



(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 202448925 A

(43) 公開日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 16 日

(21) 申請案號：113117444

(22) 申請日：中華民國 113 (2024) 年 05 月 10 日

(51) Int. Cl.：

C07K16/12 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

C12N15/13 (2006.01)

C12N15/63 (2006.01)

C12N15/64 (2006.01)

(30) 優先權：2023/05/12

世界智慧財產權組織

PCT/JP2023/018019

2023/08/10

日本

2023-131537

(71) 申請人：國立大學法人東京大學 (日本) THE UNIVERSITY OF TOKYO (JP)

日本

(72) 發明人：新藏礼子 SHINKURA, REIKO (JP)；玉野竜太郎 TAMANO, RYUTARO (JP)；高

橋慧崇 TAKAHASHI, KEISHYUU (JP)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：5 共 84 頁

(54) 名稱

與艱難梭菌結合之抗體

(57) 摘要

本發明之發明人等進行銳意研究，結果發現了一種與腸內細菌、尤其是艱難梭菌細菌體及其他腸內細菌之細菌體結合，而抑制其增殖之抗體。本發明起到如下效果：提供與腸內細菌、尤其是艱難梭菌細菌體及其他腸內細菌之細菌體結合之抗體及其抗原結合片段以及其用途。

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

與艱難梭菌結合之抗體

### 【中文】

本發明之發明人等進行銳意研究，結果發現了一種與腸內細菌、尤其是艱難梭菌細菌體及其他腸內細菌之細菌體結合，而抑制其增殖之抗體。本發明起到如下效果：提供與腸內細菌、尤其是艱難梭菌細菌體及其他腸內細菌之細菌體結合之抗體及其抗原結合片段以及其用途。

### 【指定代表圖】

無

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

與艱難梭菌結合之抗體

### 【技術領域】

#### 【0001】

本發明係關於一種與艱難梭菌(Clostridioides Clostridioides difficile 菌(C.difficile 菌))結合，具有抑制其增殖之效果等之抗體及其抗原結合片段以及該抗體之用途。

### 【先前技術】

#### 【0002】

腸道內對於生物體而言，相當於「體外」，故而成為始終暴露於非常多種且大量之腸內常駐細菌、病毒、源自食物等之抗原之狀態。此種腸內常駐細菌形成腸內菌群。

#### 【0003】

已知該腸內菌群經由包含腸上皮細胞等之黏膜面，對生物體發揮多種多樣之功能，亦已知曉若不存在腸內細菌，則腸道免疫系統不會正常發育(非專利文獻1~3)。

#### 【0004】

若腸內菌群發生變化而使與宿主之共生關係崩壞，則腸道免疫系統被過度刺激而其恆常性被打亂，進而誘發炎症性腸病、大腸癌、哮喘、過敏、肥胖等諸多疾病。有鑒於此，已知腸道免疫系統不僅排除病原體等，於維持免疫系統整體之恆常性亦起到重要作用(非專利文獻4~7)。

#### 【0005】

先前，雖已多次嘗試使用抗生素來控制腸內菌群，但是作為問題方面，可舉出因抗生素耐性菌之問題而不再見效。因此，無論先前之嘗試如何，很多患者仍苦於與艱難梭菌腸炎或其他腸內菌群相關之炎症性腸病。又，作為相對新之方法，嘗試糞便移植等，但其治療效果尚不穩定。其結果，若干嘗試已中止作為治療法之開發。又，先前，研究並商品化了將針對於腸內菌群釋出之毒素之抗體用作治療用藥。然而，該抗體醫藥終歸是針對於毒素，故而使用其之治療法僅為對症療法。因此，期待開發用於根本性地治療與腸內菌群相關之炎症性腸病的醫藥。

### 【0006】

與炎症性腸病相關之艱難梭菌作為會引起院內感染之菌，係與MRSA(methicillin-resistant staphylococcus aureus，耐甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌)一併需注意之菌。實際上，據美國之統計，每年40-50萬人左右感染，15000~20000人左右死亡。艱難梭菌感染多數情況下發生於長期投予抗生素之患者，且就其係一旦罹患，再次發生之機率高達15-35%之疾病之方面而言，於炎症性腸病相關細菌中，尤其需要有效之治療。現狀為正進行利用萬古黴素等強效之抗生素之治療，但菌之毒素會殘留，且會助長具抗生素耐性之菌之產生，因此謀求代替方法。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

### 【0007】

[非專利文獻1]Cerf-Bensussan N, and Gaboriau-Routhiau V., Nat Rev Immunol 2010; 10: 735

[非專利文獻2]Hooper LV, and Macpherson AJ., Nat Rev Immunol

2010; 10: 159

[非專利文獻3]Round JL, and Mazmanian SK, Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 12204

[非專利文獻4]Vijay-Kumar M, et al., Science 2010; 328: 228

[非專利文獻5]Shulzhenko N, et al. , Nat Med 2011 ; 17: 1585

[非專利文獻6]Bry L, et al. , Science 1996; 273: 1380

[非專利文獻7]Turnbaugh PJ, et al., Nature 2006; 444: 1027

### 【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

#### 【0008】

本發明之課題在於提供一種與艱難梭菌細菌體結合之抗體、及其抗原結合片段以及該等之用途。

[解決問題之技術手段]

#### 【0009】

本發明之發明人等不斷地銳意研究，結果發現一種與腸內細菌、尤其是艱難梭菌細菌體及其他腸內細菌之細菌體結合，抑制其增殖之抗體。又，亦明確該抗體進而與存在於異常之腸內菌群(dysbiosis)之細菌結合。

#### 【0010】

於一態樣中，本發明提供一種與艱難梭菌細菌體結合，抑制其增殖之抗體或其抗原結合片段。

#### 【0011】

於一態樣中，本發明提供一種永生細胞，其產生與艱難梭菌細菌體結合，抑制其增殖之抗體。

**【0012】**

於一態樣中，本發明提供一種組合物，其包含與艱難梭菌細菌體結合，抑制其增殖之抗體或其抗原結合片段。

**【0013】**

於一態樣中，本發明提供一種疾病之治療方法，其使用與艱難梭菌細菌體結合，抑制其增殖之抗體或其抗原結合片段。

**【0014】**

於一態樣中，本發明提供如下項目。

**[項目1]**

一種抗體或其抗原結合片段，上述抗體與艱難梭菌(*C.difficile*)細菌體結合，抑制艱難梭菌之增殖，且包含：

序列編號3表示之重鏈可變區之重鏈CDR1、重鏈CDR2、及重鏈CDR3；以及

序列編號4表示之輕鏈可變區之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2、及輕鏈CDR3；或

序列編號13表示之重鏈可變區之重鏈CDR1、重鏈CDR2、及重鏈CDR3；以及

序列編號14表示之輕鏈可變區之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2、及輕鏈CDR3。

**[項目2]**

如項目1所記載之抗體或其抗原結合片段，其中上述抗體包含：

序列編號5表示之重鏈CDR1、序列編號6表示之重鏈CDR2、序列編號7表示之重鏈CDR3；及

序列編號8表示之輕鏈CDR1、序列編號9表示之輕鏈CDR2、序列編號10表示之輕鏈CDR3。

[項目3]

如項目1所記載之抗體或其抗原結合片段，其中上述抗體包含：

序列編號15表示之重鏈CDR1、序列編號16表示之重鏈CDR2、序列編號17表示之重鏈CDR3；及

序列編號18表示之輕鏈CDR1、序列編號19表示之輕鏈CDR2、序列編號20表示之輕鏈CDR3。

[項目4]

一種核酸，其編碼如項目1所記載之抗體或其抗原結合片段。

[項目5]

一種表現載體，其包含如項目4所記載之核酸。

[項目6]

一種細胞，其包含如項目4所記載之核酸。

[項目7]

一種組合物，其包含如項目1所記載之抗體或其抗原結合片段。

[項目8]

如項目7所記載之組合物，其係冷凍乾燥狀態。

[發明之效果]

### 【0015】

本發明起到如下效果：提供一種與腸內細菌、尤其是艱難梭菌細菌體及其他腸內細菌之細菌體結合之抗體及其抗原結合片段以及其用途。

### 【圖式簡單說明】

**【0016】**

圖1係表示試驗SNK0004抗體及SNK0005抗體對於艱難梭菌之結合能力所得之結果之圖。

圖2係表示試驗SNK0004抗體及SNK0005抗體、以及W27抗體之IgG1型抗體(rW27IgG)及陰性對照IgA抗體(Control rIgA)之艱難梭菌增殖抑制能力所得之結果的圖。

圖3係表示針對與SNK0004抗體結合之源自IBD患者糞便之細菌，藉由基於IgA指數之定量資料評價每個細菌種類之結合特性所得之結果的圖。

圖4係表示針對與SNK0005抗體結合之源自IBD患者糞便之細菌，藉由基於IgA指數之定量資料評價每個細菌種類之結合特性所得之結果的圖。

圖5係表示針對SNK0004、SNK0005抗體、以及以前製成之RS\_H000\_L001、SNK0001、SNK0002、SNK0003抗體(WO2023/277142)，試驗與該等結合之源自IBD患者糞便之細菌之比率所得之結果的圖。

**【實施方式】****【0017】**

(定義)

本說明書中，於表示出複數個數值之範圍之情形時，亦同樣意指由該等複數個範圍中任意之下限值及上限值之組合所構成之範圍。

**【0018】**

於本說明書中，「抗體」係於最廣泛之含義下被使用，包括表現出所欲之抗原結合活性之單株抗體、多株抗體、及抗體片段，但並不限定於

該等。全長抗體包含主要由多肽構成之重鏈及輕鏈。重鏈及輕鏈各自包含識別抗原之稱為可變區之部位，該部位一般各自稱為重鏈可變區及輕鏈可變區。進而詳細而言，該可變區自胺基末端起依序具有特定為識別抗原之部位之各自稱為CDR1~3之部位。再者，更詳細而言，該等CDR1~3亦稱為重鏈CDR1、重鏈CDR2、重鏈CDR3、輕鏈CDR1、輕鏈CDR2、輕鏈CDR3等。又，重鏈及輕鏈之除CDR1~3以外之區各者自胺基末端起依序稱為重鏈FR1~4及輕鏈FR1~4。

#### 【0019】

抗體除包含2個重鏈及2個輕鏈之形態以外，亦可為包含1個重鏈及1個輕鏈之抗體(亦稱為單鏈抗體)之形態。又，抗體亦可為如下形態：除具有2個重鏈及2個輕鏈以外，亦具有J(joining，連接)鏈及視情況而定之SC(secretary component，分泌性成分)之二聚物或多聚物之形態。

#### 【0020】

抗體可為任意之類型，例如：IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY等；或者亞型，例如：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1或IgA2等。

#### 【0021】

抗體可具有源自同種之胺基酸序列，亦可具有源自異種之胺基酸。於源自同種之情形時，例如可例舉：人類源、小鼠源、大鼠源、倉鼠源、兔源、山羊源、驢源、豬源、牛源、馬源、雞源、猴源、黑猩猩源、駱駝源、駱馬源等。

#### 【0022】

源自異種之情形亦無特別限定，例如可例舉源自人類、小鼠、大鼠、倉鼠、兔、山羊、綿羊、驢、豬、牛、馬、雞、猴、黑猩猩、駱駝、

駱馬等任意2種以上之抗體。

### 【0023】

於本說明書中，抗體之「抗原結合片段」係指保持與抗原特異性地結合之能力的抗體之1個以上片段。已知抗體之與抗原特異性地結合之能力亦可藉由包含其一部分之片段而維持。作為一態樣，抗體之「抗原結合片段」可為：Fab片段，其包含輕鏈可變區(VL)、重鏈可變區(VH)、輕鏈恆定區(CL)及作為重鏈恆定區之一部分之CH1結構域；F(ab')<sub>2</sub>片段，其包含於鉸鏈區藉由二硫交聯而連結之2個Fab片段；Fd片段，其包含VH及CH1結構域；Fv片段，其包含抗體之單一臂之VL及VH結構域；dAb片段，其包含單一之可變結構域；以及單離之互補決定區(CDR)；但並不限定於該等。

### 【0024】

本發明之抗體可為經CDR移植之抗體。於一例中，於經CDR移植之抗體中，源自1種動物種類之抗體之CDR區之一部分或全部之序列可被另一動物種類之CDR序列置換。例如，1個以上之小鼠抗體之CDR可被人類抗體之CDR序列置換。

### 【0025】

當鑑定抗體之重鏈可變區中之重鏈CDR1~3及輕鏈可變區中之輕鏈CDR1~3時，可使用從業者所周知之方法。例如，例如可使用從業者所周知之「Kabat定義」(Kabat等人，Ann. NY Acad, Sci. 1971, Vol. 190, pp. 382-391及Kabat, E.A.等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，1991, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication, pp. 91-3242)、 「Chothia定義」(Chothia et al. , Nature,

1989, Vol. 342, pp. 877-883)、「接觸定義」(MacCallum et al., J. Mol. Biol., 1996, Vol. 262, pp. 732-745)等。鑑定抗體內之CDR序列時，亦可基於公共資料庫之資訊來鑑定CDR(例如 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast>)。

### 【0026】

本說明書中，「同一性」係指2個以上能夠比對之胺基酸序列或鹼基序列相對於彼此相同之胺基酸序列或鹼基序列之程度。因此，某2個胺基酸序列或鹼基序列之同一性越高，該等序列之同一性或類似性越高。通常，胺基酸序列或鹼基序列之同一性之水準係利用序列分析用工具FASTA，使用內定參數來決定。或者可利用Karlin及Altschul之BLAST(Basic Local Alignment Search Tool，鹼基局部比對檢索工具)算法(例如Karlin S, Altschul SF. Proc. Natl Acad Sci USA. 87: 2264-2268(1990)、Karlin S, Altschul SF. Natl Acad Sci USA.90: 5873-7(1993)等)來決定。已開發出基於此種BLAST之算法之稱為BLASTN或BLASTX之程式(例如Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. J Mol Biol. 215: 403-10(1990)等)。該等解析方法之具體方法係公知，可參照NCBI之網站。例如，某一胺基酸序列A與另一胺基酸序列B特定之%相同意指胺基酸序列A與胺基酸序列B具有該%之同一性。

### 【0027】

於本說明書中，「單株」係表示從實質上均勻之抗體集群所獲得之抗體等之特徵之修飾語。此種抗體集群所含之各抗體除可微量地存在之可能天然產生之突變外相同。

### 【0028】

本說明書中，「保守性置換技術」意指胺基酸殘基被具有類似側鏈之胺基酸殘基置換之技術。

#### 【0029】

例如離胺酸、精胺酸、組胺酸等具有鹼性側鏈之胺基酸殘基彼此間進行置換屬於保守性置換技術。此外，如下胺基酸殘基彼此間之置換亦同樣屬於保守性置換技術：天冬胺酸、麩胺酸等具有酸性側鏈之胺基酸殘基；甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸等具有不帶電性極性側鏈之胺基酸殘基；丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸等具有非極性側鏈之胺基酸殘基；蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸等具有 $\beta$ -分枝側鏈之胺基酸殘基；酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸等具有芳香族側鏈之胺基酸殘基。

