Asn Pro Lys Val Ser Pro Ala Gly Gly Ser Ser Ser Gly
 130 135 140

Ile Val Asn Pro Val Pro Thr Ile Ala Ser His Ile Ser Ser Ile Phe
 145 150 155 160

Ser Arg Ile Gly Asp Pro Ala Pro Asn Met Glu Asn Ile Thr Ser Gly

340

345

350

Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Ala Ile Trp Met Met Trp
 355 360 365

Tyr Trp Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Leu Ser Pro Phe Ile Pro Leu
 370 375 380

Leu Pro Ile Phe Phe Phe Leu Trp Val Tyr Ile
 385 390 395

<210> 54

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 54

Met Gly Ala Pro Leu Ser Thr Ala Arg Arg Gly Met Gly Gln Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Leu Phe Arg Ala Asn Ser Ser Ser Pro Asp Trp Asp Phe Asn Thr Asn
 35 40 45

Lys Asp Asn Trp Pro Met Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Gly Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Ser Pro Pro Asp Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Arg Ser Gly Arg Lys Pro Thr Pro Val Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Gln Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Leu Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Glu Thr Gln Asn Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Leu
 145 150 155 160

Thr Ser Ser Ile Phe Ser Lys Thr Gly Asp Pro Ala Met Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Thr Ser Gly Leu Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Val
 180 185 190

Cys Phe Leu Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Lys Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Val Pro Pro Gly Cys Pro Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Ile Ser Asn His Leu Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Leu Pro Gly Ser Thr
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Leu Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Gly Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Gln
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Cys Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Leu Val
 355 360 365

Ile Trp Met Ile Trp Tyr Trp Gly Pro Asn Leu Cys Ser Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Cys Tyr Leu Trp Ala Ser Ile
 385 390 395 400

<210> 55

<211> 399

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 55

Met Gly Ala Pro Leu Ser Thr Ala Arg Arg Gly Met Gly Gln Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Leu Phe Arg Ala Asn Ser Ser Ser Pro Asp Trp Asp Phe Asn Thr Asn
 35 40 45

Lys Asp Asn Trp Pro Met Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Gly Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Ser Pro Pro Asp Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Arg Ser Gly Arg Lys Pro Thr Pro Val Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Glu Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Gln Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Leu Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Pro Ala Gly Gly
 130 135 140

Ser Ser Ser Glu Thr Gln Asn Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Leu Thr
 145 150 155 160

Ser Ser Ile Phe Ser Lys Thr Gly Asp Pro Ala Met Asn Met Glu Asn
 165 170 175

Ile Thr Ser Gly Leu Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Val Cys
 180 185 190

Phe Leu Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser Trp
 195 200 205

Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Val Pro Pro Gly Cys Pro Gly Gln
 210 215 220

Asn Ser Gln Ser Pro Ile Ser Asn His Leu Pro Thr Ser Cys Pro Pro
 225 230 235 240

Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile Phe
 245 250 255

Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu Asp
 260 265 270

Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Leu Pro Gly Ser Thr Thr
 275 280 285

Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Leu Ala Gln Gly Thr
 290 295 300

Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn Cys
 305 310 315 320

Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Trp
 325 330 335

Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Gln Phe
 340 345 350

Val Gln Trp Cys Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Leu Val Ile
 355 360 365

Trp Met Ile Trp Tyr Trp Gly Pro Asn Leu Cys Ser Ile Leu Arg Pro
 370 375 380

Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Cys Tyr Leu Trp Ala Ser Ile
 385 390 395

<210> 56

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 56

Met Gly Ala Pro Leu Ser Thr Ala Arg Arg Gly Met Gly Gln Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Leu Phe Arg Ala Asn Ser Ser Ser Pro Asp Trp Asp Phe Asn Thr Asn
 35 40 45

Lys Asp Asn Trp Pro Met Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Gly Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Ser Pro Pro Asp Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Arg Ser Gly Arg Lys Pro Thr Pro Val Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Gln Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Leu Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Leu Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Glu Thr Gln Asn Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Leu
 145 150 155 160

