201634479

(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 201634479 A

(43)公開日： 中華民國 105 (2016) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：105118884　(22)申請日： 中華民國 97 (2008) 年 12 月 05 日

(51)Int. Cl.：　*C07K16/18 (2006.01)*　*A61K39/395 (2006.01)*

(30)優先權：2007/12/05　日本　2007-315143

2008/09/26　日本　2008-247425

(71)申請人：中外製藥股份有限公司 (日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA　(JP)
日本

(72)發明人：倉持太一 KURAMOCHI, TAICHI (JP) ；糟谷惠子 KASUTANI, KEIKO (JP) ；大山創平 OHYAMA, SOUHEI (JP) ；角田浩行 TSUNODA, HIROYUKI (JP) ；井川智之 IGAWA, TOMOYUKI (JP) ；橘達彥 TACHIBANA, TATSUHIKO (JP) ；白岩宙丈 ESAKI, KEIKO (JP) ；江崎圭子 (JP)

(74)代理人：洪澄文

申請實體審查：有　申請專利範圍項數：13 項　圖式數：29　共 436 頁

(54)名稱

抗ＮＲ１０抗體及其應用

(57)摘要

本案發明人等，成功地取得對於 NR10 具有效中和活性之抗 NR10 抗體。依照本發明提供之抗 NR10 抗體，例如用於作為治療或預防發炎性疾病之醫藥品為有用。

指定代表圖：

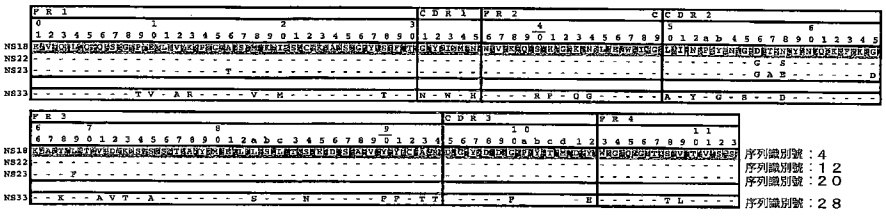


圖1

201634479

發明摘要

※ 申請案號：105118884 (由97147345分割)

※ 申請日：97.12.5 ※IPC 分類：C07K 16/18 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

抗 NR10 抗體及其應用

【中文】

本案發明人等，成功地取得對於 NR10 具有效中和活性之抗 NR10 抗體。依照本發明提供之抗 NR10 抗體，例如用於作為治療或預防發炎性疾病之醫藥品為有用。

【英文】

無。

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖 1。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無。

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）

抗 NR10 抗體及其應用

【技術領域】

【0001】本發明係關於抗 NR10 抗體，及包含抗 NR10 抗體之醫藥組成物。

【先前技術】

【0002】相關於各種細胞之增殖分化，或相關於對於活化已分化成熟之細胞功能之液性因子，已知存在多數細胞介素(cytokine)。於活體，接受到細胞介素刺激之細胞產生其他細胞介素，並且由多數細胞介素形成網路。活體之恆定性，藉由此網路彼此調節，而保持在微妙的平衡。許多免疫發炎性疾病，據認為係由於此等細胞介素・網路之破綻而生，利用單株抗體之抗細胞介素療法受到重視。例如，抗 TNF 抗體或抗 IL-6 受體抗體，於臨床顯示高效果。但是另一方面，實際病態中，會有代償路徑作用，僅將 IL-4 等一種細胞介素阻斷並無法得到治療效果，失敗例也多。

【0003】本案發明人等，成功地離析出與 IL-6 之訊息傳遞受體 gp130 相同性高的新穎細胞介素受體 NR10(專利文獻 1)。NR1C，與抑瘤素(oncostatin)M 受體(OSMR)形成異二聚體，並作為 IL-31 受體之功能(非專利文獻 1)。關於 IL-31，有人報告 IL-31 過度表現之基因轉殖小鼠會自然產生搔癢性皮膚炎(專利文獻 2)。

【0004】結合於 NR10 且抑制 IL-31 與 NR10 結合之抗體被認為對於發炎性疾病之治療有效，但是為了將抗 NR10 抗體於臨床使用，必需要免疫原性低之抗體。又，為了發揮高治療效果，希望有對於 NR10 之結合活性或中和活性高之抗體。

【0005】又，本發明之先前技術文獻如以下所示。

【專利文獻 1】WO00/75314

【專利文獻 2】WO03/060090

【非專利文獻 1】IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis., J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb; 117(2):418-25.

【發明內容】

【發明欲解決之課題】

【0006】鑑於上述背景，本發明之課題在於提供:抗 NR10 抗體，及包含抗 NR10 抗體之醫藥組成物。

【用於解決課題之方式】

【0007】本案發明人等為了解決上述課題努力研究。本案發明人等，成功地取得對於 NR10 具有效中和活性之抗 NR10 抗體。再者，本案發明人等成功地將維持著抗體活性之抗體予以人類化。再者，本案發明人等成功地製作藥物動態提升、對於抗原之結合活性增強、安定性提升，及/或免疫原性風險減低之抗體。該抗體作為發炎性疾病治療劑有用。

【0008】本發明係關於抗 NR10 抗體，及包含抗 NR10 抗體之醫藥組成物，更具體而言，包含以下[1]～[15]之發明。

[1] 一種抗體，辨識 NR10 之結構域(domain)1。

[2] 如[1]之抗體，其具中和活性。

[3] 如[1]或[2]之抗體，為人類化抗體。

[4] 如以下(1)～(8)中任一項記載之抗 NR10 抗體；

(1) 一種具有重鏈可變區之抗體，該重鏈可變區包含:具序列識別號：1 之胺基酸序列的 CDR1，具有序列識別號：2 之胺基酸序列的 CDR2，具序列識別號：3 之胺基酸序列的 CDR3。

(2) 一種抗體，具序列識別號：4 之重鏈可變區。

(3) 一種具有輕鏈可變區之抗體，該輕鏈可變區包含:具序列識別號：5 之胺基酸序列的 CDR1，具序列識別號：6 之胺基酸序列的 CDR2，具序列識別號：7 之胺基酸序列的 CDR3。

(4) 一種抗體，具序列識別號：8 之輕鏈可變區。

(5) 一種抗體，具(1)之重鏈可變區及(3)之輕鏈可變區。

(6) 一種抗體，具(2)之重鏈可變區及(4)之輕鏈可變區。

(7) 一種與(1)～(6)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其中(1)～(6)中任一項之抗體中 1 或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入。

(8) 一種抗體，結合於與(1)～(7)中任一項之抗體所結合之抗原決定位相同之抗原決定位。

[5] 一種以下(1)～(8)中任一項之抗 NR10 抗體；

(1) 一種具有重鏈可變區之抗體，該重鏈可變區包含:具序列識別號：9 之胺基酸序列的 CDR1，具序列識別號：10 之胺基酸序列的 CDR2，具序列識別號：11 之胺基酸序列的 CDR3。

(2) 一種抗體，包含序列識別號：12 之重鏈可變區。

(3) 一種具有輕鏈可變區之抗體，該輕鏈可變區包含:具序列識別號：13之胺基酸序列的CDR1，具序列識別號：14之胺基酸序列的CDR2，具序列識別號：15之胺基酸序列的CDR3。

(4) 一種抗體，包含序列識別號：16之輕鏈可變區。

(5) 一種抗體，包含(1)之重鏈可變區及(3)之輕鏈可變區。

(6) 一種抗體，包含(2)之重鏈可變區及(4)之輕鏈可變區。

(7) 一種與(1)～(6)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其中(1)～(6)中任一項之抗體中1或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入。

(8) 一種抗體，結合於與(1)～(7)中任一項之抗體所結合之抗原決定位相同之抗原決定位。

[6] 如以下(1)～(8)中任一項之抗NR10抗體；

(1) 一種具有重鏈可變區之抗體，該重鏈可變區包含:具有序列識別號：17之胺基酸序列的CDR1，具有序列識別號：18之胺基酸序列的CDR2，具有序列識別號：19之胺基酸序列的CDR3。

(2) 一種抗體，包含序列識別號：20之重鏈可變區。

(3) 一種具有輕鏈可變區之抗體，該輕鏈可變區包含:具序列識別號：21之胺基酸序列的CDR1，具序列識別號：22之胺基酸序列的CDR2，具序列識別號：23之胺基酸序列的CDR3。

(4) 一種抗體，包含序列識別號：24之輕鏈可變區。

(5) 一種抗體，包含(1)之重鏈可變區及(3)之輕鏈可變區。

(6) 一種抗體，包含(2)之重鏈可變區及(4)之輕鏈可變區。

(7) 一種與(1)～(6)中任一項之抗體具同等活性之抗體，

其中(1)～(6)中任一項之抗體中 1 或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入。

(8) 一種抗體，結合於與(1)～(7)中任一項之抗體所結合之抗原決定位相同之抗原決定位。

[7] 如以下(1)～(8)中任一項之抗 NR10 抗體；

(1) 一種具有重鏈可變區之抗體，該重鏈可變區包含：CDR1，具有序列識別號：25 之胺基酸序列；CDR2，具有序列識別號：26 之胺基酸序列；CDR3，具有序列識別號：27 之胺基酸序列。