#### 【0030】

(與艱難梭菌細菌體結合之抗體或其抗原結合片段)

本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體與艱難梭菌細菌結合。典型而言，本發明之抗體與存在於培養上清液中之未被破壞之艱難梭菌細菌結合。

#### 【0031】

本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體可使用自融合瘤等源自B細胞之抗體產生細胞所產生者，亦可將使用基因重組技術，將編碼該抗體之核酸導入至免疫系統以外之細胞所產生者作為重組抗體來使用。

#### 【0032】

本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體較佳為IgA抗體。

#### 【0033】

於一態樣中，本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體包含如下重鏈可變區以及如下輕鏈可變區，

該重鏈可變區包含：含有序列編號3表示之胺基酸序列的重鏈可變區之重鏈CDR1之胺基酸序列、重鏈CDR2之胺基酸序列、及重鏈CDR3之胺基酸序列，

該輕鏈可變區包含：含有序列編號4表示之胺基酸序列的輕鏈可變區之輕鏈CDR1之胺基酸序列、輕鏈CDR2之胺基酸序列、及輕鏈CDR3之胺基酸序列。

序列名(序列編號)	胺基酸序列
SNK0004_HV(序列編號3)	MKFSWVIFFLMAVVTGVNSEVQLQQSLAELVRPGAS VKLSCTASGFNIKNTYMHVVKQRPEQDLEWIGRIDP ANGYTKYAPKFQ GKATITADTSSNAAYLQLSSLTSE DTAIYYCGRGYSNFDYWGQGTTLTVSS
SNK0004_LV(序列編號4)	MDMRTPAQFLGILLWFPFGFKCDIKMTQSPSSMYAS LGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLTYR ANRLVDGVPSKFSGSGSGQDYSLTISSEYEDMGIY YCLQYDEFPLTFGAGTKLELK

### 【0034】

於一態樣中，本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體包含如下重鏈可變區以及如下輕鏈可變區，

該重鏈可變區包含：

含有序列編號5表示之胺基酸序列之重鏈CDR1、

含有序列編號6表示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及

含有序列編號7表示之胺基酸序列之重鏈CDR3；

該輕鏈可變區包含：

含有序列編號8表示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、

含有序列編號9表示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及

含有序列編號10表示之胺基酸序列之輕鏈CDR3。

序列名(序列編號)	胺基酸序列
SNK0004_HCDR1(序列編號5)	GFNIKNTY
SNK0004_HCDR2(序列編號6)	IDPANGYT
SNK0004_HCDR3(序列編號7)	GRGYSNFDY
SNK0004_LCDR1(序列編號8)	QDINSY
SNK0004_LCDR2(序列編號9)	RAN
SNK0004_LCDR3(序列編號10)	LQYDEFPLT

### 【0035】

於一態樣中，本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體包含如下重鏈可變區及如下輕鏈可變區，

該重鏈可變區包含：序列編號1表示之胺基酸序列，或者與其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%之序列同一性之序列，

該輕鏈可變區包含：序列編號2表示之胺基酸序列，或者與其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%之序列同一性之序列。

### 【0036】

於一態樣中，本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體包含如下重鏈可變區及如下輕鏈可變區，

該重鏈可變區包含：序列編號3表示之胺基酸序列，或者與其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%之序列同一性之序列，

該輕鏈可變區包含：序列編號4表示之胺基酸序列，或者與其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%之序列同一性之序列；且

上述抗體包含如下重鏈可變區以及如下輕鏈可變區，

該重鏈可變區包含：

含有序列編號5表示之胺基酸序列之重鏈CDR1、

含有序列編號6表示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及

含有序列編號7表示之胺基酸序列之重鏈CDR3，

該輕鏈可變區包含：

含有序列編號8表示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、

含有序列編號9表示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及

含有序列編號10表示之胺基酸序列之輕鏈CDR3。

**【0037】**

於一態樣中，本發明之IgA抗體係決定編碼由源自小鼠之B細胞所獲得之融合瘤所產生之IgA抗體之核酸序列並應用重組技術來製成IgA抗體的SNK0004。

抗體SNK0004具有以下胺基酸序列結構。

SNK0004之胺基酸序列		
重鏈	全長序列	MKFSWVIFFLMAVVTGVNSEVQLQQSLAELVRPGASVKLSCTASGF NIKNTYMHVVKQRPEQDLEWIGRIDPANGYTKYAPKFQGKATITAD TSSNAAYLQLSSLTSEDTAIYYCGRGYSNFDYWGQGTTLTVSSESA RNPTIYPLTLPRALSSDPVIIGCLIHDFPSGTMNVTWGKSGKDIT TVNFPPALASGGGYTMSSQLTLPAVECPEGESVKCSVQHDSNAVQE LDVKCSGPPPPCPPSPSCHPSLSLQRPALDLLLLGSDASLTCTLN GLRNPEGAVFTWEPSTGKDAVQKKAVQNSCGCYSVSSVLPGCAERW NSGASFKCTVTHPESDTLTGTIAKITVNTFPPQVHLLPPPSEELAL NELVSLTCLVRAFNPKEVLVRWLHGNEELSPESYLVFEPLKEPGE ATTYLVTSVLRVSAELWKQGDQYSCMVGHEALPMNFTQKTIDRLSG KPTNVSVSVIMSEGDCICY
	可變區	MKFSWVIFFLMAVVTGVNSEVQLQQSLAELVRPGASVKLSCTASGF NIKNTYMHVVKQRPEQDLEWIGRIDPANGYTKYAPKFQGKATITAD TSSNAAYLQLSSLTSEDTAIYYCGRGYSNFDYWGQGTTLTVSS
	CDR1	GFNIKNTY
	CDR2	IDPANGYT
	CDR3	GRGYSNFDY
輕鏈	全長序列	MDMRTPAQFLGILLWFPFGFKCDIKMTQSPSSMYASLGERVTITCK ASQDINSYLSWFQKPGKSPKTLTYRANRLVDGVPSKFSGSGSGQD YSLTISSELEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKRADAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPKDIVKWKIDGSRQNGVLNS WTDQDSKDYSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSP IVKSFNRNEC
	可變區	MDMRTPAQFLGILLWFPFGFKCDIKMTQSPSSMYASLGERVTITCK ASQDINSYLSWFQKPGKSPKTLTYRANRLVDGVPSKFSGSGSGQD YSLTISSELEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELK
	CDR1	QDINSY
	CDR2	RAN
	CDR3	LQYDEFPLT

## 【0038】

於一態樣中，抗體SNK0004係藉由以下鹼基序列進行編碼。

序列名(序列編號)	鹼基序列
重鏈 SNK0004_nHC(序列編號11)	ATGAAATTCAGCTGGGTCATCTTCTCCTGATGGCAGTGGTT ACAGGGGTCAATTCAGAGGTTGAGCTGCAGCAGTCTCTGGCA GAGCTTGTGAGGCCAGGGCCCTCAGTCAAGTTGTCCTGCACA GCTTCTGGCTTCAACATCAAAAACACCTATATGCACTGGGTG AAGCAGAGGCCTGAACAGGACCTGGAGTGGATTGGAAGGATT GATCCTGCGAATGGTTATACTAAATATGCCCGAAGTTCAG GGCAAGGCCACTATAACTGCAGACACATCCTCCAACGCAGCC TACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCATC TATTACTGTGGTAGAGGCTATAGTAACTTTGACTATTGGGGC CAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCAGAGTCTGCGAGAAAT CCCACCATCTACCCACTGACACTCCCACGAGCTCTGTCAAGT GACCCAGTGATAATCGGCTGCCTGATTCACGATTACTTCCCT TCCGGCACGATGAATGTGACCTGGGGAAAGAGTGGGAAGGAT ATAACCACCGTAAACTTCCCACCTGCCCTGGCCTCTGGGGGA GGGTACACCATGAGCAGCCAGTTGACCCTGCCAGCTGTGCGAG TGCCCAGAAGGAGAATCCGTGAAATGTTCCGTGCAACATGAC TCTAACGCCGTCCAAGAATTGGATGTGAAGTGTCTGGTCTCT CCTCCTCCTTGTCTCCTTGTCTCCTTCCCTGCCATCCCAGC CTGTCACTGCAGCGGCCAGCTCTTGAGGACCTGCTCCTGGGT TCAGATGCCAGCCTCACATGTACTCTGAATGGCCTGAGAAAT CCTGAGGGAGCTGTCTTACCTGGGAGCCCTCCACTGGGAAG GATGCAGTGCAGAAGAAAGCTGTGCAGAATTCTGCGGCTGC TACAGTGTGTCCAGCGTCTGCTGGCTGTGCTGAGCGCTGG AACAGTGGCGCATCATTCAAGTGCACAGTTACCCATCCTGAG TCTGACACCTTAACTGGCACAATTGCCAAAATCACAGTGAAC ACCTTCCCACCCAGGTCCACCTGCTACCGCCGCCGTGCGGAG GAGCTGGCCCTGAATGAGCTCGTGTCCCTGACATGCCTGGTG CGAGCTTTC AACCC TAAAGAAGTGTGGTGCATGGCTGCAT GGAAATGAGGAGCTGTCCCCAGAAAGCTACCTAGTGTGAG CCCCTAAAGGAGCCAGGCGAGGGAGCCACCACCTACCTGGTG ACAAGCGTGTGCGTGTATCAGCTGAACTCTGGAAACAGGGT GACCAGTACTCCTGCATGGTGGGCCACGAGGCCTTGGCCATG AACTTCACCCAGAAGACCATCGACCGTCTGTGCGGTAAACCC ACCAATGTCAGCGTGTCTGTGATCATGTGAGAGGGAGATGGC ATCTGCTACTGA
輕鏈 SNK0004_nLC(序列編號12)	ATGGACATGAGGACCCCTGCTCAGTTCCTTGGAAATCTTGTTG CTCTGGTTTCCAGGTTTCAAATGTGACATCAAGATGACCCAG TCTCCATCTTCCATGTATGCATCTCTAGGAGAGAGAGTCACT ATCACTTGCAAGGCGAGTCAGGACATAAATAGTTATTTAAGC TGGTTCCAGCAGAAACCAGGGAAATCTCCTAAGACCCTGACC TATCGTGCAAACAGATTGGTAGATGGGGTCCCATCAAATTC AGTGGCAGTGGATCTGGGCAAGATTATCTCTCACCATCAGC AGCCTGGAGTATGAAGATATGGGAATTTATTATTGTCTACAG TATGATGAGTTTCCGCTCACGTTCCGGTGTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTC CCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTC GTGTGCTTCTTGAACAACCTTCTACCCCAAAGACATCAATGTC AAGTGGAAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCTG AACAGTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGC ATGAGCAGCACCCCTCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGA CATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAAGACATCAACT TCACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTGGA

**【0039】**

於一態樣中，本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體包含如下重鏈可變區以及如下輕鏈可變區，

該重鏈可變區包含：含有序列編號13表示之胺基酸序列的重鏈可變區之重鏈CDR1之胺基酸序列、重鏈CDR2之胺基酸序列、及重鏈CDR3之胺基酸序列，

該輕鏈可變區包含：含有序列編號14表示之胺基酸序列的輕鏈可變區之輕鏈CDR1之胺基酸序列、輕鏈CDR2之胺基酸序列、及輕鏈CDR3之胺基酸序列。

序列名(序列編號)	胺基酸序列
SNK0005_HV(序列編號13)	MGWSWIFLLFLSGTAGVLSEVQLQQSGPEVVEPGASV KIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGDINPNN GGTIYNQKFKGQATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDTA VYYCAKSGYYGSGRYFDVWGTGTTVTVSS
SNK0005_LV(序列編號14)	MVSTPQFLVFLLEFWIPASRGDILLTQSPVILSVSPGE RVSFSCRASQSIGSSIHWYQRTNGSPRLLIKYASES ISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVASEDIADYYCQQS KSWPWTFGGGTKLEIK

**【0040】**

於一態樣中，本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體包含如下重鏈可變區以及如下輕鏈可變區，

該重鏈可變區包含：

含有序列編號15表示之胺基酸序列之重鏈CDR1、

含有序列編號16表示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及

含有序列編號17表示之胺基酸序列之重鏈CDR3，

該輕鏈可變區包含：

含有序列編號18表示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、

含有序列編號19表示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及

含有序列編號20表示之胺基酸序列之輕鏈CDR3。

序列名(序列編號)	胺基酸序列
SNK0005_HCDR1(序列編號15)	GYTF'TDYN
SNK0005_HCDR2(序列編號16)	INPNNGGT
SNK0005_HCDR3(序列編號17)	AKSGYYGSGRYFDV
SNK0005_LCDR1(序列編號18)	QSIGSS
SNK0005_LCDR2(序列編號19)	YAS
SNK0005_LCDR3(序列編號20)	QQSKSWPWT

#### 【0041】

於一態樣中，本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體包含如下重鏈可變區及如下輕鏈可變區，

該重鏈可變區包含：序列編號13表示之胺基酸序列，或者與其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%之序列同一性之序列，

該輕鏈可變區包含：序列編號14表示之胺基酸序列，或者與其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%之序列同一性之序列。

#### 【0042】

於一態樣中，本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體包含如下重鏈可變區及如下輕鏈可變區，

該重鏈可變區包含：序列編號13表示之胺基酸序列，或者與其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%之序列同一性之序列，

該輕鏈可變區包含：序列編號14表示之胺基酸序列，或者與其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%之序列同一性之序列；且