Thr Ser Ser Ile Phe Ser Lys Thr Gly Asp Pro Ala Met Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Thr Ser Gly Leu Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Val
 180 185 190

Cys Phe Leu Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Lys Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Scr Leu Asn Phe Leu Gly Val Pro Pro Gly Cys Pro Gly
 210 215 220

Gln Asn Ser Gln Ser Pro Ile Ser Asn His Leu Pro Thr Ser Cys Pro
 225 230 235 240

Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe Ile Ile
 245 250 255

Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Leu Pro Gly Ser Thr
 275 280 285

Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Lys Thr Cys Thr Thr Leu Ala Gln Gly
 290 295 300

Thr Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp Gly Asn
 305 310 315 320

Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Gly Lys Tyr Leu
 325 330 335

Trp Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu Val Gln
 340 345 350

Phe Val Gln Trp Cys Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Leu Val
 355 360 365

Ile Trp Met Ile Trp Tyr Trp Gly Pro Asn Leu Cys Ser Ile Leu Ser
 370 375 380

Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Cys Tyr Leu Trp Ala Ser Ile
 385 390 395 400

<210> 57

<211> 400

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 57

Met Gly Ala Pro Leu Ser Thr Ala Arg Arg Gly Met Gly Gln Asn Leu
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
 20 25 30

Leu Phe Arg Ala Asn Ser Ser Ser Pro Asp Trp Asp Phe Asn Thr Asn

35

40

45

Lys Asp Asn Trp Pro Met Ala Asn Lys Val Gly Val Gly Gly Phe Gly
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Leu Leu Gly Trp Ser Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Ile Leu Thr Thr Ser Pro Pro Asp Pro Pro Pro Ala Ser
 85 90 95

Thr Asn Arg Arg Ser Gly Arg Lys Pro Thr Pro Val Ser Pro Pro Leu
 100 105 110

Arg Asp Thr His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Gln Phe His
 115 120 125

Gln Ala Leu Leu Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Phe Pro Ala Gly
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Glu Thr Gln Asn Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Leu
 145 150 155 160

Thr Ser Ser Ile Phe Ser Lys Thr Gly Asp Pro Val Met Asn Met Glu
 165 170 175

Asn Ile Thr Ser Gly Leu Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln Ala Val
 180 185 190

Cys Phe Leu Leu Thr Lys Ile Leu Thr Ile Pro Lys Ser Leu Asp Ser
 195 200 205

Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Val Pro Pro Gly Cys Pro Gly

385

390

395

400

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Protease 辨識序列

<400> 58

Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro

1

5

<210> 59

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> Protease 辨識序列

<400> 59

ctggaagttc tgttccaggg gccc

24

<210> 60

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Pre-S2 區域之部分胺基酸序列

<400> 60

Ser Ile Ser Ala Arg Thr

1

5

<210> 61

<211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> Pre-S2 區域之部分胺基酸序列

<400> 61

Ser Ile Leu Ser Lys Thr
 1 5

<210> 62
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> Pre-S2 區域之部分胺基酸序列