(2) 一種抗體，包含序列識別號：28 之重鏈可變區。

(3) 一種具有輕鏈可變區之抗體，該輕鏈可變區包含:具序列識別號：29 之胺基酸序列的 CDR1，具序列識別號：30 之胺基酸序列的 CDR2，具序列識別號：31 之胺基酸序列的 CDR3。

(4) 一種抗體，包含序列識別號：32 之輕鏈可變區。

(5) 一種抗體，包含(1)之重鏈可變區及(3)之輕鏈可變區。

(6) 一種抗體，包含(2)之重鏈可變區及(4)之輕鏈可變區。

(7) 一種與(1)～(6)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其中在(1)～(6)中任一項之抗體中，1 或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入。

(8) 一種抗體，結合於與(1)～(7)中任一項之抗體所結合之抗原決定位相同之抗原決定位。

[8] 以下(1)～(20)中任一項之抗體可變區，或抗體；

(1) 一種重鏈可變區(H17)，包含序列識別號：196 之 CDR1、序列識別號：197 之 CDR2、序列識別號：11 之 CDR3。

(2) 一種重鏈可變區(H19)，包含序列識別號：176 之 CDR1、序列識別號：197 之 CDR2、序列識別號：11 之 CDR3。

(3) 一種重鏈可變區(H28、H42)，包含序列識別號：196 之 CDR1、序列識別號：197 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3。

(4) 一種重鏈可變區(H30、H44)，包含序列識別號：9 之 CDR1、序列識別號：197 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3。

(5) 一種重鏈可變區(H34、H46)，包含序列識別號：176 之 CDR1、序列識別號：197 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3。

(6) 一種重鏈可變區(H57、H78)，包含序列識別號：9 之 CDR1、序列識別號：198 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3。

(7) 一種重鏈可變區(H71、H92)，包含序列識別號：176 之 CDR1、序列識別號：198 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3。

(8) 一種重鏈可變區(H97、H98)，包含序列識別號：9 之 CDR1、序列識別號：199 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3。

(9) 一種輕鏈可變區(L11)，包含序列識別號：200 之 CDR1、序列識別號：170 之 CDR2、序列識別號：193 之 CDR3。

(10) 一種輕鏈可變區(L12)，包含序列識別號：201 之 CDR1、序列識別號：170 之 CDR2、序列識別號：193 之 CDR3。

(11) 一種輕鏈可變區(L17)，包含序列識別號：202 之 CDR1、序列識別號：170 之 CDR2、序列識別號：193 之 CDR3。

(12) 一種輕鏈可變區(L50)，包含序列識別號：203 之 CDR1、序列識別號：170 之 CDR2、序列識別號：193 之 CDR3。

(13) 一種抗體，包含(3)之重鏈可變區及(11)之輕鏈可變區。

(14) 一種抗體，包含(4)之重鏈可變區及(11)之輕鏈可變區。

(15) 一種抗體，包含(5)之重鏈可變區及(11)之輕鏈可變區。

(16) 一種抗體，包含(6)之重鏈可變區及(11)之輕鏈可變區。

(17) 一種抗體，包含(7)之重鏈可變區及(11)之輕鏈可變區。

(18) 一種抗體，包含(8)之重鏈可變區及(12)之輕鏈可變區。

(19) 一種與(13)～(18)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其中在(13)～(18)中任一項之抗體中，1 或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入。

(20) 一種抗體，結合於與(13)～(18)中任一項之抗體所結合之抗原決定位相同之抗原決定位。

[9] 以下(1)～(32)中任一項之抗體可變區或抗體；

(1) 一種重鏈可變區(H17)，具序列識別號：204 之胺基酸序列。

(2) 一種重鏈可變區(H19)，具序列識別號：205 之胺基酸序列。

(3) 一種重鏈可變區(H28)，具序列識別號：206 之胺基酸序列。

(4) 一種重鏈可變區(H30)，具序列識別號：207 之胺基酸序列。

(5) 一種重鏈可變區(H34)，具序列識別號：208之胺基酸序列。

(6) 一種重鏈可變區(H42)，具序列識別號：209之胺基酸序列。

(7) 一種重鏈可變區(H44)，具序列識別號：210之胺基酸序列。

(8) 一種重鏈可變區(H46)，具序列識別號：211之胺基酸序列。

(9) 一種重鏈可變區(H57)，具序列識別號：212之胺基酸序列。

(10) 一種重鏈可變區(H71)，具序列識別號：213之胺基酸序列。

(11) 一種重鏈可變區(H78)，具序列識別號：214之胺基酸序列。

(12) 一種重鏈可變區(H92)，具序列識別號：215之胺基酸序列。

(13) 一種重鏈可變區(H97)，具序列識別號：216之胺基酸序列。

(14) 一種重鏈可變區(H98)，具序列識別號：217之胺基酸序列。

(15) 一種輕鏈可變區(L11)，具序列識別號：218之胺基酸序列。

(16) 一種輕鏈可變區(L12)，具序列識別號：219之胺基酸序列。

(17) 一種輕鏈可變區(L17)，具序列識別號：220 之胺基酸序列。

(18) 一種輕鏈可變區(L50)，具序列識別號：221 之胺基酸序列。

(19) 一種抗體(H28L17)，包含(3)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(20) 一種抗體(H30L17)，包含(4)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(21) 一種抗體(H34L17)，包含(5)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(22) 一種抗體(H42L17)，包含(6)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(23) 一種抗體(H44L17)，包含(7)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(24) 一種抗體(H46L17)，包含(8)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(25) 一種抗體(H57L17)，包含(9)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(26) 一種抗體(H71L17)，包含(10)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(27) 一種抗體(H78L17)，包含(11)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(28) 一種抗體(H92L17)，包含(12)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(29) 一種抗體(H97L50)，包含(13)之重鏈可變區及(18)之輕鏈可變區。

(30) 一種抗體(H98L50)，包含(14)之重鏈可變區及(18)之輕鏈可變區。

(31) 一種與(19)～(30)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其中在(19)～(30)中任一項之抗體中，1 或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入。

(32) 一種抗體，結合於與(19)～(30)中任一項之抗體所結合之抗原決定位相同之抗原決定位。

[10] 如[4]至[9]中任一項之抗 NR10 抗體，為人類化抗體。

[11] 以下(1)～(32)中任一項之抗體重鏈、抗體輕鏈、或抗體；

(1) 一種重鏈(H17)，具序列識別號：222 之胺基酸序列。

(2) 一種重鏈(H19)，具序列識別號：223 之胺基酸序列。

(3) 一種重鏈(H28)，具序列識別號：224 之胺基酸序列。

(4) 一種重鏈(H30)，具序列識別號：225 之胺基酸序列。

(5) 一種重鏈(H34)，具序列識別號：226 之胺基酸序列。

(6) 一種重鏈(H42)，具序列識別號：227 之胺基酸序列。

(7) 一種重鏈(H44)，具序列識別號：228 之胺基酸序列。

(8) 一種重鏈(H46)，具序列識別號：229 之胺基酸序列。

(9) 一種重鏈(H57)，具序列識別號：230 之胺基酸序列。

(10) 一種重鏈(H71)，具序列識別號：231 之胺基酸序列。

(11) 一種重鏈(H78)，具序列識別號：232 之胺基酸序列。

(12) 一種重鏈(H92)，具序列識別號：233 之胺基酸序列。

(13) 一種重鏈(H97)，具序列識別號：234之胺基酸序列。

(14) 一種重鏈(H98)，具序列識別號：235之胺基酸序列。

(15) 一種輕鏈(L11)，具序列識別號：236之胺基酸序列。

(16) 一種輕鏈(L12)，具序列識別號：237之胺基酸序列。

(17) 一種輕鏈(L17)，具序列識別號：238之胺基酸序列。

(18) 一種輕鏈(L50)，具序列識別號：239之胺基酸序列。

(19) 一種抗體(H28L17)，包含(3)之重鏈與(17)之輕鏈。

(20) 一種抗體(H30L17)，包含(4)之重鏈與(17)之輕鏈。

(21) 一種抗體(H34L17)，包含(5)之重鏈與(17)之輕鏈。

(22) 一種抗體(H42L17)，包含(6)之重鏈與(17)之輕鏈。

(23) 一種抗體(H44L17)，包含(7)之重鏈與(17)之輕鏈。

(24) 一種抗體(H46L17)，包含(8)之重鏈與(17)之輕鏈。

(25) 一種抗體(H57L17)，包含(9)之重鏈與(17)之輕鏈。

(26) 一種抗體(H71L17)，包含(10)之重鏈與(17)之輕鏈。

(27) 一種抗體(H78L17)，包含(11)之重鏈與(17)之輕鏈。

(28) 一種抗體(H92L17)，包含(12)之重鏈與(17)之輕鏈。

(29) 一種抗體(H97L50)，包含(13)之重鏈與(18)之輕鏈。

(30) 一種抗體(H98L50)，包含(14)之重鏈與(18)之輕鏈。

(31) 一種與(19)～(30)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其中在(19)～(30)中任一項之抗體中，1或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入。