上述抗體包含如下重鏈可變區以及如下輕鏈可變區，

該重鏈可變區包含：

含有序列編號15表示之胺基酸序列之重鏈CDR1、

含有序列編號16表示之胺基酸序列之重鏈CDR2、及

含有序列編號17表示之胺基酸序列之重鏈CDR3，

該輕鏈可變區包含：

含有序列編號18表示之胺基酸序列之輕鏈CDR1、

含有序列編號19表示之胺基酸序列之輕鏈CDR2、及  
含有序列編號20表示之胺基酸序列之輕鏈CDR3。

**【0043】**

於一態樣中，本發明之IgA抗體係決定編碼由源自小鼠小腸之B細胞所獲得之融合瘤所產生之IgA抗體之核酸序列並應用重組技術來製成IgA抗體的SNK0005。

抗體SNK0005具有以下胺基酸序列結構。

SNK0005之胺基酸序列		
重鏈	全長序列	MGWSWIFLLFLSGTAGVLSEVQLQQSGPEVVEPGASVKIPCKASGY TFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGDINPNNGGTIYNQKFKGQATLTVD KSSSTAYMELRSLTSED TAVYYCAKSGYYGSGRYFDVWGTGTTVTV SSESARNPTIYPLTLPRALSSDPVIIGCLIHDFPSGTMNVTWGKS GKDITTVNFPPALASGGGYTMSSQLTLPAVECPEGESVKCSVQHDS NAVQELDKCSGPPPPCPPPSCHPSLSLQRPALDLLLLGSDASL TCTLNGLRNPEGAVFTWEPSTGKDAVQKKAVQNSCGCYSSVLP CAERWNSGASFKCTVTHPESDTLTGTIAKITVNTFPPQVHLLPPPS EELALNELVSLTCLVRAFNPKEVLVRLHGNELSPESYLVFEPLK EPGEGATTYLVTSVLRVSAELWKQGDQYSCMVGHEALPMNFTQKTI DRLSGKPTNVSVSVIMSEGDGICY
	可變區	MGWSWIFLLFLSGTAGVLSEVQLQQSGPEVVEPGASVKIPCKASGY TFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGDINPNNGGTIYNQKFKGQATLTVD KSSSTAYMELRSLTSED TAVYYCAKSGYYGSGRYFDVWGTGTTVTV SS
	CDR1	GYTFTDYN
	CDR2	INPNNGGT
	CDR3	AKSGYYGSGRYFDV
輕鏈	全長序列	MVSTPQFLVFLFWIPASRGDILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRAS QSIGSSIHWHYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFT LTINSVASEDIADYYCQQSKSWPWTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIF PPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWT DQSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFN RNEC
	可變區	MVSTPQFLVFLFWIPASRGDILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRAS QSIGSSIHWHYQQRRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFT LTINSVASEDIADYYCQQSKSWPWTFGGGTKLEIK
	CDR1	QSIGSS
	CDR2	YAS
	CDR3	QQSKSWPWT

**【0044】**

於一態樣中，抗體SNK0005係藉由以下鹼基序列進行編碼。

序列名(序列編號)	鹼基序列
重鏈 SNK0005_nHC(序列編號23)	ATGGGATGGAGCTGGATCTTTCTCCTCTTCCTGTCAGGAACT GCAGGTGTCCTCTCTGAGGTCCAACAGTCTGGACCT GAAGTGGTGGAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATAACCCTGCAAG GCTTCTGGATACACATTCAGTACTACAACATGGACTGGGTG AAACAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGCGATATT AATCCGAACAATGGTGGTACTATCTACAACCAGAAGTTCAAG GGCCAGGCCACATTGACTGTTGACAAGTCTCCAGTACAGCC TACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCAGTC TATTACTGTGCAAAATCGGGCTACTACGGTAGTGGCCGGTAC TTCGATGTCTGGGGCACAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA GAGTCTGCGAGAAATCCCACCATCTACCCACTGACACTCCCA CGAGCTCTGTCAAGTGACCCAGTGATAATCGGCTGCCTGATT CACGATTACTTCCCTTCCGGCACGATGAATGTGACCTGGGGA AAGAGTGGGAAGGATATAACCACCGTAAACTTCCCACCTGCC CTGGCCTCTGGGGGAGGGTACACCATGAGCAGCCAGTTGACC CTGCCAGCTGTGAGTGCCCGAAGGAGAATCCGTGAAATGT TCCGTGCAACATGACTCTAACGCCGTCCAAGAATTGGATGTG AAGTGCTCTGGTCTCCTCCTCCTTGTCTCCTTGTCTCCTCT TCCTGCCATCCCAGCCTGTCACTGCAGCGGCCAGCTCTTGAG GACCTGCTCCTGGGTTTCAGATGCCAGCCTCACATGTAATCTG AATGGCCTGAGAAATCCTGAGGGAGCTGTCTTACCTGGGAG CCCTCCACTGGGAAGGATGCAGTGCAGAAGAAAGCTGTGCAG AATTCCTGCGGCTGCTACAGTGTGTCCAGCGTCTGCCTGGC TGTGCTGAGCGCTGGAACAGTGGCGCATCATTCAAGTGCACA GTTACCCATCCTGAGTCTGACACCTTAACTGGCACAATTGCC AAAATCACAGTGAACACCTTCCCACCCAGGTCCACCTGCTA CCGCCCGCTCGGAGGAGCTGGCCCTGAATGAGCTCGTGTCC CTGACATGCCTGGTGCAGCTTTCAACCCTAAAGAAGTGCTG GTGCGATGGCTGCATGGAATGAGGAGCTGTCCCCAGAAAGC TACCTAGTGTGTTGAGCCCCTAAAGGAGCCAGGCGAGGGAGCC ACCACCTACCTGGTGCAGAGCGTGTGCGTGTATCAGCTGAA CTCTGGAAACAGGGTACCAGTACTCCTGCATGGTGGGCCAC GAGGCCTTGCCCATGAACTTCAACCAGAACCATCGACCGT CTGTGCGGTAAACCCACCAATGTCAGCGTGTCTGTGATCATG TCAGAGGGAGATGGCATCTGCTACTGA
輕鏈 SNK0005_nLC(序列編號24)	ATGGTATCCACACCTCAGTTCCTTGTAATTTTTGCTTTTCTGG ATTCCAGCCTCCAGAGGTGACATCTTGCTGACTCAGTCTCCA GTCATCCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAAAGAGTCAGTTTCTCC TGCAGGGCCAGTCAGAGCATTGGCTCAAGCATACACTGGTAT CAGCAAAGAACAAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAAATAT GCTTCTGAGTCTATTTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGTGGC AGTGGATCAGGGACAGATTTTACTCTTACCATCAACAGTGTG GCGTCTGAAGACATTGCAGATTATTACTGTCAACAAAGTAAA AGCTGGCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAAGTGGAAATC AAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCA TCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGC TTCTTGAACAACCTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGG AAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCTTGAACAGT TGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCCTACAGCATGAGC AGCACCTCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAAC AGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCAACTTCAACC ATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTTGA

**【0045】**

於一態樣中，本發明之抗體除可以包含2個重鏈及2個輕鏈之形態來提供以外，亦可以包含1個重鏈及1個輕鏈之抗體(亦稱為單鏈抗體)之形態來提供。又，本發明之抗體亦可以如下形態來提供：除具有2個重鏈及2個輕鏈以外，亦具有J(joining)鏈及視情況而定之SC(secretary component，分泌性成分)之二聚物或多聚物之形態。

**【0046】**

於一態樣中，本發明之抗體可以任意之類型，例如：IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY等；或者亞型，例如：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1或IgA2等來提供。

**【0047】**

於一態樣中，本發明之抗體可具有源自同種之胺基酸序列，亦可具有源自異種之胺基酸。於源自同種之情形時，例如可例舉：人類源、小鼠源、大鼠源、倉鼠源、兔源、山羊源、驢源、豬源、牛源、馬源、雞源、猴源、黑猩猩源、駱駝源、駱馬源等。

**【0048】**

源自異種之情形亦無特別限定，例如可例舉源自人類、小鼠、大鼠、倉鼠、兔、山羊、綿羊、驢、豬、牛、馬、雞、猴、黑猩猩、駱駝、駱馬等任意2種以上之抗體。

**【0049】**

(與艱難梭菌細菌體結合之抗體之製造方法)

本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體可藉由實施如下步驟來製造：(1)由採集自腸道黏膜固有層之會產生該抗體之B細胞，製造抗體產生

永生細胞之步驟；(2)對上述步驟1中製得之抗體產生永生細胞進行培養，決定會產生與艱難梭菌細菌體結合之抗體之細胞之步驟；及(3)自上述會產生與艱難梭菌細菌體結合之抗體之細胞回收抗體之步驟。

#### 【0050】

於一態樣中，為了將重鏈可變區及/或輕鏈可變區設為視需要適當組合該等而成之結構，例如可包括如下步驟：藉由蛋白酶等進行處理之步驟；導入能夠形成二硫鍵等化學鍵之官能基之步驟；以及繼而經由上述官能基而形成上述化學鍵之步驟等。

#### 【0051】

於使B細胞與除B細胞以外之種類融合而製造融合瘤之情形時，該除B細胞以外之細胞之種類(於本說明書中，有時稱為「其他細胞」)只要為藉由與該B細胞接觸而融合並形成融合瘤，且該融合瘤不會失去上述B細胞所發揮之會產生抗體之功能者即可，無特別限定。

#### 【0052】

作為此種其他細胞，較佳為與上述B細胞融合而形成融合瘤，而該融合瘤可獲得永生功能之細胞，具體可例舉：癌細胞，其中可例舉：源自骨髓瘤等骨髓腫瘤之細胞等。較佳之其他細胞為骨髓瘤，例如為小鼠NS1細胞。

#### 【0053】

其他細胞之來源並無特別限定，例如可例舉：人類、小鼠、大鼠、倉鼠、兔、山羊、綿羊、驢、豬、牛、馬、雞、猴、黑猩猩、駱駝、駱馬等。

#### 【0054】

融合意指上述B細胞與其他細胞一體不可分地合一。此處，所謂一體不可分，不包括作為融合後之細胞增生時之現象的細胞分裂。可例舉如此經融合之細胞作為本說明書中之融合瘤之一例。

#### 【0055】

混合及融合時之條件並無特別限定，適當採用將細胞融合之方法中通常所用之條件即可。例如適當改變培養B細胞、或其他細胞時所用之條件來進行即可。作為此種方法，例如可例舉如下方法：於適當之培養基中，將B細胞與除B細胞以外之種類之細胞混合並於聚乙二醇等存在下使該等接觸之方法；於上述混合後施加電刺激之方法；使用仙台病毒等病毒之方法等之後，於37°C、5%之二氧化碳之條件下進行培養之方法。

#### 【0056】

融合所需時間亦無特別限定，適當設定直至融合本身結束為止之時間即可。確認融合已結束之方法適當改變通常進行細胞之融合時所用之公知之方法來進行即可。作為此種方法，例如可例舉於顯微鏡下觀察融合之進展程度之方法，可適當選擇公知之套組，按其使用條件來融合細胞。

#### 【0057】

於一態樣中，自會產生與艱難梭菌細菌體結合之抗體之細胞回收抗體之步驟中，具體之回收方法並無特別限定，例如可例舉：回收會產生抗體之細胞之培養液之上清液之方法；回收上述細胞之溶解液之方法。關於細胞之溶解液，可將超音波破碎、法式壓碎等公知之機械方法及/或使用了界面活性劑、細胞壁消化酶、細胞膜消化酶之公知之基於化學處理之方法適當組合來溶解細胞，其後供於固液分離步驟後，回收液相組分而製造本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體。

**【0058】**

(製造重組抗體之方法)

於一態樣中，本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體可藉由如下方法來製造：將編碼該抗體之核酸導入至可產生單株抗體之細胞，培養該細胞，自其細胞提取液或培養上清液回收單株抗體，視需要進行純化。

**【0059】**

為了確認抗體與艱難梭菌細菌體結合，可使用從業者所周知之方法，例如可藉由使用基於ELISA(enzyme linked immunosorbent assay，酵素結合免疫吸附分析)、EIA(enzyme immunoassay，酵素免疫分析)、RIA(radioimmunoassay，放射免疫分析)、FLISA(fluorescence linked immunosorbent assay，螢光結合免疫吸附分析)、FIA(fluorescence immunoassay，螢光免疫分析)等之方法、基於FACS(fluorescence-activated cell sorting，螢光活化細胞分選)之方法等鑑定抗體分子或會產生該抗體之細胞而確認。

**【0060】**

上述可產生單株抗體之細胞通常只要為能夠產生藉由形成源自哺乳類等之高次結構而發揮功能之各種蛋白質之細胞，則並無特別限定，例如適當選擇如下公知之細胞即可：COS細胞、HEK細胞(HEK293、HEK293T等)、HELA細胞、CHO細胞等源自哺乳類之細胞；Sf9等源自昆蟲之細胞等。於一態樣中，亦可使用酵母細胞、絲狀菌細胞、大豆、阿拉伯芥等植物細胞來產生單株抗體。

**【0061】**

具體之導入核酸之方法、及導入有該核酸之細胞之培養條件、回收

方法、純化方法視所用之細胞之種類等而異，並無特別限定，可藉由適當改變、組合公知之方法來製造本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體。

#### 【0062】

於一態樣中，亦可於該等細胞內產生了單株抗體後，使自該等細胞分泌至培養液中之單株抗體與培養液一併進行乾燥或者冷凍乾燥，或者使儲存於該等細胞中之單株抗體與該等細胞一併進行粉碎、乾燥或冷凍乾燥，藉此以適於經腸攝取之含抗體組合物製造單株抗體(Virdi et al., Nat. Biotechnol., 2019, Vol.37, pp. 527-530)。於一態樣中，產生適於經腸攝取之含抗體組合物之細胞較佳為酵母細胞、絲狀菌細胞、大豆、阿拉伯芥等植物細胞，所產生之單株抗體較佳為VHH片段與IgAFc融合之形態。

#### 【0063】

於本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體係嵌合抗體之情形時，關於上述核酸，製作具有編碼重鏈可變區及輕鏈可變區之鹼基序列、以及編碼源自異種之重鏈恆定區及輕鏈恆定區之鹼基序列的核酸，使製得之具有編碼重鏈可變區之鹼基序列及編碼重鏈恆定區之鹼基序列之核酸結合，且使製得之具有編碼輕鏈可變區之鹼基序列及編碼輕鏈恆定區之鹼基序列之核酸結合，如上所述地將經結合之該等核酸導入至可產生抗體之細胞即可。

#### 【0064】

進而，於本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體係重鏈及/或輕鏈CDR1~3具有源自小鼠之胺基酸序列，除此以外之區具有源自人類之胺基酸序列之態樣的抗體之情形時(有時亦將其稱為人類化抗體)，其製造方法亦與上述嵌合抗體同樣，製作具有編碼重鏈及/或輕鏈CDR1~3之鹼基

序列、以及編碼除其等以外之區之鹼基序列的核酸，以構成重鏈及輕鏈之方式將核酸再結合，如上所述地將該等導入至可產生單株IgA抗體之細胞即可。為了保持抗體之結合能力，亦有時需將一部分鹼基置換成其他鹼基。

### 【0065】

(編碼與艱難梭菌細菌體結合之抗體或其抗原結合片段的核酸)