<400> 62

Ser Ile Phe Ser Arg Ile
 1 5

<210> 63
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 引子

<400> 63
 cacatcagga ttctaggac c

21

<210> 64
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

<223> 引子

<400> 64

aggttggtga gtgattggag

20

<210> 65

<211> 26

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 探針

<400> 65

cagagtctag actcgtgggtg gacttc

26

<210> 66

<211> 183

<212> PRT

<213> B型肝炎病毒

<400> 66

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

Ser Phe Leu Pro Ser Asp Phe Phe Pro Ser Ile Arg Asp Leu Leu Asp
 20 25 30

Thr Ala Ser Ala Leu Tyr Arg Glu Ala Leu Glu Ser Pro Glu His Cys
 35 40 45

Ser Pro His His Thr Ala Leu Arg Gln Ala Ile Leu Cys Trp Gly Glu
 50 55 60

Leu Met Asn Leu Ala Thr Trp Val Gly Ser Asn Leu Glu Asp Pro Ala
 65 70 75 80

Ser Arg Glu Leu Val Val Ser Tyr Val Asn Val Asn Met Gly Leu Lys
 85 90 95

Ile Arg Gln Leu Leu Trp Phe His Ile Ser Cys Leu Thr Phe Gly Arg
 100 105 110

Glu Thr Val Leu Glu Tyr Leu Val Ser Phe Gly Val Trp Ile Arg Thr
 115 120 125

Pro Pro Ala Tyr Arg Pro Pro Asn Ala Pro Ile Leu Ser Thr Leu Pro
 130 135 140

Glu Thr Thr Val Val Arg Arg Arg Gly Arg Ser Pro Arg Arg Arg Thr
 145 150 155 160

Pro Ser Pro Arg Arg Arg Arg Ser Gln Ser Pro Arg Arg Arg Arg Ser
 165 170 175

Gln Ser Arg Glu Ser Gln Cys
 180

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

用於對HBV產生免疫反應之類病毒粒子

【中文】

本發明之目的在於提供一種對各種基因型之HBV可誘發免疫反應之抗原，係提供一種類病毒粒子組成物，其係由包含數種類以上之HBs-L抗原蛋白質之類病毒粒子或其等組合而成。

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖22

【本代表圖之符號簡單說明】：無

申請專利範圍

1. 一種類病毒粒子，係含有單一種類HBs-L抗原蛋白質之類病毒粒子，其特徵係前述HBs-L抗原蛋白質之基因型係A、B、D、E、F、G、H、或此等各基因型之突變體中任一者，用於對數種類以上之基因型之HBV產生免疫反應。
2. 一種類病毒粒子，係含有2種類以上HBs-L抗原蛋白質之類病毒粒子，其特徵係前述HBs-L抗原蛋白質之基因型係選自A、B、C、D、E、F、G、H及此等各基因型之突變體所成之群，用於對數種類之基因型之HBV產生免疫反應。
3. 如申請專利範圍第1或2項所記載之類病毒粒子，其中，免疫反應係體液免疫或細胞免疫。
4. 一種類病毒粒子組成物，其特徵係其之HBs-L抗原蛋白質，係包含：僅含有基因型C之HBs-L抗原蛋白質或其突變體之類病毒粒子、及申請專利範圍第1項所記載之類病毒粒子。
5. 一種類病毒粒子組成物，其特徵係至少含有2種類以上之申請專利範圍第1~3項所記載之類病毒粒子。
6. 一種類病毒粒子組成物，其特徵係其之HBs-L抗原蛋白質，係包含：僅含有基因型C之HBs-L抗原蛋白質或其突變體之類病毒粒子、及申請專利範圍第5項所記載之類病毒粒子組成物。
7. 如申請專利範圍第1~6項中任一項所記載之類病毒粒子或類病毒粒子組成物，其中，基因型A之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列為序列編號1~

9中任一者所示之序列；基因型B之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列為序列編號10～18中任一者所示之序列；基因型C之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列為序列編號19～28中任一者所示之序列；基因型D之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列為序列編號29～38中任一者所示之序列；基因型E之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列為序列編號39～42中任一者所示之序列；基因型F之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列為序列編號43～47中任一者所示之序列；基因型G之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列為序列編號48～53中任一者所示之序列；基因型H之HBs-L抗原蛋白質之胺基酸序列為序列編號54～57中任一者所示之序列。

8. 一種類病毒粒子組成物，其特徵係含有：如申請專利範圍第1～7項中任一項所記載之類病毒粒子或類病毒粒子組成物、及含有HBV核心抗原之類病毒粒子。
9. 一種B型肝炎之治療用及/或預防性疫苗，其特徵係包含如申請專利範圍第1～8項中任一項所記載之類病毒粒子或類病毒粒子組成物。