(32) 一種抗體，結合於與(19)～(30)中任一項之抗體所結合之抗原決定位相同之抗原決定位。

[12] 一種醫藥組成物，包含 [1]～[11]中任一項之抗體。

[13] 如[12]之醫藥組成物，為發炎性疾病治療劑。

[14] 一種發炎性疾病之治療或預防方法，包含投予[1]～[11]中任一項之抗體之步驟。

[15] 一種[1]～[11]中任一項之抗體之用途，用於發炎性疾病治療劑製造。

【圖式簡單說明】

【0009】

圖 1 顯示小鼠抗體 NS18、NS22、NS23、NS33 之重鏈可變區之胺基酸序列。

圖 2 顯示小鼠抗體 NS18、NS22、NS23、NS33 之輕鏈可變區之胺基酸序列。

圖 3 顯示融合瘤培養上清對於 hNR10/hOSMR/BaF3 細胞增殖之抑制。

圖 4 顯示融合瘤培養上清對於 cynNR10/cynOSMR/BaF3 細胞增殖之抑制。

圖 5 顯示嵌合 NS22 之活性評價(BaF)。

圖 6 顯示嵌合 NS22 之活性評價(DU-145)。

圖 7 顯示嵌合 NS22 之 IL-31 競爭活性評價。

圖 8 顯示抗 NR10 抗體之 NR10 結合競爭活性。

圖 9 顯示人類化 NS22(H0L0)之 IL-31 競爭活性。

圖 10 顯示人類化抗 NR10 抗體 H0L0 之固定區對於異質性之影響以陽離子交換層析評價之圖。

圖 11 顯示使人類化抗 NR10 抗體對於 NR10 之結合不大幅降低，能使可變區之等電點降低之變異體之 IL-31 競爭活性評

價。

圖 12 顯示抗 IL-6 受體抗體之固定區對於異質性之影響以陽離子交換層析評價之圖。

圖 13 顯示抗 IL-6 受體抗體之固定區對於變性峰部之影響以 DSC 評價之圖。

圖 14 顯示抗 IL-6 受體抗體中，新穎固定區 M14 對於異質性之影響以陽離子交換層析評價之圖。

圖 15 顯示抗 IL-6 受體抗體中，新穎固定區 M58 對於異質性之影響以陽離子交換層析評價之圖。

圖 16 顯示抗 IL-6 受體抗體中，新穎固定區 M58 對於變性峰部之影響以 DSC 評價之圖。

圖 17 顯示 huPM1-IgG1 及 huPM1-M58 在人類 FcRn 基因轉殖小鼠中，血漿中滯留性之評價結果。

圖 18 顯示對於各抗體，顯示使用 BaF/NR10 之生物活性。

圖 19 顯示得到之各改變抗體之熱加速品(虛線)及未加速品(實線)以陽離子交換層析分析，並比較於熱加速前後之分解物產生圖。箭頭代表認為有變化之鹼性成分峰部位置。

圖 20 顯示各改變體之活性評價(BaF)。

圖 21 顯示 Ha401La402、H0L0 之活性評價(BaF)。

圖 22 顯示 H17L11、H0L0 之活性評價(BaF)。

圖 23 顯示 H19L12、H0L0 之活性評價(BaF)。

圖 24 顯示對於 H0L12 及 H0L17，使用 BaF/NR10 之生物活性。

圖 25－1 顯示各改變體之活性評價(BaF)。

圖 25－2 顯示接續於圖 25－1 之圖。

圖 26 顯示人類、小鼠野生型及嵌合 NR10-ECD 之示意圖。

圖 27 顯示結合結構域使用西方點墨檢測之照片。A 顯示以人類化抗人類 NR10 抗體檢測結果之照片，B 顯示以小鼠抗人類 NR10 抗體檢測結果之照片，C 顯示以抗 Myc 抗體檢測結果之照片。利用抗人類 NR10 抗體，僅 hhh、hhm、hmm 檢測到結合抗原，mmm、mmh、mhm 無法確認結合。

圖 28－1 顯示 H0(序列識別號：50)之各改變體之胺基酸序列。

圖 28－2 顯示接續於圖 28－1 之圖。

圖 28－3 顯示接續於圖 28－2 之圖。

圖 29－1 顯示 L0(序列識別號：52)之各改變體之胺基酸序列。

圖 29－2 顯示接續於圖 29－1 之圖。

【實施方式】

【0010】NR10

NR10，係與抑瘤素(oncostatin)M 受體(OSMR)形成異二聚體，並作為 IL-31 受體功能之蛋白質。已知亦有 glm-r(J Biol Chem 277, 16831-6, 2002)、GPL(J Biol Chem 278, 49850-9, 2003)、IL31RA(Nat Immunol 5, 752-60, 2004)等名稱，本發明之 NR10，包含以此種名稱稱呼的蛋白質。

【0011】本發明之 NR10(也稱為 IL31RA、GPL 或 glm-r)之來源不特別限定，包含人類、小鼠、猴、其他哺乳動物來源的 NR10，但較佳為人類、小鼠或猴來源的 NR10、尤佳為人類來

源的 NR10。

【0012】人類來源的 NR10，已知多數的切割變異體(splicing variant)(WO00/075314)。上述切割變異體之中，NR10.1 由 662 個胺基酸所構成，特徵為具細胞膜貫通區域。又，NR10.2，為由 252 個胺基酸序列所構成之不具膜貫通區域之類可溶性受體蛋白質。另一方面，作用為細胞膜貫通型受體蛋白質之 NR10 切割變異體，已知 NR10.3 及 IL31RAv3。本發明中，人類 NR10，只要與抑瘤素(oncostatin)M 受體(OSMR)形成異二聚體，且作為 IL-31 受體功能即不特別限制，但較佳的 NR10，例如:NR10.3(也稱為 ILRAv4(Nat Immunol 5, 752-60, 2004))及 IL31RAv3。NR10.3(IL31RAv4)，由 662 個胺基酸所構成(WO00/075314，Nat Immunol 5, 752-60, 2004)，IL31RAv3 由 732 個胺基酸所構成(GenBank ACCESSION No: NM_139017)。IL31RAv4 之胺基酸序列如序列識別號：79 所示，IL31RAv3 之胺基酸序列如序列識別號：80 所示。另一方面，小鼠來源的 NR10，例如，由序列識別號：81 之胺基酸序列所構成之蛋白質。又，長尾獼猴(Macaca fascicularis)來源的 NR10，例如序列識別號：66 之胺基酸序列所構成之蛋白質。

【0013】抗體(序列)

本發明之抗 NR10 抗體之較佳態樣，例如下述(A)～(D)中(1)～(8)中任一項之抗 NR10 抗體。

【0014】(A)NS18

(1)一種具有重鏈可變區之抗體，該重鏈可變區包含:具序列識別號：1(HCDR1)之胺基酸序列的 CDR1，具序列識別號：

2(HCDR2)之胺基酸序列的 CDR2，具序列識別號：3(HCDR3)之胺基酸序列的 CDR3。

(2)一種抗體，具序列識別號：4(VH)之重鏈可變區。

(3)一種具有輕鏈可變區之抗體，該輕鏈可變區包含:具序列識別號：5(LCDR1)之胺基酸序列的 CDR1，具序列識別號：6(LCDR2)之胺基酸序列的 CDR2，具序列識別號：7(LCDR3)之胺基酸序列的 CDR3。

(4)一種抗體，具序列識別號：8(VL)之輕鏈可變區。

(5)一種抗體，具(1)之重鏈可變區及(3)之輕鏈可變區。

(6)一種抗體，具(2)之重鏈可變區及(4)之輕鏈可變區。

(7)一種與(1)～(6)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其中在(1)～(6)中任一項之抗體中，1 或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入。

(8)一種抗體，結合於與(1)～(7)中任一項之抗體所結合之抗原決定位相同之抗原決定位。

【0015】(B)NS22

(1) 一種具有重鏈可變區之抗體，該重鏈可變區包含:具序列識別號：9(HCDR1)之胺基酸序列的 CDR1，具序列識別號：10(HCDR2)之胺基酸序列的 CDR2，具序列識別號：11(HCDR3)之胺基酸序列的 CDR3。