於一態樣中，本發明提供一種編碼與艱難梭菌細菌體結合之抗體或其抗原結合片段的核酸。該核酸編碼上述抗體之重鏈及/或輕鏈。該核酸之形態並無特別限定，可為核糖核苷酸，亦可為去氧核苷酸。又，該核酸之形態並無特別限定，可為單鏈之形態，亦可為雙鏈之形態。該核酸序列所利用之密碼子並無特別限定，可根據目的適當選擇各種密碼子使用。例如可根據製造時所採用之宿主細胞之種類，考慮密碼子頻度等來適當選擇。於一態樣中，本發明之編碼抗體或其抗原結合片段之核酸用於表現、製造本發明之抗體或其抗原結合片段。

### 【0066】

於本發明之編碼抗體或其抗原結合片段之核酸編碼抗原結合片段之情形時，例如可藉由不同之核酸分子，編碼Fv片段之2個結構域即VL及VH，亦可利用重組技術，藉由單一核酸，編碼VL及VH區對形成一價分子之單一蛋白質鏈(單鏈Fv(scFv))。

### 【0067】

於一態樣中，本發明之編碼抗體或其抗原結合片段之核酸可為載體之形態。例如，該載體可為表現載體，又，亦可為用於基因重組之載體。該載體之結構並無特別限定，可包含公知之載體所用之各種構成要素。

**【0068】**

(包含編碼與艱難梭菌細菌體結合之抗體或其抗原結合片段的核酸之細胞)

於一態樣中，本發明提供一種包含編碼與艱難梭菌細菌體結合之抗體或其抗原結合片段的核酸之細胞。該細胞可包含1個以上本發明之編碼抗體或其抗原結合片段之重鏈及/或輕鏈之核酸。於一態樣中，本發明之細胞產生與艱難梭菌細菌體結合之抗體或其抗原結合片段。於一態樣中，本發明之細胞複製編碼與艱難梭菌細菌體結合之抗體或其抗原結合片段的核酸。本發明之細胞之種類並無特別限定，可使用用於蛋白質之產生、核酸之擴增、基因重組等之細胞。於一態樣中，作為本發明之細胞，可使用上文(與艱難梭菌細菌體結合之抗體之製造方法)所例示之細胞、或下文(抗體產生永生細胞)所例示之細胞。

**【0069】**

(抗體產生永生細胞)

於一態樣中，本發明提供一種永生細胞，其產生上述本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體。

**【0070】**

具體之抗體產生永生細胞係指使會產生該抗體之B細胞與其以外之種類即除B細胞以外之種類之細胞混合並融合而成之細胞、或者藉由使上述B細胞感染EB病毒等而製成永生B細胞而成之細胞。

**【0071】**

融合瘤可為源自同種之融合瘤，亦可為源自異種之融合瘤。源自同種之融合瘤只要於上述[單株IgA抗體之製造方法]中，使上述B細胞與除上述B細胞以外之種類之細胞之來源種類相同即可，源自異種之融合瘤只要

使上述B細胞與除上述B細胞以外之種類之細胞之來源種類不同即可。

#### 【0072】

作為源自同種之融合瘤，例如自上述[單株IgA抗體之製造方法]中之步驟1所記載之來源中之B細胞及除B細胞以外之種類之細胞之來源中重複者適當選擇即可。例如可例舉人類源、小鼠源、大鼠源、倉鼠源、兔源、山羊源、驢源、豬源、牛源、馬源、雞源、猴源、黑猩猩源、駱駝源、駱馬源等同種源融合瘤。

#### 【0073】

作為源自異種之融合瘤，例如將自上述[單株IgA抗體之製造方法]中之步驟1所記載之來源中之B細胞及除B細胞以外之種類之細胞之來源中所記載之來源中各自適當選擇者加以組合即可。例如可例舉適當組合人類、小鼠、大鼠、倉鼠、兔、山羊、綿羊、驢、豬、牛、馬、雞、猴、黑猩猩等來源而成之異種源融合瘤。

#### 【0074】

(組合物)

於一態樣中，本發明提供一種組合物，其包含上述本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體或其抗原結合片段。本發明之組合物較佳為以醫藥組合物、經口組合物或經腸組合物之形式來提供，但並不限定於該等。

#### 【0075】

(醫藥組合物)

於一態樣中，本發明之醫藥組合物並無特別限定，例如適宜用於治療與艱難梭菌細菌體相關之疾病。

#### 【0076】

與艱難梭菌細菌體相關之疾病並無特別限定，例如可例舉：炎症性腸病、潰瘍性大腸炎、克隆氏病、過敏、哮喘、肥胖、自體免疫疾病、新生兒壞死性腸炎等，其中較佳為炎症性腸病。

**【0077】**

於一態樣中，本發明之醫藥組合物適宜用以改善腸內菌群。

**【0078】**

此種本發明之醫藥組合物包含有效量之本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體或其抗原結合片段即可，例如可以使醫藥組合物100重量%中，本發明之抗體之含有比率成為0.001~99.99重量%之範圍之方式，考慮到作為對象之腸內疾病之種類、劑型、投予方法、投予對象、投予對象者之症狀之程度、以及藉由投予所發揮出之效果之程度等來適當設定。

**【0079】**

本說明書中所用之用語「有效量」係指本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體或其抗原結合片段能夠對腸內疾病等發揮出治療效果之量。

**【0080】**

本發明之醫藥組合物中可與本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體一同調配藥學上能夠容許之載體或者添加物。藥學上能夠容許之載體或者添加物意指任意之載體、稀釋劑、賦形劑、懸浮劑、潤滑劑、佐劑、介質、傳遞系統、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、或甜味料，採用公知者即可。

**【0081】**

本發明之醫藥組合物於包括對已罹患上述與艱難梭菌細菌相關之腸內疾病之個體進行投予之步驟的腸內疾病之治療方法中具有可利用性。

又，於包括對雖未發生如上所述之腸內疾病之病情或症狀但可能攜帶腸內疾病之因素之個體進行投予之步驟的腸內疾病之預防方法中亦具有可利用性。將該等個體作為本發明之醫藥組合物之投予對象即可。

#### 【0082】

此種成為投予對象之個體並無特別限定，例如可例舉：人類、小鼠、大鼠、豚鼠、兔、倉鼠、狗、貓、鼩、牛、豬等哺乳類；雞等鳥類等。

#### 【0083】

該醫藥組合物之投予量以及投予方法可根據成為投予對象之個體罹患之腸內疾病之種類、性別、物種、年齡、全身狀態、疾病之嚴重程度、所期望之效果之程度等來適當調整。作為投予量，通常於0.001～100 mg/kg/天之範圍內適當設定即可。

#### 【0084】

又，投予方法並無特別限定，較佳為直接投予至消化道，作為此種投予方法，例如可例舉：經口投予、經鼻投予、經黏膜投予、經腸投予等。

#### 【0085】

再者，經腸投予不限於經由肛門之投予，例如亦包括如胃癩等般自個體外將管等插入至消化道，並經由其進行投予。插入消化道之位置不限於腸，可例舉：食道、胃、小腸(包括十二指腸、空腸、迴腸等)、大腸(包括盲腸、結腸、直腸等)等。

#### 【0086】

再者，關於此種本發明之醫藥組合物之投予，上述量可1天1次投

予，亦可分多次投予。又，於針對上述疾病具有治療效果之範圍內，投予間隔可為每天、隔天、每週、隔週、每2~3週、每月、隔月或每2~3個月。

#### 【0087】

(經口或經腸組合物)

本發明之經口或經腸組合物包含本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體或其抗原結合片段。藉由使用此種經口或經腸組合物，能夠治療及/或預防與艱難梭菌細菌有關之疾病，改善腸內菌群。

#### 【0088】

此種經口或經腸組合物中，上述與艱難梭菌細菌體結合之抗體之調配比率視經口或經腸組合物之形態、用途等而適當調整即可，並無特別限定，通常，相對於經口或經腸組合物之總量設為0.001~99重量%左右即可。

#### 【0089】

作為本發明之經口或經腸組合物之使用對象之個體並無特別限定，例如可例舉：人類、小鼠、大鼠、豚鼠、兔、倉鼠、狗、貓、鼩、牛、豬等哺乳類；雞等鳥類等。

#### 【0090】

本發明之經口或經腸組合物所含之與艱難梭菌細菌體結合之抗體作為整腸組合物、改善腸內環境組合物、最優化腸內環境組合物、或防止腸內腐敗組合物尤其有用。

#### 【0091】

本發明之經口或經腸組合物之使用量只要為發揮出如上所述之經口

或經腸組合物之效果之範圍內，則並無特別限定，進而根據攝取經口或經腸組合物之個體之種類、或目標效果、目標程度、以及其他各種條件等設定即可。具體而言，換算成本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體之量，通常設為0.001~100 mg/kg/天左右即可，可1天1次~分多次攝取該量。

#### 【0092】

再者，經腸並不限於經由肛門之投予。例如亦可將本發明之經腸組合物與公知之成分一併調配而製成腸內洗淨液來使用。

#### 【0093】

本發明之經口或經腸組合物包含發揮出抑制腸內細菌之異常增殖及/或腸內菌群之病變之效果的本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體，期待發揮此種效果而良好地用於食品領域、飼料領域。因此，本發明之經口或經腸組合物可製成食品組合物或飼料組合物。

#### 【0094】

上述食品組合物係將本發明之經口或經腸組合物專門良好地用於食品領域之組合物。此種食品組合物可作為標識為整腸用、改善腸內環境用、最優化腸內環境用、防止腸內腐敗用等之食品組合物提供。

#### 【0095】

作為上述食品組合物，除一般食品以外，亦可例舉：包括附帶條件之特定保健用食品之特定保健用食品、營養補充食品、功能性食品、病人用食品等。

#### 【0096】

上述食品組合物之具體之形態並無特別限定，例如可例示：清涼飲料、碳酸飲料、營養飲料、果汁、乳酸飲料、乳飲料等飲料；冰淇淋、雪

酪、刨冰等冷凍甜點；飴糖、糖果、口香糖、巧克力、錠狀點心、點心、餅乾、果凍、果醬、奶油、烘烤糕點等糕點類；蕎麥麵、烏龍麵、冬粉、中華麵、即食麵等麵類；魚板、火腿、香腸等水產、畜產加工食品；加工乳、醃酵乳等乳製品；沙拉油、天婦羅油、人造奶油、沙拉醬、起酥油、發泡奶油、調味醬等油脂及油脂加工食品；醬料、調味汁等調味料；湯、燉菜、沙拉、配菜、香鬆、醃菜、麵包、穀類等。又，當為特定保健用食品、營養補充食品、功能性食品等之情形時，可例舉：粉末、顆粒、膠囊、口含錠、錠劑、糖漿等形態。

#### 【0097】

上述飼料組合物係將本發明之飼料組合物專用於飼料領域之組合物。此種飼料組合物可作為標識為整腸用、改善腸內環境用、最優化腸內環境用、防止腸內腐敗用等之食品組合物來提供。

#### 【0098】

上述飼料組合物之具體之形態並無特別限定，例如只要不損害上述本發明之飼料組合物發揮之效果，則混合至通常之飼料中，或者視需要與能夠調配至通常之飼料中之成分一併混合而製成飼料組合物即可，可將飼料組合物本身作為飼料。

#### 【0099】

(疾病之預防或治療、或者健康維持或改善方法)

於一態樣中，本發明提供一種疾病之預防或治療方法、或健康維持方法，其係與艱難梭菌細菌相關之腸內疾病之預防或治療方法、或者與腸內菌群之改善維持相關之健康維持或改善方法，且包括如下步驟：向對象投予有效量之上述本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體或者其抗原結合

片段、本發明之醫藥組合物、或本發明之經口組合物。該對象可為需要與艱難梭菌細菌相關之腸內疾病之預防或治療之對象、需要與腸內菌群之改善維持相關之健康維持或者改善之對象。

#### 【0100】

作為上述需要與艱難梭菌細菌相關之腸內疾病之預防或治療之對象，可選擇於上述本發明之[醫藥組合物]中所說明之投予對象。又，需要與腸內菌群之改善維持相關之健康維持或者改善之對象並無特別限定，包括希望維持、改善腸內菌群之對象。

#### 【0101】

成為此種投予對象之個體並無特別限定，例如可例舉：人類、小鼠、大鼠、豚鼠、兔、倉鼠、狗、貓、鼩、牛、豬等哺乳類；雞等鳥類等。

#### 【0102】

關於具體之投予方法、投予量，可採用於上述本發明之[醫藥組合物]或[經口或經腸組合物]中所說明者。

#### 【0103】

例如，於作為醫藥組成來投予之情形時，組合物之投予量以及投予方法係根據成為投予對象之個體罹患之腸內疾病之種類、性別、物種、年齡、全身狀態、疾病之嚴重程度、所期望之效果之程度等來適當調整。作為投予量，通常於0.001~100 mg/kg/天之範圍內適當設定即可。

#### 【0104】

投予方法並無特別限定，較佳為直接投予至消化道，作為此種投予方法，例如可例舉：經口投予、經鼻投予、經黏膜投予、經腸投予等。

**【0105】**

經腸投予不限於經由肛門之投予，例如亦包括如胃瘻等般自個體外將管等插入至消化道內，並經由其進行投予。插入消化道之位置不限於腸，可例舉：食道、胃、小腸(包括十二指腸、空腸、迴腸等)、大腸(包括盲腸、結腸、直腸等)等。

**【0106】**

關於醫藥組合物之投予，上述量可1天1次投予，亦可分多次投予。又，於針對上述疾病具有治療效果之範圍內，投予間隔可為每天、隔天、每週、隔週、每2~3週、每月、隔月或每2~3個月。

**【0107】**

醫藥組合物包含有效量之本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體或其抗原結合片段即可，例如可以使組合物100重量%中，本發明之抗體之含有比率成為0.001~99.99重量%之範圍之方式，考慮到作為對象之腸內疾病之種類、劑型、投予方法、投予對象、投予對象者之症狀之程度、以及藉由投予所發揮出之效果之程度等來適當設定。

**【0108】**

醫藥組合物中可與本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體或其抗原結合片段一同調配藥學上能夠容許之載體或者添加物。藥學上能夠容許之載體或者添加物意指任意之載體、稀釋劑、賦形劑、懸浮劑、潤滑劑、佐劑、介質、傳遞系統、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、或甜味料，採用公知者即可。

**【0109】**

醫藥組合物中可與本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體或其抗原

結合片段一同調配藥學上能夠容許之載體或者添加物。藥學上能夠容許之載體或者添加物意指任意之載體、稀釋劑、賦形劑、懸浮劑、潤滑劑、佐劑、介質、傳遞系統、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、或甜味料，採用公知者即可。

#### 【0110】

於將組合物製成經口或經腸組合物投予之情形時，其投予量只要為發揮出組合物之效果之範圍內即可，並無特別限定，進而根據攝取經口或經腸組合物之個體之種類、或目標效果、目標程度、以及其他各種條件等設定即可。具體而言，換算成本發明之與艱難梭菌細菌體結合之抗體之量，通常設為0.001～100 mg/kg/天左右即可，可1天1次～分多次攝取該量。

#### 【0111】

再者，經腸並不限於經由肛門之投予。例如亦可將本發明之經腸組合物與公知之成分一併調配而以腸內洗淨液來使用。

#### 【0112】

經口或經腸組合物可製成食品組合物或飼料組合物來投予。

#### 【0113】

食品組合物可作為標識為整腸用、改善腸內環境用、最優化腸內環境用、防止腸內腐敗用等之食品組合物來投予。

#### 【0114】

食品組合物除製成一般食品來投予以外，亦可製成包括附帶條件之特定保健用食品之特定保健用食品、營養補充食品、功能性食品、病人用食品等來投予。

**【0115】**

食品組合物之具體之形態並無特別限定，例如可例示：清涼飲料、碳酸飲料、營養飲料、果汁、乳酸飲料、乳飲料等飲料；冰淇淋、雪酪、刨冰等冷凍甜點；飴糖、糖果、口香糖、巧克力、錠狀點心、點心、餅乾、果凍、果醬、奶油、烘烤糕點等糕點類；蕎麥麵、烏龍麵、冬粉、中華麵、即食麵等麵類；魚板、火腿、香腸等水產、畜產加工食品；加工乳、醃酵乳等乳製品；沙拉油、天婦羅油、人造奶油、沙拉醬、起酥油、發泡奶油、調味醬等油脂及油脂加工食品；醬料、調味汁等調味料；湯、燉菜、沙拉、配菜、香鬆、醃菜、麵包、穀類等。又，當為特定保健用食品、營養補充食品、功能性食品等之情形時，可以粉末、顆粒、膠囊、口含錠、錠劑、糖漿等形態來投予。

**【0116】**

飼料組合物可作為標識為整腸用、改善腸內環境用、最優化腸內環境用、防止腸內腐敗用等之食品組合物來投予。

**【0117】**

飼料組合物之具體之形態並無特別限定，例如只要不損害上述本發明之飼料組合物發揮之效果，則混合至通常之飼料中，或者視需要與能夠調配至通常之飼料中之成分一併混合而製成飼料組合物即可，可將飼料組合物本身作為飼料來投予。

[實施例]

**【0118】**

以下，藉由實施例進而詳細地說明本發明，但該等僅為例示，並不限定本發明。

## 【0119】

**實施例1：與艱難梭菌結合之抗體之獲取**

藉由以下方法，而獲得與艱難梭菌結合之抗體。

(材料及方法)

**(1-1)小腸及大腸黏膜固有層細胞之分離**

使小鼠安樂死後，開腹並摘取小腸全長。自摘取之小腸去除結締組織及派亞氏淋巴叢後，縱切開小腸，用PBS(phosphate buffered saline，磷酸鹽緩衝鹽水)洗淨小腸內容物。其次，將洗淨過之小腸切斷成1 cm左右之長度並添加至裝填有含1 mM EDTA(ethylenediamine tetraacetic acid，乙二胺四乙酸)之PBS 50 ml之100 ml燒杯中。於37°C下振盪20分鐘後，於濾網(strainer)收集小腸片段，棄去含EDTA之PBS。向50 ml管中置入小腸片段並添加20 ml之PBS並且激烈振盪10秒後，再次於濾網收集小腸片段，棄去PBS。將該作業重複進行2次，自小腸組織僅去除小腸上皮細胞。其次，向100 ml燒杯中添加加溫至37°C之消化酶液(以100 ml RPMI 1640、5 ml FCS(最終濃度5%)、50 µl之2-巰基乙醇(最終濃度55 µM)、0.15 g之膠原酶、1 ml之分散酶(50 U/ml)(最終濃度0.5 U/ml)調整)50 ml，將小腸組織進而切細並添加，於37°C下振盪30分鐘。其後將100 ml燒杯靜置使小腸組織沉澱後，將上清液轉移至新的50 ml管。每20分鐘反覆1次該使用消化酶液之消化步驟。使消化液於1,500 rpm、室溫下離心5分鐘，棄去上清液。用含2% FCS之RPMI 1640對作為沉澱物而獲得之黏膜固有層細胞進行1次洗淨後，懸浮於2 ml之含2% FCS之RPMI 1640並保存於冰上。對進行第2次消化步驟之反應後之上清液亦進行相同作業，將第1次之細胞懸浮液與第2次之細胞懸浮液合併，通過過濾器(filter)來去除組織碎

片，而製成小腸(大腸)黏膜固有層細胞。

### 【0120】

#### (1-2)抗體產生融合瘤之製作及選殖

將小腸(大腸)黏膜固有細胞或脾臟細胞與作為小鼠骨髓瘤細胞之NS1細胞融合來進行融合瘤之製作。細胞融合係依據ClonaCell-HY融合瘤選殖套組(STEMCELL Technologies)，依照套組之試劑及程序來進行。依據ClonaCell-HY融合瘤選殖套組(STEMCELL Technologies)，於含甲基纖維素培養基中使所獲得之融合瘤進行增殖，以肉眼挑選出純系，於96孔盤進而使各純系進行增殖。其後，由選殖後之融合瘤製作冷凍細胞儲備庫並且獲取培養上清液。針對上清液中所含之抗體，藉由通常之三明治ELISA法確認抗體之同型，繼而測定上清液中所含之抗體之抗體效價，作為各同型抗體產生融合瘤分離。關於ELISA中所用之抗體，對盤之塗佈係使用抗山羊小鼠IgA(Southern Biotech)、抗山羊小鼠IgG(Southern Biotech)、或抗山羊小鼠IgM(Southern Biotech)2 µg/ml；檢測用係使用鹼性磷酸酶(ALP)接合抗山羊小鼠IgA(Southern Biotech)、鹼性磷酸酶(ALP)接合抗山羊小鼠IgG(Southern Biotech)、或鹼性磷酸酶(ALP)接合抗山羊小鼠IgM(Southern Biotech)0.5 µg/ml。作為對照抗體，分別使用小鼠IgAκ(Immunology Consultants Laboratory)、純化小鼠IgG1κ同型對照(BD Pharmingen)、PE-CF594小鼠IgMκ同型對照(BD Horizon)。測定係使用TriStar<sup>2</sup> LB942(BERTHOLD TECHNOLOGIES)，測定OD<sub>405 nm</sub>。藉由以上操作，獲取合計為500個以上之融合瘤純系。

### 【0121】

#### (1-3)融合瘤IgA抗體對於艱難梭菌之結合力之解析

使艱難梭菌進行37°C厭氧培養(腦心浸出液培養基，80% N<sub>2</sub>，10% H<sub>2</sub>，10% CO<sub>2</sub>)，藉由離心分離來收集。使細菌懸浮於0.05 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>緩衝液，塗佈於ELISA盤。於利用添加有1% BSA(bovine serum albumin，牛血清白蛋白)之PBS進行封閉後，添加96孔盤中之各抗體培養上清液，於室溫下反應約1小時。其後，用添加有0.05% Tween 20之PBS來洗淨盤，添加對應各抗體同型之第二檢測抗體(上述)並反應後，使用鹼性磷酸酶錠劑(Sigma)來進行顯色反應。為了使反應充分，使顯色後之ELISA盤於4度下反應一晚，使用TriStar<sup>2</sup> LB942(BERTHOLD TECHNOLOGIES)，測定OD<sub>405nm</sub>。將OD<sub>405nm</sub>顯示2.0以上之純系作為與艱難梭菌結合之抗體。

### 【0122】

將選擇之純系擴增培養(培養約100 ml)，於IgM及IgA抗體之情形時使用蛋白L柱(Cytiva)，於IgG抗體之情形時使用蛋白A柱(Cytiva)，從培養液純化抗體。抗體之溶離係使用10 mM檸檬酸緩衝液(pH值2.5)，溶離液立刻以1 M檸檬酸緩衝液(pH值9.0)中和，其後藉由Amicon(100 kDa)進行濃縮後，置入透析膜(100 kDa孔徑)進行透析，置換成PBS。透析後，於無菌無塵工作台內將抗體液回收後，藉由針筒過濾器(0.22 μm)對抗體進行殺菌，於4°C下保存。抗體之濃度與上述同樣地，藉由三明治ELISA法進行測定。提取藉由ELISA選擇之純系之RNA，選殖抗體基因全長，用於重組抗體之製作。

### 【0123】

(1-4)源自融合瘤之抗體之抗體基因全長之選殖

使用ISOGENII(Nippon Gene Co., Ltd.)自各純系之細胞提取RNA。以提取出之RNA為模板來合成cDNA，使用針對抗體之V<sub>H</sub>區之7種引子

(MH1-7)、以及C $\alpha$ 區、C $\mu$ 區或者C $\gamma$ 區特異性引子進行RT-PCR(reverse transcription polymerase chain reaction，逆轉錄聚合酶鏈反應)。關於輕鏈，藉由V $\kappa$ 引子及C $\kappa$ 引子來進行PCR。將引子之鹼基序列示於表1中。對擴增之V $H$ 區PCR產物或V $\kappa$ 區PCR產物直接定序，獲取各純系之可變區基因序列。藉由Ig blast對其進行檢索，獲取特定之V $H$ 或者V $\kappa$ 基因之更上游序列(包括訊息序列)，以其最上游序列為基礎製作PCR引子，與各C區分泌型序列之3'端之反置引子一同實施PCR，而獲得H鏈及L鏈之全長基因鹼基序列。基於此在pcDNA 3.1(+)載體(Invitrogen)上選殖於H鏈、L鏈、J鏈(自資料庫檢索鹼基序列並使用融合瘤之cDNA藉由PCR而獲取基因序列全長)。

引子名	鹼基序列(5'-3')
MH1	SARGTNMAGCTGSAGTC
MH2	SARGTNMAGCTGSAGSAGTCWGG
MH3	CAGGTTACTCTGAAAGWTSTG
MH4	GAGGTCCARCTGCAACARTC
MH5	CAGGTCCAACACTVCAGCARCC
MH6	GAGGTGAASSTGGTGGGAATC
MH7	GATGTGAACTTGGAAGTGTC
IgAR	GATGGTGGGATTTCTCGCAGAC
degV $\kappa$	GGCTGCAGSTTCAGTGGCAGTGGRTCWGGRAC
C $\kappa$ R	AACGTGAGGGTGCTGCTCATG

表1.源自融合瘤之抗體之抗體基因可變區擴增用引子之鹼基序列

於表中之鹼基序列中，S表示G或C，R表示A或G，N表示A、C、G或T，W表示A或T，V表示G、C或A，M表示A或C。

將上述表現載體以成為H:L:J=2:1:1之量比之方式，按照套組之操作說明轉染至Expi CHOS細胞(Thermo Fischer Scientific)。(Thermo Fischer Scientific, ExpiCHO Expression System)轉染後第10-12天回收培養上清液，與上述同樣地，藉由蛋白L柱將抗體純化，進行濃縮，藉由透析置換成PBS後進行過濾器殺菌，用於抗體效價測定或活性試驗。

## 【0124】

**實施例2：細菌結合試驗**

針對藉由實施例1所獲得之抗體中，SNK0004抗體及SNK0005抗體這2者，進行對艱難梭菌之結合力之試驗。試驗方法使用了與實施例1中之(1-3)「融合瘤IgA抗體對於艱難梭菌之結合力之解析」相同之方法。

由圖1所示之結果可理解，任一抗體均表現出對艱難梭菌之結合。

## 【0125】

**實施例3：細菌增殖抑制試驗**

針對SNK0004抗體及SNK0005抗體、以及W27抗體之IgG1型抗體(rW27IgG)、及陰性對照IgA(Control rIgA)，進行了細菌增殖抑制效果之試驗。

## 【0126】

(材料及方法)

在與實施例1相同之條件下，將艱難梭菌於37°C下厭氧培養一晚。將培養液離心分離，收集細菌後，用培養液進行2次洗淨。用培養液將細菌液稀釋至10倍後，添加細胞活力套組(Becton Dickinson)所含之計數微珠及噻唑橙，藉由流式細胞分析並根據與計數微珠之比較，計算出SYTO24陽性之活細菌數。以培養液中細菌達到10,000 cells/5  $\mu$ l之方式進行稀釋。向Eppendorf微量管添加細菌稀釋液5  $\mu$ l，進而添加PBS(厭氧化過)、或純化之試驗抗體(厭氧化過)25  $\mu$ l(抗體濃度 1 mg/ml)，於37°C下進行1小時靜置培養。其後，添加培養液30  $\mu$ l，進行37°C 6小時靜置厭氧培養(抗體最終濃度為0.42 mg/ml)。

6小時後，對反應液進行連續稀釋，接種至BHI瓊脂盤，進行37度厭

氧培養，測量出活細菌數。

### 【0127】

(結果)

將結果示於圖2中。所試驗之SNK0004抗體及SNK0005抗體均表現出較W27抗體之IgG1型抗體(rW27IgG)及陰性對照IgA抗體(Control rIgA)明顯之艱難梭菌增殖抑制能力。

### 【0128】

#### 實施例4：對人類腸內細菌之結合特性

報告有腸內菌群之異常(dysbiosis)與包括炎症性腸病(IBD)之較多疾病之發病相關，認為改善腸內菌群對維持健康而言重要。已發現炎症性腸病(IBD)患者之腸道內菌群之狀態與健康人之腸道內菌群不同，與IBD之惡化相關之細菌(IBD相關細菌)增加(PCT/JP2023/018019)。

### 【0129】

針對與SNK0004抗體及SNK0005抗體結合之源自IBD患者糞便之細菌，利用基於IgA指數之定量資料來評價每個細菌種類之結合特性(Andrew L. Kau, et al Sci Transl Med 7, 2015、Hirosuke Sugahara, et al., Frontiers in Microbiology 8, 1757, 2017)。

### 【0130】

(材料及方法)

IgA抗體結合菌相對於人類糞便樣品之細菌之比率之解析

作為人類糞便樣品，使用一名患者(P1)之糞便。操作係於厭氧室內實施。測定菌數後，人類糞便樣品之細菌係添加PBS而製備成 $6 \times 10^7$ 個/ml。其後，於8,000 g、5分鐘、4°C下進行離心，去除上清液。向去除了