(2) 一種抗體，具序列識別號：12(VH)之重鏈可變區。

(3) 一種具有輕鏈可變區之抗體，該輕鏈可變區包含:具序列識別號：13(LCDR1)之胺基酸序列的 CDR1，具序列識別號：14(LCDR2)之胺基酸序列的 CDR2，具序列識別號：15(LCDR3)

之胺基酸序列的 CDR3。

(4)一種抗體，具序列識別號：16(VL)之輕鏈可變區。

(5)一種抗體，具(1)之重鏈可變區及(3)之輕鏈可變區。

(6)一種抗體，具(2)之重鏈可變區及(4)之輕鏈可變區。

(7)一種與(1)～(6)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其中在(1)～(6)中任一項之抗體中，1 或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入。

(8)一種抗體，結合於與(1)～(7)中任一項之抗體所結合之抗原決定位相同之抗原決定位。

【0016】上述 1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入之具體例雖不特限定，但例如可為以下改變。

【0017】序列識別號：9 之重鏈 CDR1 中，第 3 位之 Ile 取代為其他之胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Val。

【0018】序列識別號：9 之重鏈 CDR1 中，第 4 位之 Met 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Ile。

【0019】序列識別號：9 之重鏈 CDR1 中，第 4 位之 Met 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Leu。

【0020】序列識別號：9 之重鏈 CDR1 中，第 3 位之 Ile 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Ala。

【0021】序列識別號：10 之重鏈 CDR2 中，第 1 位之 Leu

取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Glu。

【0022】序列識別號：10 之重鏈 CDR2 中，第 3 位之 Asn 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Asp。

【0023】序列識別號：10 之重鏈 CDR2 中，第 13 位之 Gln 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Asp。

【0024】序列識別號：10 之重鏈 CDR2 中，第 14 位之 Lys 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Gln。

【0025】序列識別號：10 之重鏈 CDR2 中，第 16 位之 Lys 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Gln。

【0026】序列識別號：10 之重鏈 CDR2 中，第 17 位之 Gly 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Asp。

【0027】序列識別號：10 之重鏈 CDR2 中，第 16 位之 Lys 及第 17 位之 Gly 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如，第 16 位之 Lys 取代為 Gln、第 17 位之 Gly 取代為 Asp。

【0028】序列識別號：10 之重鏈 CDR2 中，第 14 位之 Lys、第 16 位之 Lys 及第 17 位之 Gly 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如，第 14 位之 Lys 取代為

Gln、第 16 位之 Lys 取代為 Gln、第 17 位之 Gly 取代為 Asp。

【0029】序列識別號：10 之重鏈 CDR2 中，第 13 位之 Gln、第 14 位之 Lys、第 16 位之 Lys 及第 17 位之 Gly 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如，第 13 位之 Gln 取代為 Asp、第 14 位之 Lys 取代為 Gln、第 16 位之 Lys 取代為 Gln、第 17 位之 Gly 取代為 Asp。

【0030】序列識別號：10 之重鏈 CDR2 中，第 10 位之 Ser 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Asp。

【0031】序列識別號：10 之重鏈 CDR2 中，第 13 位之 Gln 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Pro。

【0032】序列識別號：11 之重鏈 CDR3 中，第 3 位之 Tyr 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Leu。

【0033】序列識別號：11 之重鏈 CDR3 中，第 10 位之 Met 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Leu。

【0034】序列識別號：11 之重鏈 CDR3 中，第 11 位之 Asp 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Glu。

【0035】序列識別號：11 之重鏈 CDR3 中，第 12 位之 Tyr 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Thr 或 Ser。

【0036】序列識別號：11之重鏈CDR3中，第10位之Met、第11位之Asp及第12位之Tyr取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例，例如：第10位之Met取代為Leu、第11位之Asp取代為Glu、及第12位之Tyr取代為Thr。

【0037】序列識別號：11之重鏈CDR3中，第11位之Asp及第12位之Tyr取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例，例如第11位之Asp取代為Glu、及第12位之Tyr取代為Thr。

【0038】序列識別號：11之重鏈CDR3中，第3位之Tyr、第11位之Asp及第12位之Tyr取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例，例如第3位之Tyr取代為Leu、第11位之Asp取代為Glu、及第12位之Tyr取代為Thr或Ser。

【0039】序列識別號：13之輕鏈CDR1中，第1位之Arg取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如Gln。

【0040】序列識別號：13之輕鏈CDR1中，第5位之Asn取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如Asp。

【0041】序列識別號：13之輕鏈CDR1中，第1位之Arg及第5位之Asn取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如，第1位之Arg取代為Gln、第5位之Asn取代為Asp。

【0042】序列識別號：13之輕鏈CDR1中，第8位之Ser取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如Arg。

【0043】序列識別號：13之輕鏈CDR1中，第10位之Leu取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如Val。

【0044】序列識別號：13之輕鏈CDR1中，第8位之Ser及第10位之Leu取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如，第8位之Ser取代為Arg、第10位之Leu取代為Val。

【0045】序列識別號：13之輕鏈CDR1中，第2位之Thr取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如Ala或Ser。

【0046】序列識別號：14之輕鏈CDR2中，第1位之Asn取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如Asp。

【0047】序列識別號：14之輕鏈CDR2中，第3位之Lys取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如Gln。

【0048】序列識別號：14之輕鏈CDR2中，第5位之Leu取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如Glu。

【0049】序列識別號：14之輕鏈CDR2中，第7位之Lys取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例

例如 Gln 或 Asp。

【0050】序列識別號：14 之輕鏈 CDR2 中，第 3 位之 Lys、第 5 位之 Leu 及第 7 位之 Lys 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例，例如第 3 位之 Lys 取代為 Gln、第 5 位之 Leu 取代為 Glu、第 7 位之 Lys 取代為 Gln。

【0051】序列識別號：15 之輕鏈 CDR3 中，第 5 位之 Glu 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Asp。

【0052】序列識別號：15 之輕鏈 CDR3 中，第 6 位之 Ser 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Asp。

【0053】序列識別號：15 之輕鏈 CDR3 中，第 9 位之 Thr 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸雖不特別限定，但較佳例例如 Phe。

【0054】上述取代可單獨進行，亦可組合多數取代。又，可將上述取代與上述以外之取代組合。藉此等取代，能提升抗體之藥物動態(血漿中滯留性)、增強對於抗原結合活性、提升安定性，及/或減低免疫原性風險。

【0055】本發明中，上述取代組合後之可變區具體例，例如：具序列識別號：167 記載之胺基酸序列之重鏈可變區或具序列識別號：168 記載之胺基酸序列之輕鏈可變區。再者，上述取代組合後之抗體例，例抗體包含：具序列識別號：167 記載之胺基酸序列之重鏈可變區及具序列識別號：168 記載之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0056】又，上述取代組合後之重鏈可變區或輕鏈可變區具體例，例：以下可變區。

(a) 一種重鏈可變區(H17)，包含序列識別號：196 之 CDR1、序列識別號：197 之 CDR2、序列識別號：11 之 CDR3。

(b) 一種重鏈可變區(H19)，包含序列識別號：176 之 CDR1、序列識別號：197 之 CDR2、序列識別號：11 之 CDR3。

(c) 一種重鏈可變區(H28、H42)，包含序列識別號：196 之 CDR1、序列識別號：197 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3。

(d) 一種重鏈可變區(H30、H44)，包含序列識別號：9 之 CDR1、序列識別號：197 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3。

(e) 一種重鏈可變區(H34、H46)，包含序列識別號：176 之 CDR1、序列識別號：197 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3。

(f) 一種重鏈可變區(H57、H78)，包含序列識別號：9 之 CDR1、序列識別號：198 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3。

(g) 一種重鏈可變區(H71、H92)，包含序列識別號：176 之 CDR1、序列識別號：198 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3。

(h) 一種重鏈可變區(H97、H98)，包含序列識別號：9 之 CDR1、序列識別號：199 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3。

(i) 一種輕鏈可變區(L11)，包含序列識別號：200 之 CDR1、序列識別號：170 之 CDR2、序列識別號：193 之 CDR3。

(j) 一種輕鏈可變區(L12)，包含序列識別號：201 之 CDR1、序列識別號：170 之 CDR2、序列識別號：193 之 CDR3。

(k) 一種輕鏈可變區(L17)，包含序列識別號：202 之 CDR1、序列識別號：170 之 CDR2、序列識別號：193 之 CDR3。

(l) 一種輕鏈可變區(L50)，包含序列識別號：203之CDR1、序列識別號：170之CDR2、序列識別號：193之CDR3。

【0057】再者，上述取代組合後之抗體具體例，例以下抗體。

(i) 一種抗體，包含(c)之重鏈可變區及(k)之輕鏈可變區。

(ii) 一種抗體，包含(d)之重鏈可變區及(k)之輕鏈可變區。

(iii) 一種抗體，包含(e)之重鏈可變區及(k)之輕鏈可變區。

(iv) 一種抗體，包含(f)之重鏈可變區及(k)之輕鏈可變區。

(v) 一種抗體，包含(g)之重鏈可變區及(k)之輕鏈可變區。

(vi) 一種抗體，包含(h)之重鏈可變區及(l)之輕鏈可變區。

【0058】(C)NS23

(1) 一種具有重鏈可變區之抗體，該重鏈可變區包含：CDR1，具序列識別號：17(HCDR1)之胺基酸序列；CDR2，具序列識別號：18(HCDR2)之胺基酸序列；CDR3，具序列識別號：19(HCDR3)之胺基酸序列。