上清液之菌體添加含正常大鼠血清(Wako)20%之PBS 100  $\mu$ l，於冰上反應30分鐘。藉此，抑制抗體之非特異性結合。抗體染色用螢光活化細胞分選儀(FACS，Fluorescence activated cell sorter)緩衝液係向PBS添加10%胎牛血清(FBS，Nichirei)及EDTA(最終濃度5  $\mu$ M，Nacalai Tesque)，通過0.22  $\mu$ m過濾器進行無菌化。向菌液添加FACS緩衝液，於8,000 g、5分鐘、4 $^{\circ}$ C下進行離心，去除上清液。相對於細菌數 $6 \times 10^6$ 個添加生物素化之各抗體15  $\mu$ g，於冰上反應20分鐘。向抗體反應液添加FACS緩衝液，於8,000 g、5分鐘、4 $^{\circ}$ C下進行離心，去除上清液。向菌體添加PE(phycoerythrin，藻紅蛋白)/花青染料7-鏈黴抗生物素蛋白(最終濃度10  $\mu$ g/ml，BioLegend)20  $\mu$ l，於冰上遮光並進行20分鐘之反應。向反應液添加FACS緩衝液，於8,000 g、5分鐘、4 $^{\circ}$ C下進行離心，去除上清液。向細菌添加FACS緩衝液及噻唑橙(最終濃度42 nM，BD)，於冰上反應10分鐘。其後，藉由SONY細胞分選儀SH800(SONY)解析各抗體結合菌之比率。

### 【0131】

結果：

可知，SNK0004及SNK0005均表現出與腸桿菌科(Enterobacteriaceae)之特異性結合，其他細菌亦與該等抗體藉由不同之結合特性而結合(圖3及圖4)。

### 【0132】

針對SNK0004、SNK0005抗體、以及以前製成之RS\_H000\_L001、SNK0001、SNK0002、SNK0003抗體(WO2023/277142)，比較與該等結合之源自IBD患者糞便(一名患者(P1)之糞便)之細菌之比率。如圖5所示，

該等抗體均與腸桿菌科(Enterobacteriaceae)結合，認為具有腸內菌群改善作用。

### 【0133】

由以上結果可理解，SNK0004、SNK0005抗體與存在於異常(dysbiosis)之腸內菌群之細菌結合，具有腸內菌群改善作用。

[產業上之可利用性]

### 【0134】

本發明藉由提供一種與艱難梭菌(Clostridioides difficile 菌(C.difficile菌))特異性地結合之抗體及其抗原結合片段以及該等之用途，而具有產業上極高之利用價值。

### 【0135】

序列資訊

#### 序列編號1：SNK0004之重鏈胺基酸序列

MKFSWVIFFLMAVVTGVNSEVQLQQSLAELVRPGASVKLSCTASGFNIKNTYMHWVKQRPEQDLEWI  
 GRIDPANGYTKYAPKFQ GKATITADTSSNAAYLQLSSLTSEDTAIYYCGRGYSNFDYWGQGTTLTVS  
 SESARNPTIYPLTLPRALSSDPVITIGCLIHDFPSGTMNVTWGKSGKDITTVNFPPALASGGGYTMS  
 SQLTLPAVECPEGESVKCSVQHDSNAVQELDVKCSGPPPPCPPPCPPSCHPSLSLQRPALDLLLLGSD  
 ASLTCTLNGLRNPEGAVFTWEPSTGKDAVQKKAQVNSCGCYSVSSVLPGCAERWNSGASFKCTVTHP  
 ESDTLTGTTIAKITVNTFPPQVHLLPPPSEELALNELVSLTCLVRAFNPKEVLVRWLHGNEELSPESY  
 LVFEPLKEPGE GATTYLVTSVLRVSAELWKQGDQYSCMVGHEALPMNFTQKTIDRLSGKPTNVSVSV  
 IMSEGDGICY

#### 序列編號2：SNK0004之輕鏈胺基酸序列

MDMRTPAQFLGILLLLWFPFGKCDIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQKPKGKSPK  
 TLTYRANRLVDGVPSKFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKRADAA  
 PTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTL  
 TLTKDEYERHNSYTCEATHKTSSTPIVKSFNREK

#### 序列編號3：SNK0004之重鏈可變區胺基酸序列

MKFSWVIFFLMAVVTGVNSEVQLQQSLAELVRPGASVKLSCTASGFNIKNTYMHWVKQRPEQDLEWI  
 GRIDPANGYTKYAPKFQ GKATITADTSSNAAYLQLSSLTSEDTAIYYCGRGYSNFDYWGQGTTLTVS  
 S

序列編號4：SNK0004之輕鏈可變區胺基酸序列

MDMRTPAQFLGILLWFPFGFKCDIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPK  
TLTYRANRLVDGVPSKFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELK

序列編號5：SNK0004之重鏈CDR1胺基酸序列

GFNIKNTY

序列編號6：SNK0004之重鏈CDR2胺基酸序列

IDPANGYT

序列編號7：SNK0004之重鏈CDR3胺基酸序列

GRGYSNFDY

序列編號8：SNK0004之輕鏈CDR1胺基酸序列

QDINSY

序列編號9：SNK0004之輕鏈CDR2胺基酸序列

RAN

序列編號10：SNK0004之輕鏈CDR3胺基酸序列

LQYDEFPLT

序列編號11：SNK0004之重鏈鹼基序列

ATGAAATTCAGCTGGGTCACTCTTCTCCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCAGAGGTTTCAGC  
 TGCAGCAGTCTCTGCCAGAGCTTGTGAGGCCAGGGCCCTCAGTCAAGTTGTCTGCACAGCTTCTGG  
 CTTCAACATCAAAAACACCTATATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGAACAGGACCTGGAGTGGATT  
 GGAAGGATTGATCCTGCGAATGGTTATACTAAATATGCCCCGAAGTTCCAGGGCAAGGCCACTATAA  
 CTGCAGACACATCCTCCAACGCAGCCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCAT  
 CTATTACTGTGGTAGAGGCTATAGTAACTTTGACTATTTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCC  
 TCAGAGTCTGCGAGAAAATCCCACCATCTACCCACTGACACTCCCACGAGCTCTGTCAAGTGACCCAG  
 TGATAATCGGCTGCCTGATTCACGATTACTTCCCTTCGGGCACGATGAATGTGACCTGGGGAAAGAG  
 TGGGAAGGATATAACCACCGTAAACTTCCCACCTGCCCTGGCCTCTGGGGGAGGGTACACCATGAGC  
 AGCCAGTTGACCCTGCCAGCTGTCGAGTGGCCAGAAGGAGAATCCGTGAAATGTTCCGTGCAACATG  
 ACTCTAACGCCGTCCAAGAATTGGATGTGAAGTGCTCTGGTCCTCCTCCTCCTTGTCTCCTTGTCC  
 TCCTTCCTGCCATCCCAGCCTGTCACTGCAGCGGCCAGCTCTTGAGGACCTGCTCCTGGGTTTCAGAT  
 GCCAGCCTCACATGTAATGTCCTGAGAAAATCCTGAGGGAGCTGTCTTACCTGGGAGCCCT  
 CCACTGGGAAGGATGCAGTGCAGAAGAAAGCTGTGCAGAATTCCTGCGGCTGCTACAGTGTGTCCAG  
 CGTCTGCCTGGCTGTGCTGAGCGCTGGAACAGTGGCGCATCATTCAAGTGCACAGTTACCCATCCT  
 GAGTCTGACACCTTAACTGGCACAATTGCCAAAATCACAGTGAACACCTTCCCACCCAGGTCCACC  
 TGCTACCGCCGCCGTGCGAGGAGCTGGCCCTGAATGAGCTCGTGTCCCTGACATGCCTGGTGCAGC  
 TTTCAACCCTAAAGAAGTGTGGTGCATGGCTGCATGGAAATGAGGAGCTGTCCCAGAAAAGCTAC  
 CTAGTGTGTTGAGCCCCCTAAAGGAGCCAGGCGAGGGAGCCACCACCTACCTGGTGACAAGCGTGTGTC  
 GTGTATCAGCTGAACTCTGGAAACAGGGTACCAGTACTCCTGCATGGTGGGCCACGAGGCCTTGCC  
 CATGAACTTACCCAGAAGACCATCGACCGTCTGTCCGGTAAACCCACCAATGTCAGCGTGTCTGTG  
 ATCATGTCAGAGGGAGATGGCATCTGCTACTGA

### 序列編號12：SNK0004之輕鏈鹼基序列

ATGGACATGAGGACCCCTGCTCAGTTTCTTGGAAATCTTGTGCTCTGGTTTCCAGGTTTCAAATGTG  
 ACATCAAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCATGTATGCATCTCTAGGAGAGAGAGTCACTATCACTTG  
 CAAGGCGAGTCAGGACATAAATAGTTATTTAAGCTGGTTCCAGCAGAAAACCAGGGAAATCTCCTAAG  
 ACCCTGACCTATCGTGCAAACAGATTGGTAGATGGGGTCCCATCAAATTCAGTGGCAGTGGATCTG  
 GGCAAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTGGAGTATGAAGATATGGGAATTTATTATTGTCTACA  
 GTATGATGAGTTTCCGCTCACGTTCCGGTGTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAACGGGCTGATGCTGCA  
 CCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCT  
 TCTTGAACAACCTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAA  
 TGGCGTCTGAACAGTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCCCTC  
 ACGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCAA  
 CTTACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTGTA

### 序列編號13：SNK0005之重鏈可變區胺基酸序列

MGWSWIFLLFLSGTAGVLSEVQLQQSGPEVVVEPGASVKIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWI  
 GDINPNNGGTIYNQKFKQATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDYAVYYCAKSGYYGSGRYFDVWGTGT  
 TTVTVSS

### 序列編號14：SNK0005之輕鏈可變區胺基酸序列

第 45 頁(發明說明書)

MVSTPQFLVFLLEWIPASRGDILLTQSPVILSVSPGERVVSFSCRASQSIGSSIHWHYQQRNGSPRLI  
IKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVASEDIADYQCQSKSWPWTFGGGTKLEIK

序列編號15：SNK0005之重鏈CDR1胺基酸序列

GYTFTDYN

序列編號16：SNK0005之重鏈CDR2胺基酸序列

INPNNGGT

序列編號17：SNK0005之重鏈CDR3胺基酸序列

AKSGYYGSGRYFDV

序列編號18：SNK0005之輕鏈CDR1胺基酸序列

QSIGSS

序列編號19：SNK0005之輕鏈CDR2胺基酸序列

YAS

序列編號20：SNK0005之輕鏈CDR3胺基酸序列

QQSKSWPWT

序列編號21：SNK0005之重鏈胺基酸序列

MGWSWIFLLFLSGTAGVLSEVQLQQSGPEVVVEPGASVKIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWI  
GDINPNNGGTIYNQKFKGQATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDVAVYYCAKSGYYGSGRYFDVWGTGT  
TWTVSSESARNPTIYPLTLPRALSSDPVIIGCLIHDFPSGTMNVTWGKSGKDITTVNFPPALASGG  
GYTMSSQLTLPAVECEPEGESVKCSVQHDSNAVQELDVKCSGPPPPPCPPCPSCHPSLSLQRPALIDL  
LLGSDASLTCTLNGLRNPEGAVFTWEPSTGKDAVQKKAVQNSCGCYSVSSVLPGCAERWNSGASFKC  
TVTHPESDTLTGTIAKITVNTFPPQVHLLPPPSEELALNELVSLTCLVRAFNPKEVLVRWLHGNEEL  
SPESYLVFEPLKEPGEGATTYLVTSVLRVSAELWKQGDQYSCMVGHEALPMNFTQKTIDRLSGKPTN  
VSVSVIMSEGDGICY

序列編號22：SNK0005之輕鏈胺基酸序列

MVSTPQFLVFLLEWIPASRGDILLTQSPVILSVSPGERVVSFSCRASQSIGSSIHWHYQQRNGSPRLI  
IKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVASEDIADYQCQSKSWPWTFGGGTKLEIKRADAAPT  
VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNMFYPKDINVKWKIDGSRQNGVLSWTDQDSKDYMSSTLTLL  
TKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNREK

序列編號23：SNK0005之重鏈鹼基序列

ATGGGATGGAGCTGGATCTTCTCCTCTTCTGTCAGGAACTGCAGGTGTCTCTCTGAGGTCCAAC  
 TGCAACAGTCTGGACCTGAAGTGGTGGAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATACCCTGCAAGGCTTCTGG  
 ATACACATTCAGTACTACAACATGGACTGGGTGAAACAGAGCCATGGAAAAGAGCCTTGAGTGGATT  
 GGCGATATTAATCCGAACAATGGTGGTACTATCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCAGGCCACATTGA  
 CTGTTGACAAGTCTCCAGTACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCAGT  
 CTATTACTGTGCAAAAATCGGGCTACTACGGTAGTGGCCGGTACTTTCGATGTCTGGGGCACAGGGACC  
 ACGGTCACCGTCTCCTCAGAGTCTGCGAGAAAATCCCACCATCTACCCACTGACACTCCCACGAGCTC  
 TGTC AAGT GACCCAGT GATAATCGGCTGCCTGATTCACGATTACTTCCCTTCCGGCACGATGAATGT  
 GACCTGGGGAAAAGAGTGGGAAGGATATAACCACCGTAAACTTCCCACCTGCCCTGGCCTCTGGGGGA  
 GGGTACACCATGAGCAGCCAGTTGACCCTGCCAGCTGTCGAGTGCCAGAGAAGGAGAATCCGTGAAAT  
 GTCCCGTGCAACATGACTCTAACGCCGTCCAAGAATTGGATGTGAAGTGCTCTGGTCTCCTCCTCC  
 TTGCTCCTCCTTGTCTCCTTCCCTGCCATCCCAGCCTGTCAGTGCAGCGCCAGCTCTTGAGGACCTG  
 CTCCTGGGTTTCAGATGCCAGCCTCACATGTAATGGCCTGAGAAAATCCTGAGGGAGCTGTCT  
 TCACCTGGGAGCCCTCCACTGGGAAGGATGCAGTGCAGAAGAAAGCTGTGCAGAATTCCTGCGGCTG  
 CTACAGTGTGTCCAGCGTCCCTGCCTGGCTGTGCTGAGCGCTGGAACAGTGGCGCATCATTCAAGTGC  
 ACAGTTACCCATCCTGAGTCTGACACCTTAACTGGCACAATTGCCAAAATCACAGTGAACACCTTCC  
 CACCCAGGTCCACCTGCTACCGCCGCCGTCCGAGGAGCTGGCCCTGAATGAGCTCGTGTCCCTGAC  
 ATGCCCTGGTGCAGCTTTCAACCCTAAAGAAGTGTGGTGGGATGGCTGCATGGAAATGAGGAGCTG  
 TCCCCAGAAAGCTACCTAGTGTGGAGCCCTAAAGGAGCCAGGCAGGGAGCCACCACCTACCTGG  
 TGACAAGCGTGTTCGCTGTATCAGCTGAACTCTGGAAACAGGGTACCAGTACTCCTGCATGGTGGG  
 CCACGAGGCCTTGCCCATGAACTTCACCCAGAAGACCATCGACCGTCTGTTCGGGTAAACCCACCAAT  
 GTCAGCGTGTCTGTGATCATGTCAGAGGGAGATGGCATCTGCTACTGA