(2) 一種抗體，具序列識別號：20(VH)之重鏈可變區。

(3) 一種具有輕鏈可變區之抗體，該輕鏈可變區包含：CDR1，具序列識別號：21(LCDR1)之胺基酸序列；CDR2，具序列識別號：22(LCDR2)之胺基酸序列；CDR3，具序列識別號：23(LCDR3)之胺基酸序列。

(4) 一種抗體，具序列識別號：24(VL)之輕鏈可變區。

(5) 一種抗體，具(1)之重鏈可變區及(3)之輕鏈可變區。

(6) 一種抗體，具(2)之重鏈可變區及(4)之輕鏈可變區。

(7) 一種與(1)～(6)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其中在(1)～(6)中任一項之抗體中，1 或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入。

(8) 一種抗體，結合於與(1)～(7)中任一項之抗體所結合之抗原決定位相同之抗原決定位。

【0059】(D)NS33

(1) 一種具有重鏈可變區之抗體，該重鏈可變區包含：CDR1，具序列識別號：25(HCDR1)之胺基酸序列；CDR2，具序列識別號：26(HCDR2)之胺基酸序列；CDR3，具序列識別號：27(HCDR3)之胺基酸序列。

(2) 一種抗體，具有序列識別號：28(VH)之重鏈可變區。

(3) 一種具有輕鏈可變區之抗體，該輕鏈可變區包含：CDR1，具序列識別號：29(LCDR1)之胺基酸序列；CDR2，具序列識別號：30(LCDR2)之胺基酸序列；CDR3，具序列識別號：31(LCDR3)之胺基酸序列。

(4) 一種抗體，具序列識別號：32(VL)之輕鏈可變區。

(5) 一種抗體，具(1)之重鏈可變區及(3)之輕鏈可變區。

(6) 一種抗體，具(2)之重鏈可變區及(4)之輕鏈可變區。

(7) 一種與(1)～(6)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其中在(1)～(6)中任一項之抗體中，1 或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入。

(8) 一種抗體，結合於與(1)～(7)中任一項之抗體所結合之抗原決定位相同之抗原決定位。

【0060】上述(1)或(3)之抗體中可使用任意框架區域(FR)，

但使用人類來源的 FR 較佳。又，上述(1)～(8)之抗體中，固定區可使用任意固定區，但使用人類來源的固定區較佳。本發明之抗體使用之 FR 或固定區之胺基酸序列，可使用成為來源之原本 FR 或固定區之胺基酸序列，可也將 1 或多數之胺基酸予以取代、缺失、加成及/或插入等使成不同的胺基酸序列後使用。

【0061】上述 NS18 之重鏈之胺基酸序列如序列識別號：34 所示，編碼為該胺基酸序列之鹼基序列如序列識別號：33 所示。又，輕鏈之胺基酸序列如序列識別號：36 所示，編碼為該胺基酸序列之鹼基序列如序列識別號：35 所示。

【0062】NS22 之重鏈之胺基酸序列如序列識別號：38 所示，編碼為該胺基酸序列之鹼基序列如序列識別號：37 所示。又，輕鏈之胺基酸序列如序列識別號：40 所示，編碼為該胺基酸序列之鹼基序列如序列識別號：39 所示。

【0063】NS23 之重鏈之胺基酸序列如序列識別號：42 所示，編碼為該胺基酸序列之鹼基序列如序列識別號：41 所示。又，輕鏈之胺基酸序列如序列識別號：44 所示，編碼為該胺基酸序列之鹼基序列如序列識別號：43 所示。

【0064】NS33 之重鏈之胺基酸序列如序列識別號：46 所示，編碼為該胺基酸序列之鹼基序列如序列識別號：45 所示。又，輕鏈之胺基酸序列如序列識別號：48 所示，編碼為該胺基酸序列之鹼基序列如序列識別號：47 所示。

【0065】本發明中，「與(1)～(6)中任一項之抗體為同等活性」，意指對於 NR10(例如人類 NR10)之結合活性及/或中和活

性同等。本發明中，「同等」，不一定為同程度活性，可為活性增強，又，只要具活性，可為活性減少。活性減少之抗體，例如相較於原本抗體，具 30%以上之活性，較佳為具 50%以上之活性，更佳為具 80%以上之活性的抗體。

【0066】上述(1)～(6)中任一項之抗體，只要對於 NR10 具結合活性及/或中和活性，可將可變區(CDR 序列及/或 FR 序列)之胺基酸序列的 1 或多數之胺基酸進行取代、缺失、加成及/或插入。就為了製備胺基酸序列中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入且對於 NR10 具結合活性及/或中和活性之抗體之胺基酸序列，可使用該技術領域中具通常知識者熟知的方法，已知對於蛋白質導入變異之方法。例如，該技術領域中具通常知識者，可使用點專一性突變誘發法(Hashimoto-Gotoh, T, Mizuno, T, Ogasahara, Y, and Nakagawa, M. (1995) An oligodeoxyribonucleotide-directed dual amber method for site-directed mutagenesis. Gene 152, 271-275、Zoller, MJ, and Smith, M.(1983) Oligonucleotide-directed mutagenesis of DNA fragments cloned into M13 vectors.Methods Enzymol. 100, 468-500 、 Kramer,W, Drutsa,V, Jansen,HW, Kramer,B, Pflugfelder,M, and Fritz,HJ(1984) The gapped duplex DNA approach to oligonucleotide-directed mutation construction. Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456、Kramer W, and Fritz HJ(1987) Oligonucleotide-directed construction of mutations via gapped duplex DNA Methods. Enzymol. 154, 350-367、Kunkel,TA(1985) Rapid and efficient site-specific mutagenesis without

phenotypic selection.Proc Natl Acad Sci U S A. 82, 488-492)等，藉由在對於NR10具結合活性及/或中和活性之抗體之胺基酸序列導入適當變異，而製備與對於NR10具結合活性及/或中和活性之抗體在功能上為同等之變異體。如此，於可變區中有1或多數之胺基酸變異，且對於NR10具結合活性及/或中和活性之抗體，也包含於本發明之抗體。

【0067】改變胺基酸殘基時，希望變異成保存胺基酸側鏈性質之其他胺基酸。例如胺基酸側鏈之性質，例：疏水性胺基酸(A、I、L、M、F、P、W、Y、V)、親水性胺基酸(R、D、N、C、E、Q、G、H、K、S、T)、具脂肪族側鏈之胺基酸(G、A、V、L、I、P)、具含羥基側鏈之胺基酸(S、T、Y)、具含硫原子側鏈之胺基酸(C、M)、具含羧酸及醯胺側鏈之胺基酸(D、N、E、Q)、具含鹼側鏈之胺基酸(R、K、H)、及具含芳香族側鏈之胺基酸(H、F、Y、W)(括弧內均以胺基酸之單字母標記表示)。此等各群組內之胺基酸之取代稱為保守性取代。具有相對於某胺基酸序列，1或多數個之胺基酸殘基缺失、加成及/或取代為其他胺基酸而經修飾之胺基酸序列的多胜肽，已知能維持其生物學活性(Mark, D. F. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA (1984)81:5662-6； Zoller, M. J. and Smith, M., Nucleic Acids Res.(1982)10:6487-500; Wang, A. et al., Science(1984)224: 1431-3; Dalbadie-McFarland, G. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA (1982)79:6409-13)。此種變異體，與本發明之可變區(例如CDR序列、FR序列、可變區全體)之胺基酸序列具有至少70%、更佳為至少75%、更佳為至少80%、又更佳為至少85%、再更佳

為至少 90%，且最佳為至少 95%記載之胺基酸序列之同一性。本說明書中，序列同一性，定義為:以使序列同一性成為最大之方式視需要將序列整列化，並導入適宜間隔(gap)後，與原本重鏈可變區或輕鏈可變區記載之胺基酸序列之殘基為相同殘基之比例。胺基酸序列之同一性，可用後述方法決定。

【0068】又，可變區(CDR 序列及/或 FR 序列)之胺基酸序列中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入且對於 NR10 具結合活性及/或中和活性之可變區之胺基酸序列，可從使編碼為該可變區記載之胺基酸序列之鹼基序列所構成之核酸在嚴苛(strignet)條件下雜交之核酸得到。為了將對於編碼為可變區記載之胺基酸序列之鹼基序列所構成之核酸於嚴苛條件下雜交之核酸離析，嚴苛雜交條件例如:6M 尿素、0.4% SDS、0.5 x SSC、37℃之條件或與此同等之嚴苛度之雜交條件。嚴苛度更高之條件，例如 6M 尿素、0.4% SDS、0.1 x SSC 之條件，若使用 42℃，能期待離析相同性更高之核酸。離析後之核酸序列之決定，可利用後述公知方法進行。離析之核酸之相同性，於鹼基序列全體，具至少 50%以上，較佳為 70%以上，更佳為 90%以上(例如 95%、96%、97%、98%、99%以上)之序列同一性。

【0069】除了利用上述雜交技術之方法，可利用依據編碼為可變區記載之胺基酸序列之鹼基序列資訊合成之引子的基因放大法，例如利用聚合酶連鎖反應(PCR)法，將與編碼為可變區記載之胺基酸序列之鹼基序列所構成之核酸在嚴苛條件下雜交之核酸予以離析。

【0070】鹼基序列及胺基酸序列之同一性，可利用 Karlin 及 Altschul之演算法 BLAST(Proc.Natl.Acad.Sci.USA(1993)90:5873-7)決定。依據此演算法，開發了稱為 BLASTN 或 BLASTX 之程式 (Altschul et al.,J.Mol.Biol.(1990)215:403-10)。依據 BLAST，以 BLASTN 解析鹼基序列時，參數為例如 score = 100、wordlength = 12。又，依據 BLAST 以 BLASTX 解析胺基酸序列時，參數例如 score = 50、wordlength = 3。使用 BLAST 及 Gapped BLAST 程式時，使用各程式的預設參數。該等解析方法之具體方法，參照公知(NCBI (National Center for Biotechnology Information)之 BLAST(Basic Local Alignment Search Tool)網站；http://www.ncbi.nlm.nih.gov)。

【0071】又，本發明提供與(1)～(7)中任一項之抗體所結合之抗原決定位為相同抗原決定位結合之抗體。

【0072】某抗體是否與其他抗體辨識相同抗原決定位，可由兩者對於抗原決定位之競爭來確認。抗體間之競爭，可利用競爭結合分析評價，其方法有例如:ELISA、螢光能量轉移測定法(FRET)或螢光微量測定技術(FMAT(註冊商標))等。結合於抗原之該抗體之量，與對於相同抗原決定位之結合競爭的候選競爭抗體(待測抗體)之結合能力間接相關。亦即，相對於相同抗原決定位之待測抗體量或親和性愈大，則該抗體對於抗原之結合量降低，待測抗體對於抗原之結合量增加。具體而言，將經適當標記之該抗體與待評價之抗體同時對於抗原添加，並利用標記檢測結合中的該抗體。結合於抗原之該抗體量，能利用預先標記該抗體而能輕易測定。此標記不特別限制，可視方法選

擇標記方法。標記方法，具體而言，例如:螢光標記、放射標記、酵素標記等。

【0073】例如，將經螢光標記之該抗體，與非標記之該抗體或待測抗體同時對於經使 NR10 表現之動物細胞添加，並利用螢光微量測定技術檢測經標記之該抗體。

【0074】此處所指「辨識相同抗原決定位之抗體」，係定義為相對於經標記之該抗體，非經標記之該抗體之結合造成結合量 50%降低之濃度(IC_{50})，待測抗體能在非標記該抗體之 IC_{50} 之通常 100 倍、較佳為 80 倍，又更佳為 50 倍，較佳為 30 倍，更佳為 10 倍高之濃度，使標記該抗體之結合量降低至少 50%。

【0075】與上述(1)～(7)中任一項之抗體所結合之抗原決定位結合之抗體，尤在具高中和活性之觀點為有用。

【0076】上述(1)～(8)中任一項之抗體不特別限定，以人類化抗體較佳。

【0077】再者，本發明提供編碼為上述(A)～(D)中(1)～(8)中任一項之抗 NR10 抗體之基因。本發明之基因可為任意，例如 DNA、RNA 皆可。

【0078】抗體(人類化)

本發明中，抗體之較佳態樣之一，例如與 NR10 結合之人類化抗體。人類化抗體可使用該技術領域中具通常知識者既知之方法製造。

【0079】抗體之可變區，通常在 4 個框架(FR)嵌入 3 個互補性決定區域(complementarity determining region ; CDR)構成。CDR 實質上係決定抗體之結合專一性之區域。CDR 之胺基酸

序列，富含多樣性。另一方面，構成 FR 之胺基酸序列，即使在具相異結合專一性之抗體之間，常會顯示高相同性。因此，一般而言，可利用 CDR 移植，將某抗體之結合專一性移植到其他抗體。

【0080】人類化抗體，也稱為再構成(reshaped)人類抗體，係將人類以外之哺乳動物例如小鼠抗體之 CDR 移植到人類抗體之互補性決定區域者，其一般基因重組方法亦已知(參照歐洲專利申請公開號碼 EP 125023 號公報、WO 96/02576 號公報)。

【0081】具體而言，當例如 CDR 為小鼠抗體來源時，將設計為使得小鼠抗體之 CDR 與人類抗體之框架區域(framework region；FR)連結之 DNA 序列，使用以製作成在 CDR 及 FR 兩方之末端區域具重疊部分之數個寡核苷酸為引子，以 PCR 法合成 (參照 WO98/13388 號公報之方法)。將得到之 DNA 與編碼為人類抗體固定區之 DNA 連結，接著插入表現載體，將其導入寄主並使生產可得(參照歐洲專利申請公開號碼 EP 239400、國際特許出願公開號碼 WO 96/02576)。

【0082】與 CDR 連結之人類抗體之框架區域，選擇互補性決定區域形成良好之抗原結合部位者。視需要，可將抗體之可變區中之框架區域之胺基酸進行取代、缺失、加成及/或插入等，使得再構成人類抗體之互補性決定區域形成適當抗原結合部位。例如，應用將小鼠 CDR 移植到人類 FR 之 PCR 法，可在 FR 導入胺基酸序列變異。具體而言，可在黏合於 FR 之引子導入部分鹼基序列之變異。利用此種引子合成之 FR，導入有鹼基序列之變異。經胺基酸之變異型抗體對於抗原之結合活

性，藉由以上述方法測定並評價，可選擇具所望性質之變異FR序列(Sato, K.etal., CancerRes.(1993)53, 851-856)。

【0083】人類化抗體之C區域使用人類抗體者，例如H鏈可使用Cγ1、Cγ2、Cγ3、Cγ4、Cμ、Cδ、Cα1、Cα2、Cε，L鏈可使用Cκ、Cλ。Cκ之胺基酸序列如序列識別號：58所示，編碼為該胺基酸序列之鹼基序列如序列識別號：57所示。Cγ1之胺基酸序列如序列識別號：60所示，編碼為該胺基酸序列之鹼基序列如序列識別號：59所示。Cγ2之胺基酸序列如序列識別號：62所示，編碼為該胺基酸序列之鹼基序列如序列識別號：61所示。Cγ4之胺基酸序列如序列識別號：64所示，編碼為該胺基酸序列之鹼基序列如序列識別號：63所示。又，為了改善抗體或其產生安定性，可將人類抗體C區域修飾。經修飾人類抗體C區域之例，例如後述C區域。人類化時使用之人類抗體，可為IgG、IgM、IgA、IgE、IgD等任意同種異構型(isotype)之人類抗體，但本發明使用IgG較佳。IgG可使用IgG1、IgG2、IgG3、IgG4等。

【0084】又，製作人類化抗體後，可將可變區(例如、CDR、FR)或固定區中之胺基酸以其他胺基酸取代、缺失、加成及/或插入等，本發明之人類化抗體，尚包含經此種胺基酸取代等之人類化抗體。

【0085】人類化抗體中，CDR之來源不特別限定，可為任何動物來源。例如，可使用小鼠抗體、大鼠抗體、兔抗體、駱駝抗體等序列，較佳為小鼠抗體之CDR序列。

【0086】抗體之人類化中，通常欲維持著成為來源之抗體

之結合活性或中和活性進行人類化有困難，本發明中成功地取得與成為來源之小鼠抗體具同等結合活性及/或中和活性之人類化抗體。人類化抗體，由於在人類體內之免疫原性降低，因此在治療目的等對於人類投予時有用。