#### 序列編號24：SNK0005之輕鏈鹼基序列

ATGGTATCCACACCTCAGTTCCTTGTATTTTTGCTTTTCTGGATTCCAGCCTCCAGAGGTGACATCT  
 TGCTGACTCAGTCTCCAGTCATCCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAAAGAGTCACTTTCTCCTGCAGGGC  
 CAGTCAGAGCATTGGCTCAAGCATACTGGTATCAGCAAAGAACAATGGTTCTCCAAGGCTTCTC  
 ATAAAATATGCTTCTGAGTCTATTTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGTGGCAGTGGATCAGGGACAG  
 ATTTTACTCTTACCATCAACAGTGTGGCGTCTGAAGACATTGCAGATTATTACTGTCAACAAAGTAA  
 AAGCTGGCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAACCTGGAAATCAAACGGGCTGATGCTGCACCAACT  
 GTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAAGCAGTAAACATCTGGAGGTGCCTCAGTTCGTGTGCTTCTTGA  
 ACAACTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGT  
 CCTGAACAGTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCCCTCACGTTG  
 ACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCAACTTCAC  
 CCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTGA

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing dtdVersion="V1_3" fileName="C265502SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-08-
07">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2024-05-10</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>U217-1446-TW</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>WO</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>PCT/JP2023/018019</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-05-12</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">國立大學法人東京大學</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>THE UNIVERSITY OF TOKYO</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">與艱難梭菌結合之抗體</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>34</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>479</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..479</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKFSWVIFFLMAVVTGVNSEVQLQQSLAELVRPGASVKLSCTASGFNLIKNTYMHVVKQRPEQ
DLEWIGRIDPANGYTKYAPKFQGKATITADTSSNAAYLQLSSLTSEDTAIYYCGRGYSNFDYWGQGTTLTVSSESARNPT
IYPLTLPRALSSDPVIGCLIHDFPSGTMNVTWGKSGKDITTVNFPPALASGGGYTMSSQLTLPAVECPEGESVKCSVQ
HDSNAVQELDVKCSGPPPPCPPPSCHPSLSLRPALEDLLLGSASLTCTLNGLRNPEGAVFTWEPSTGKDAVQKKAV
QNSCGCYSVSSVLPGAERWNSGASFKCTVTHPESDTLTGTIAKITVNTFPPQVHLLPPPSEELALNELVSLTCLVRAFN
PKEVLVRWLHGNEELSPESYLVFEPLKEPGEATTYLVTSVLRVSAELWKQGDQYSCMVGHEALPMNFTQKTIDRLSGKP
TNVSVSVMSEGDGICY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>236</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..236</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q2">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MDMRTPAQFLGILLWFPGFKCDIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKP
GKSPKTLTYRANRLVDGVPSKFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIIYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKRADAAPTVSIFPP
SSEQLTSGGASVVCFLNFPYKIDNVKWKIDGSRQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKT
STSPIVKSFRNEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>135</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..135</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q3" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MKFSWVIFFLMAVVTGVNSEVQLQQSLAELVRPGASVKLSCTASGFNLIKNTYMHVVKQRPEQ
    DLEWIGRIDPANGYTKYAPKFQGKATITADTSSNAAYLQLSSLTSEDTAIYYCGRGYSNFDYWGQTTTLTVSS</INSDS
    eq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 4" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>129</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..129</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q4">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MDMRTPAQFLGILLWFPGFKCDIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKP
GKSPKTLTYRANRLVDGVPSKFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIIYCLQYDEFPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_seq
uence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q5">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFNIKNTY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>

```

```
<INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>IDPANGYT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GRGYSNFDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id=" q8" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QDINSY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LQYDEFPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1440</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1440</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q11">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgaaattcagctgggtcatcttcttctgatggcagtggttacaggggtcaattcagaggt
tcagctgcagcagctctctggcagagcttgtgaggccaggggcctcagtcagttgtcctgcacagcttctggcttcaaca
tcaaaaacacctatatgcactgggtgaagcagaggcctgaacaggacctggagtggttgaaggattgatcctgcgaat
ggttataactaaatgccccgaagttccagggcaaggccactataactgcagacacatcctccaacgcagcctacctgca
gctcagcagcctgacatctgaggacactgccatctattactgttggttagaggctatagtaactttgactattggggccaag
gcaccactctcagctctcctcagagtctgcgagaaatcccaccatctaccactgacactcccacagactctgtcaagt
gaccagtgataatcggctgcctgattcacgattacttcccttccggcacgatgaatgtgacctggggaaagagtgggaa
ggatataaccaccgtaaacttcccacctgccctggcctctgggggagggtacaccatgagcagccagttgacctgccag
ctgtcagtgcccagaaggagaatccgtgaaatgttccgtgcaacatgactctaacgccgtccaagaattggatgtgaag
tgctctggtctctctctctcttctctctcttctctctcttctctctcttctgccatcccagcctgtcactgcagcggccagctcttga
ggacctgctctctgggttcagatgccagcctcacatgtactctgaatggcctgagaaaatctgaggggagctgtcttcacct
gggagccctccactgggaaggatgcagtgacagaagaagctgtgcagaattcctgcggctgctacagtggtgtccagcgtc
ctgcctggctgtgctgagcgtggaacagtggcgcattcaagtgcacagttaccatcctgagctctgacacctaac
tggcacaattgcaaaaatcacagtgaacaccttcccacccaggtccacctgctaccgccgccgtcggaggagctggccc
tgaatgagctcgtgtccctgacatgcctggtgcgagcttcaaccctaaagaagtgtggtgcgatggctgcatggaaat
gaggagctgtcccagaaagctacctagtgtttgagccccaaaggagccaggcgagggagccaccacctacctggtgac
aagcgtgttgctgtatcagctgaactctggaaacagggtgaccagtactcctgcatggtgggccacgaggccttgcca
tgaacttaccagaagaccatcgaccgtctgtcgggtaaaccaccaatgtcagcgtgtctgtgatcatgtcagagggga
gatggcatctgctactga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>711</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..711</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q12">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atggacatgaggaccctgctcagtttcttggaaatcttgttgctctggtttccaggtttcaa
atgtgacatcaagatgaccagtcctccatcttccatgtatgcatctctaggagagagagtcactatcacttgcaaggcga
gtcaggacataaatagttatttaagctggttccagcagaaaccagggaaatctcctaagaccctgacctatcgtgcaaac
agattggtagatggggtcccatcaaaattcagtggcagtggtatctgggcaagattattctctcaccatcagcagcctgga
gtatgaagatatgggaatttattattgtctacagtatgatgagtttccgctcacgttcggtgctgggaccaagctgggagc
tgaaacgggctgatgctgcaccaactgtatccatcttcccaccatccagtgagcagttaacatctggagggtgcctcagtc
gtgtgcttcttgaacaacttctaccccaaagacatcaatgtcaagtggaagattgatggcagtgaaacgacaaaatggcgt
cctgaacagttggactgatcaggacagcaaagacagcaccacagcatgagcagcaccctcacgttgaccaaggacgagt
atgaacgacataacagctatacctgtgaggccactcacaagacatcaacttaccattgtcaagagcttcaacaggaat
gagtgttga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>140</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..140</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSWIFLLFLSGTAGVLSEVQLQQSGPEVVEPGASVKIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGK
SLEWIGDINPNNGGTIYNQKFKGQATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDTAVYYCAKSGYYGSGRYFDVWGTGTTVTVSS</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>127</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..127</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q14">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MVSTPQFLVLLFWIPASRGDILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGSSIHWHYQQRTNG
SPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVASEDIADYYCQQSKSWPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q15">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GYTFTDYN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q16">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>INPNNGGT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="ql7">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AKSGYYGSGRYFDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q18">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSIGSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q20">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQSKSWPWT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 21" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>484</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..484</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q21">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MGWSWIFLLFLSGTAGVLSEVQLQQSGPEVVEPGASVKIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGK
    SLEWIGDINPNNGGTIYNQKFKGQATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDTAVYYCAKSGYYGSGRYFDVWGTGTTVTVSSSES
    ARNPTIYPLTLPRALSSDPVIIGCLIHDFPSPGTMNVTWGKSGKIDITVNFPPALASGGGYTMSSQLTLPAVECPEGESV
    KCSVQHDSNAVQELDVKCSGPPPCPPCPSCHPSLSLQRPALDLLLLGSDASLTCTLNGLRNPEGAVFTWEPSTGKDAV
    QKKAVQNSCGCYVSSVLPGCAERWNSGASFKCTVTHPESDTLTGTIAKITVNTFPPQVHLLPPPSEELALNELVSLTCL
    VRAFNPKEVLVRWHLHGNEELSPESYLVFEPLKEPGEGATTYLVTSVLRVSAELWKQGDQYSCMVGHEALPMNFTQKTIDR
    LSGKPTNVSVSVIMSEGDGICY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 22" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>234</INSDSeq_length>

```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..234</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q22">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVSTPQFLVLLFWIPASRGDILLTQSPVILSVSPGERVVFSCRASQSIGSSIHWHYQORTNG
SPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVASEDIADYYCQQSKSWPWTFGGGKLEIKRADAAPTVSIFPPSS
EQLTSGGASVVCFLNFPKDIVKWKIDGSRQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTST
SPIVKSFNRNEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1455</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1455</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q23">

```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgggatggagctggatctttctcctcttctctgtcaggaactgcagggtgtcctctctgaggt
ccaactgcaacagtctggacctgaagtggaggacctggggcttcagtgaaagataccctgcaaggcttctggatacacat
tactgactacaacatggactgggtgaaacagagccatggaaagagccttgagtggattggcgatattaatccgaacaat
ggtggtactatctacaaccagaagttcaagggccaggccacattgactgttgacaagtcctccagttacagcctacatgga
gctccgcagcctgacatctgaggacactgcagtccttactgtgcaaaatcgggctactacggtagtgccgggtacttcg
atgtctggggcacagggaccacggtcaccgtctcctcagagctctgcgagaaatcccaccatctaccactgacactcca
cgagctctgtcaagtgaccagtgataatcggctgcctgattcacgattacttcccttccggcacgatgaatgtgacctg
gggaaagagtgggaaggatataaccaccgtaaacttcccacctgccctggcctctggggggagggtacaccatgagcagcc
agttgacctgccagctgtcagtgcccagaaggagaatccgtgaaatgttccgtgcaacatgactctaacgccgtccaa
gaattggatgtgaagtgtctggtcctcctcctccttctcctccttctcctccttctcctccttccctgccatcccagcctgtcactgca
gcgccagctcttgaggacctgctcctgggttcagatgccagcctcacatgtactctgaatggcctgagaaatcctgagg
gagctgtcttcacctgggagccctccactgggaaggatgcagtgacagaagaaagctgtgcagaattcctgcggtgctac
agtgtgtccagcgtcctgcctggctgtgctgagcgtggaacagtggcgcatcattcaagtgcacagttaccatcctga
gtctgacaccttaactggcacaattgccaaaatcacagtgaacaccttcccaccccagggtccacctgctaccgcccgct
cggaggagctggccctgaatgagctcgtgtcctgacatgcttggtgcgagcttcaaccctaaagaagtgtggtgcca
tggtgcatggaaatgaggagctgtccccagaaagctacctagtgtttgagccccctaaaggagccaggcgaggggagccac
cactacctggtgacaagcgtgttgctgtatcagctgaactctggaacagggtgaccagtactcctgcatggtggggcc
acgaggccttgccatgaacttaccacagaagaccatcgaccgtctgtcgggtaaaccacccaatgtcagcgtgtctgtg
atcatgtcagaggagatggcatctgctactga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>705</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..705</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q24">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atggtatccacacctcagttccttgtatTTTTGCTTTTctggattccagcctccagaggtga
catcttgctgactcagtctccagtcacctgtctgtgagtccaggagaaagagtcagtttctcctgcagggccagtcaga
gcattggctcaagcatacactgggtatcagcaaagaacaaatggttctccaaggcttctcataaaatatgcttctgagtct
atttctgggatcccttcaggttagtggtcagtggtatcaggacagatttactcttaccatcaacagtggtggcgtctga
agacattgcagattattactgtcaacaaagtaaaagctggccgtggacgttcggtggaggccaccaaactggaaatcaaac
gggctgatgctgcaccaactgtatccatcttcccaccatccagtgagcagttaacatctggagggtgcctcagtcgtgtgc
ttcttgaacaacttctaccccaaagacatcaatgtcaagtggaagattgatggcagtgaaacgacaaaatggcgtcctgaa
cagttggactgatcaggacagcaaagacagcacctacagcatgagcagcacccctcacgttgaccaaggacgagtatgaac
gacataacagctatacctgtgaggccactcacaagacatcaacttaccattgtcaagagcttcaacaggaatgagtggt
tga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q25">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDFeature_qual>  
</INSDFeature>  
<INSDFeature>  
  <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>  
  <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>  
  <INSDFeature_qual>  
    <INSDQualifier id="q35">  
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>  
      <INSDQualifier_value>S can be G or C</INSDQualifier_value>  
    </INSDQualifier>  
  </INSDFeature_qual>  
</INSDFeature>  
<INSDFeature>  
  <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>  
  <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>  
  <INSDFeature_qual>  
    <INSDQualifier id="q36">  
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>  
      <INSDQualifier_value>R can be A or G</INSDQualifier_value>  
    </INSDQualifier>  
  </INSDFeature_qual>  
</INSDFeature>  
<INSDFeature>  
  <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>  
  <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>  
  <INSDFeature_qual>  
    <INSDQualifier id="q37">  
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>  
      <INSDQualifier_value>N can be A, C, G or T</INSDQualifier_value>  
    </INSDQualifier>  
  </INSDFeature_qual>  
</INSDFeature>  
<INSDFeature>  
  <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>  
  <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>  
  <INSDFeature_qual>  
    <INSDQualifier id="q38">  
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>  
      <INSDQualifier_value>M can be A or C</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q39">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S can be G or C</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>sargtnmagctgsagtc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q40">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q41">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>S can be G or C</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q42">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>R can be A or G</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q43">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>N can be A, C, G or T</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q44">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M can be A or C</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```

<INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q45">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>S can be G or C</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q46">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S can be G or C</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q47">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>W can be A or T</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>sargtnmagctgsagsagtcwgg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q48">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q49">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>W can be A or T</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q50">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S can be G or C</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggttactctgaaagwtstg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q51">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q52">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>R can be A or G</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q53">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>R can be A or G</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
```

```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtccarctgcaacartc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q54">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q55">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>V can be G, C or A</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q56">

```

```

    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>R can be A or G</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtccaactvcagcarcc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 30" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q57">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q58">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>S can be G or C</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q59">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S can be G or C</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtgaasstggtggaatc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q60">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gatgtgaacttgggaagtgtc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q61">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gatggtgggatttctcgagac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q62">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q63">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>S can be G or C</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>24</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q64">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>R can be A or G</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>27</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q65">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>W can be A or T</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>variation</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>30</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q66">
```

```
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>R can be A or G</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggctgcagsttcagtggcagtggrtcwggrac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q67">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aacgtgagggtgctgctcatg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種抗體或其抗原結合片段，上述抗體與艱難梭菌(*C.difficile*)細菌體結合，抑制艱難梭菌之增殖，且包含：

序列編號3表示之重鏈可變區之重鏈CDR1、重鏈CDR2、及重鏈CDR3；以及

序列編號4表示之輕鏈可變區之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2、及輕鏈CDR3；或

序列編號13表示之重鏈可變區之重鏈CDR1、重鏈CDR2、及重鏈CDR3；以及

序列編號14表示之輕鏈可變區之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2、及輕鏈CDR3。

### 【請求項2】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中上述抗體包含：

序列編號5表示之重鏈CDR1、序列編號6表示之重鏈CDR2、序列編號7表示之重鏈CDR3；及

序列編號8表示之輕鏈CDR1、序列編號9表示之輕鏈CDR2、序列編號10表示之輕鏈CDR3。

### 【請求項3】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中上述抗體包含：

序列編號15表示之重鏈CDR1、序列編號16表示之重鏈CDR2、序列編號17表示之重鏈CDR3；及

序列編號18表示之輕鏈CDR1、序列編號19表示之輕鏈CDR2、序列

編號20表示之輕鏈CDR3。

**【請求項4】**

一種核酸，其編碼如請求項1之抗體或其抗原結合片段。

**【請求項5】**

一種表現載體，其包含如請求項4之核酸。

**【請求項6】**

一種細胞，其包含如請求項4之核酸。

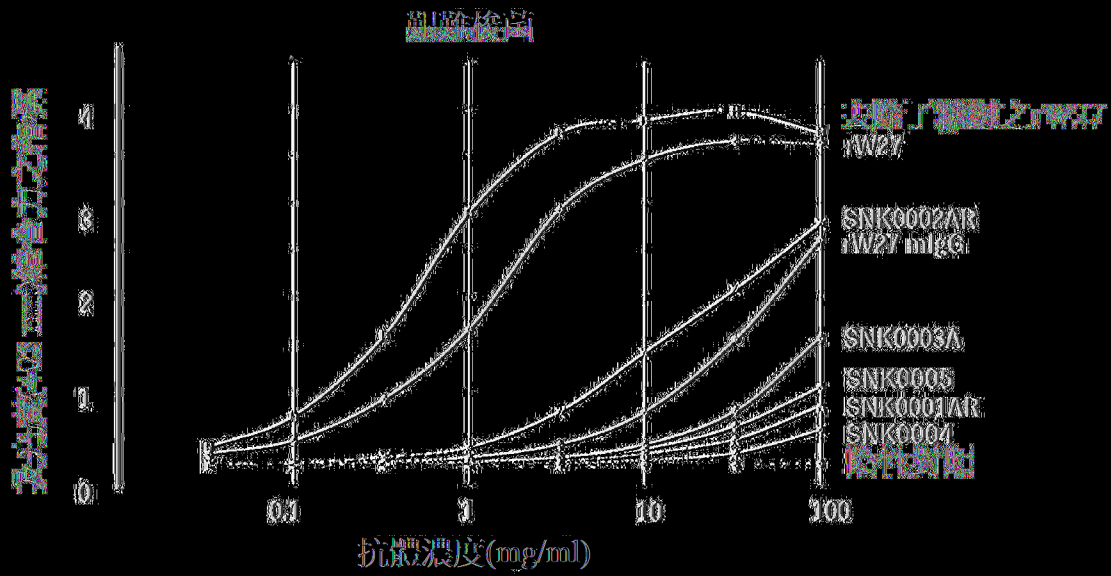
**【請求項7】**

一種組合物，其包含如請求項1之抗體或其抗原結合片段。

**【請求項8】**

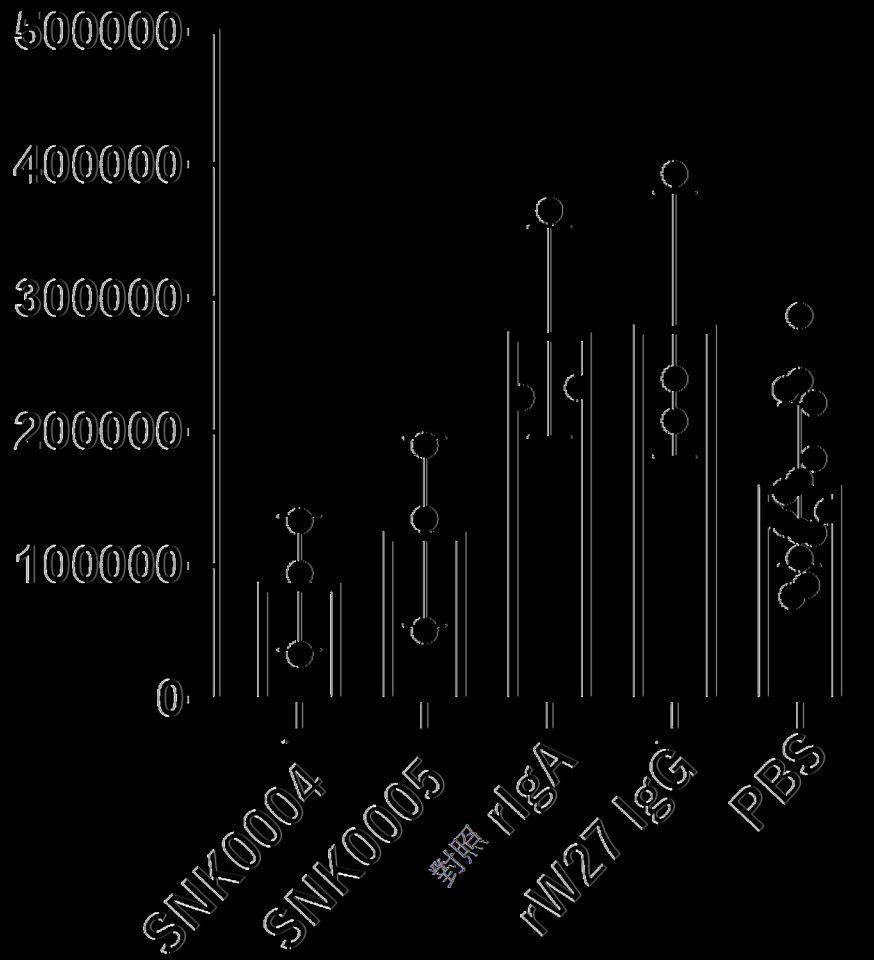
如請求項7之組合物，其係冷凍乾燥狀態。

(發明圖式)



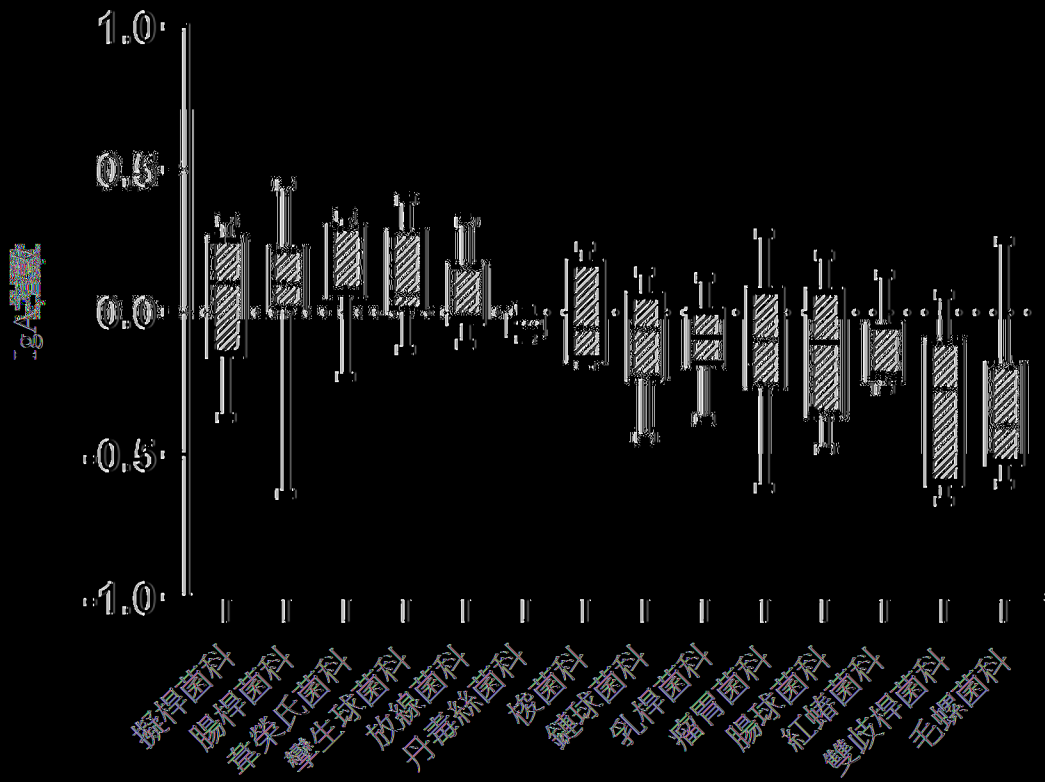
(圖1)

艱難梭菌 基於抗體添加之增殖抑制  
(均為重組抗體)



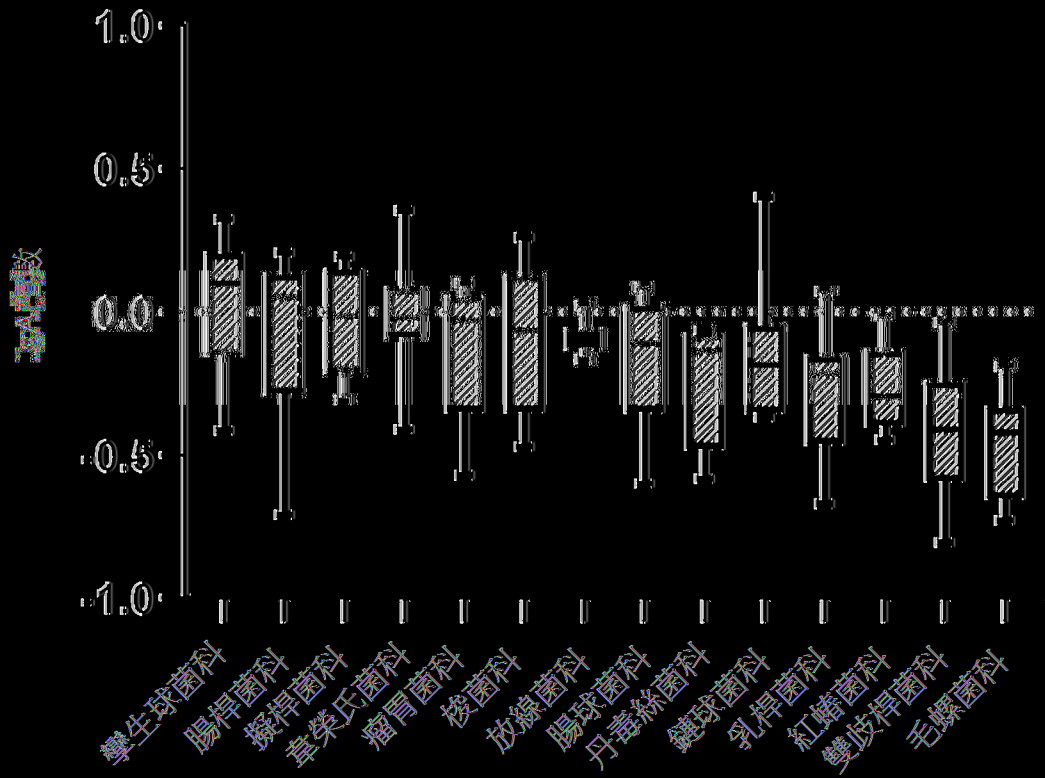
(圖2)

SNK0004 IgA指數(IBD)患者(n=12)



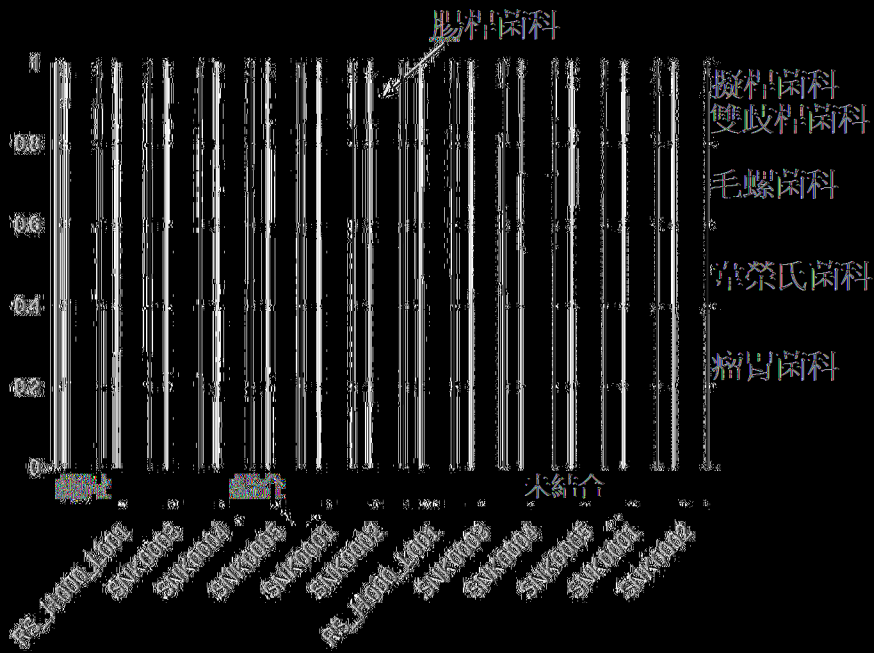
(圖3)

SNK0005 IgA指數(OBID)患者(n=12)



(圖4)

P1 IgA 純系分選結果科級



(圖5)