【0087】本發明中，人類化抗 NR10 抗體之較佳例，例如以下(a)～(e)中任一項之抗體。

(a) 一種包含重鏈可變區之人類化抗體，該重鏈可變區具序列識別號：50(H0-VH)之胺基酸序列。

(b) 一種包含重鏈可變區之人類化抗體，該重鏈可變區具序列識別號：112(H1-VH)之胺基酸序列。

(c) 一種包含輕鏈可變區之人類化抗體，該輕鏈可變區具序列識別號：52(L0-VL)之胺基酸序列。

(d) 一種包含輕鏈可變區之人類化抗體，該輕鏈可變區具有:具序列識別號：50(H0-VH)記載之胺基酸序列之重鏈可變區及具序列識別號：52(L0-VL)之胺基酸序列。

(e) 一種包含輕鏈可變區之人類抗體，該輕鏈可變區具有:具序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區及具序列識別號：52 記載之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0088】又，具序列識別號：50(H0-VH)記載之胺基酸序列之重鏈可變區、具序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區及具序列識別號：52(L0-VL)記載之胺基酸序列之輕鏈可變區，可有 1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入。胺基酸之取代、缺失、加成及/或插入可在 CDR 或 FR 進行，又可於 CDR 與 FR 兩方進行。

【0089】因此，本發明中，人類化抗 NR10 抗體之較佳態樣，例如以下(f)～(j)中任一項之抗體。

(f) 一種包含重鏈可變區之抗體，該重鏈可變區具有序列識別號：50(H0-VH)之胺基酸序列中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入之胺基酸序列。

(g) 一種包含重鏈可變區之抗體，該重鏈可變區具有序列識別號：112(H1-VH)之胺基酸序列中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入之胺基酸序列。

(h) 一種包含輕鏈可變區之抗體，該輕鏈可變區具有序列識別號：52(L0-VL)之胺基酸序列中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入之胺基酸序列。

(i) 一種抗體，包含：重鏈可變區，具序列識別號：50(H0-VH)之胺基酸序列中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入之胺基酸序列;及輕鏈可變區，具序列識別號：52(L0-VL)之胺基酸序列中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入之胺基酸序列。

(j) 一種抗體，包含：重鏈可變區，具序列識別號：112(H1-VH)之胺基酸序列中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入之胺基酸序列;及輕鏈可變區，具序列識別號：52(L0-VL)之胺基酸序列中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入之胺基酸序列。

【0090】雖不特別限定，但(f)～(j)中任一項之抗體，以具與(a)～(e)中任一項之抗體同樣活性較佳。

【0091】胺基酸之取代、缺失、加成及/或插入，不特別限

定，具體例，例如可進行上述胺基酸取代。

【0092】更具體而言，例如以下之胺基酸取代。

【0093】序列識別號：50 或序列識別號：112 之重鏈可變區中，CDR1(序列識別號：9)之 3 位之 Ile 取代為 Val (序列識別號：173)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：9 記載之胺基酸序列之 CDR1 取代為具序列識別號：173 記載之胺基酸序列之 CDR1。

【0094】序列識別號：50 或序列識別號：112 之重鏈可變區中，CDR1(序列識別號：9)之 4 位之 Met 取代為 Ile (序列識別號：174)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：9 記載之胺基酸序列之 CDR1 取代為具序列識別號：174 記載之胺基酸序列之 CDR1。

【0095】序列識別號：50 或序列識別號：112 之重鏈可變區中，CDR1(序列識別號：9)之 4 位之 Met 取代為 Leu(序列識別號：175)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：9 記載之胺基酸序列之 CDR1 取代為具序列識別號：175 記載之胺基酸序列之 CDR1。

【0096】序列識別號：50 或序列識別號：112 之重鏈可變區中，CDR1(序列識別號：9)之 3 位之 Ile 取代為 Ala(序列識別號：176)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區

中，具序列識別號：9記載之胺基酸序列之CDR1取代為具序列識別號：176記載之胺基酸序列之CDR1。

【0097】序列識別號：50或序列識別號：112之重鏈可變區中，CDR2(序列識別號：10)之1位之Leu取代為Glu (序列識別號：113)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50或序列識別號：112記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：10記載之胺基酸序列之CDR2取代為具序列識別號：113記載之胺基酸序列之CDR2。

【0098】序列識別號：50或序列識別號：112之重鏈可變區中，CDR2(序列識別號：10)之3位之Asn取代為Asp (序列識別號：114)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50或序列識別號：112記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：10記載之胺基酸序列之CDR2取代為序列識別號：114記載之胺基酸序列之CDR2。

【0099】序列識別號：50或序列識別號：112之重鏈可變區中，CDR2(序列識別號：10)之13位之Gln取代為Asp (序列識別號：115)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50或序列識別號：112記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：10記載之胺基酸序列之CDR2取代為具序列識別號：115記載之胺基酸序列之CDR2。

【0100】序列識別號：50或序列識別號：112之重鏈可變區中，CDR2(序列識別號：10)之14位之Lys取代為Gln (序列識別號：116)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50或序列識別號：112記載之胺基酸序列之重鏈可變

區中，具序列識別號：10記載之胺基酸序列之CDR2取代為具序列識別號：116記載之胺基酸序列之CDR2。

【0101】序列識別號：50或序列識別號：112之重鏈可變區中，CDR2(序列識別號：10)之16位之Lys取代為Gln(序列識別號：117)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50或序列識別號：112記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：10記載之胺基酸序列之CDR2取代為具序列識別號：117記載之胺基酸序列之CDR2。

【0102】序列識別號：50或序列識別號：112之重鏈可變區中，CDR2(序列識別號：10)之17位之Gly取代為Asp(序列識別號：118)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50或序列識別號：112記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：10記載之胺基酸序列之CDR2取代為具序列識別號：118記載之胺基酸序列之CDR2。

【0103】序列識別號：50或序列識別號：112之重鏈可變區中，CDR2(序列識別號：10)之16位之Lys取代為Gln及17位之Gly取代為Asp(序列識別號：119)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50或序列識別號：112記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：10記載之胺基酸序列之CDR2取代為具序列識別號：119記載之胺基酸序列之CDR2。

【0104】序列識別號：50或序列識別號：112之重鏈可變區中，CDR2(序列識別號：10)之14位之Lys取代為Gln、16位之Lys取代為Gln及17位之Gly取代為Asp(序列識別號：

167)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：10 記載之胺基酸序列之 CDR2 取代為具序列識別號：171 記載之胺基酸序列之 CDR2。

【0105】序列識別號：50 或序列識別號：112 之重鏈可變區中，CDR2(序列識別號：10)之 13 位之 Gln 取代為 Asp、14 位之 Lys 取代為 Gln、16 位之 Lys 取代為 Gln 及 17 位之 Gly 取代為 Asp (序列識別號：172)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：10 記載之胺基酸序列之 CDR2 取代為具序列識別號：172 記載之胺基酸序列之 CDR2。

【0106】序列識別號：50 或序列識別號：112 之重鏈可變區中，CDR2(序列識別號：10)之 10 位之 Ser 取代為 Asp(序列識別號：177)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：10 記載之胺基酸序列之 CDR2 取代為具序列識別號：177 記載之胺基酸序列之 CDR2。

【0107】序列識別號：50 或序列識別號：112 之重鏈可變區中，CDR2(序列識別號：10)之 13 位之 Gln 取代為 Pro(序列識別號：178)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：10 記載之胺基酸序列之 CDR2 取代為具序列識別號：178 記載之胺基酸序列之 CDR2。

【0108】序列識別號：50 或序列識別號：112 之重鏈可變區中，CDR3(序列識別號：11)之 3 位之 Tyr 取代為 Leu (序列識別號：179)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：11 記載之胺基酸序列之 CDR3 取代為具序列識別號：179 記載之胺基酸序列之 CDR3。

【0109】序列識別號：50 或序列識別號：112 之重鏈可變區中，CDR3(序列識別號：11)之 10 位之 Met 取代為 Leu (序列識別號：180)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：11 記載之胺基酸序列之 CDR3 取代為具序列識別號：180 記載之胺基酸序列之 CDR3。

【0110】序列識別號：50 或序列識別號：112 之重鏈可變區中，CDR3(序列識別號：11)之 11 位之 Asp 取代為 Glu (序列識別號：181)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：11 記載之胺基酸序列之 CDR3 取代為具序列識別號：181 記載之胺基酸序列之 CDR3。

【0111】序列識別號：50 或序列識別號：112 之重鏈可變區中，CDR3(序列識別號：11)之 12 位之 Tyr 取代為 Thr (序列識別號：182)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：11 記載之胺基酸序列之 CDR3 取代為具序列識別號：182 記載之胺基酸序列之 CDR3。

【0112】序列識別號：50 或序列識別號：112 之重鏈可變區中，CDR3(序列識別號：11)之 12 位之 Tyr 取代為 Ser (序列識別號：183)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：11 記載之胺基酸序列之 CDR3 取代為具序列識別號：183 記載之胺基酸序列之 CDR3。

【0113】序列識別號：50 或序列識別號：112 之重鏈可變區中，CDR3(序列識別號：11)之 10 位之 Met 取代為 Leu、11 位之 Asp 取代為 Glu 及 12 位之 Tyr 取代為 Thr (序列識別號：184)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：11 記載之胺基酸序列之 CDR3 取代為具序列識別號：184 記載之胺基酸序列之 CDR3。

【0114】序列識別號：50 或序列識別號：112 之重鏈可變區中，CDR3(序列識別號：11)之 11 位之 Asp 取代為 Glu 及 12 位之 Tyr 取代為 Thr (序列識別號：185)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：11 記載之胺基酸序列之 CDR3 取代為具序列識別號：185 記載之胺基酸序列之 CDR3。

【0115】序列識別號：50 或序列識別號：112 之重鏈可變區中，CDR3(序列識別號：11)之 3 位之 Tyr 取代為 Leu、11 位之 Asp 取代為 Glu 及 12 位之 Tyr 取代為 Thr(序列識別號：186)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：

50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：11 記載之胺基酸序列之 CDR3 取代為具序列識別號：186 記載之胺基酸序列之 CDR3。

【0116】序列識別號：50 或序列識別號：112 之重鏈可變區中，CDR3(序列識別號：11)之 3 位之 Tyr 取代為 Leu、11 位之 Asp 取代為 Glu 及 12 位之 Tyr 取代為 Ser (序列識別號：187)。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：11 記載之胺基酸序列之 CDR3 取代為具序列識別號：187 記載之胺基酸序列之 CDR3。

【0117】序列識別號：52 之輕鏈可變區中，CDR1(序列識別號：13)之 1 位之 Arg 取代為 Gln(序列識別號：121)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52 記載之胺基酸序列之輕鏈可變區中，具序列識別號：13 記載之胺基酸序列之 CDR1 取代為具序列識別號：121 記載之胺基酸序列之 CDR1。

【0118】序列識別號：52 之輕鏈可變區中，CDR1(序列識別號：13)之 5 位之 Asn 取代為 Asp (序列識別號：122)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52 之胺基酸序 0 之輕鏈可變區中，具序列識別號：13 記載之胺基酸序列之 CDR1 取代為具序列識別號：122 記載之胺基酸序列之 CDR1。

【0119】序列識別號：52 之輕鏈可變區中，CDR1(序列識別號：13)之 8 位之 Ser 取代為 Arg (序列識別號：188)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52 記載之胺基

酸序列之輕鏈可變區中，具序列識別號：13 記載之胺基酸序列之 CDR1 取代為具序列識別號：188 記載之胺基酸序列之 CDR1。

【0120】序列識別號：52 之輕鏈可變區中，CDR1(序列識別號：13)之 10 位之 Leu 取代為 Val (序列識別號：189)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52 記載之胺基酸序列之輕鏈可變區中，具序列識別號：13 記載之胺基酸序列之 CDR1 取代為具序列識別號：189 記載之胺基酸序列之 CDR1。

【0121】序列識別號：52 之輕鏈可變區中，CDR1(序列識別號：13)之 8 位之 Ser 取代為 Arg 及 10 位之 Leu 取代為 Val (序列識別號：190)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52 記載之胺基酸序列之輕鏈可變區中，具序列識別號：13 記載之胺基酸序列之 CDR1 取代為具序列識別號：190 記載之胺基酸序列之 CDR1。

【0122】序列識別號：52 之輕鏈可變區中，CDR1(序列識別號：13)之 2 位之 Thr 取代為 Ala (序列識別號：191)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52 記載之胺基酸序列之輕鏈可變區中，具序列識別號：13 記載之胺基酸序列之 CDR1 取代為具序列識別號：191 記載之胺基酸序列之 CDR1。

【0123】序列識別號：52 之輕鏈可變區中，CDR1(序列識別號：13)之 2 位之 Thr 取代為 Ser (序列識別號：192)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52 記載之胺基

酸序列之輕鏈可變區中，具序列識別號：13記載之胺基酸序列之CDR1取代為具序列識別號：192記載之胺基酸序列之CDR1。

【0124】序列識別號：52之輕鏈可變區中，CDR2(序列識別號：14)之1位之Asn取代為Asp(序列識別號：123)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52記載之胺基酸序列之輕鏈可變區中，具序列識別號：14記載之胺基酸序列之CDR2取代為具序列識別號：123記載之胺基酸序列之CDR2。

【0125】序列識別號：52之輕鏈可變區中，CDR2(序列識別號：14)之3位之Lys取代為Gln(序列識別號：124)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52記載之胺基酸序列之輕鏈可變區中，具序列識別號：14記載之胺基酸序列之CDR2取代為具序列識別號：124記載之胺基酸序列之CDR2。

【0126】序列識別號：52之輕鏈可變區中，CDR2(序列識別號：14)之5位之Leu取代為Glu(序列識別號：125)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52記載之胺基酸序列之輕鏈可變區中，具序列識別號：14記載之胺基酸序列之CDR2取代為具序列識別號：125記載之胺基酸序列之CDR2。

【0127】序列識別號：52之輕鏈可變區中，CDR2(序列識別號：14)之7位之Lys取代為Gln(序列識別號：126)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52記載之胺基

酸序列之輕鏈可變區中，具序列識別號：14記載之胺基酸序列之 CDR2 取代為具序列識別號：126 記載之胺基酸序列之 CDR2。

【0128】序列識別號：52 之輕鏈可變區中，CDR2(序列識別號：14)之 7 位之 Lys 取代為 Asp (序列識別號：127)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52 記載之胺基酸序列之輕鏈可變區中，具序列識別號：14 記載之胺基酸序列之 CDR2 取代為具序列識別號：127 記載之胺基酸序列之 CDR2。

【0129】序列識別號：52 之輕鏈可變區中，CDR1(序列識別號：13)之 1 位之 Arg 取代為 Gln 及 5 位之 Asn 取代為 Asp (序列識別號：169)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52 記載之胺基酸序列之輕鏈可變區中，具序列識別號：13 記載之胺基酸序列之 CDR1 取代為具序列識別號：169 記載之胺基酸序列之 CDR1。

【0130】序列識別號：52 之輕鏈可變區中，CDR2(序列識別號：14)之 3 位之 Lys 取代為 Gln、5 位之 Leu 取代為 Glu 及 7 位之 Lys 取代為 Gln (序列識別號：170)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52 之輕鏈可變區中，具序列識別號：14 記載之胺基酸序列之 CDR2 取代為具序列識別號：170 記載之胺基酸序列之 CDR2。

【0131】序列識別號：52 之輕鏈可變區中，CDR3(序列識別號：15)之 5 位之 Glu 取代為 Asp (序列識別號：193)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52 之輕鏈可變

區中，具序列識別號：15 記載之胺基酸序列之 CDR3 取代為具序列識別號：193 記載之胺基酸序列之 CDR3。

【0132】序列識別號：52 之輕鏈可變區中，CDR3(序列識別號：15)之 6 位之 Ser 取代為 Asp(序列識別號：194)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52 之輕鏈可變區中，具序列識別號：15 記載之胺基酸序列之 CDR3 取代為具序列識別號：194 記載之胺基酸序列之 CDR3。

【0133】序列識別號：52 之輕鏈可變區中，CDR3(序列識別號：15)之 9 位之 Thr 取代為 Phe (序列識別號：195)。因此，本發明提供一種輕鏈可變區，將具序列識別號：52 之輕鏈可變區中，具序列識別號：15 記載之胺基酸序列之 CDR3 取代為具序列識別號：195 記載之胺基酸序列之 CDR3。

【0134】再者，上述胺基酸取代以外之取代，例如:具序列識別號：97 記載之胺基酸序列之重鏈 FR2 中，3 位之 Arg 取代為其他胺基酸。取代後之胺基酸不特別限定，較佳例例如 Gln。再者，將序列識別號：97 之 3 位之 Arg 取代為 Gln 時，可將 5 位之 Ala 取代為 Ser，使 FR2 成為人類序列。序列識別號：97 之胺基酸序列中，3 位之 Arg 取代為 Gln，5 位之 Ala 取代為 Ser 後之胺基酸序列如序列識別號：120 所示。因此，本發明提供一種重鏈可變區，將具序列識別號：50 或序列識別號：112 記載之胺基酸序列之重鏈可變區中，具序列識別號：97 記載之胺基酸序列之 FR2 取代為具序列識別號：120 記載之胺基酸序列之 FR2。

【0135】上述胺基酸取代可單獨使用，亦可與上述其他胺

基酸取代組合。又，可與上述以外之胺基酸取代組合。

【0136】進行上述取代後之抗體之具體例，例如:含具序列識別號：167 記載之胺基酸序列之重鏈可變區的抗體、含具序列識別號：168 記載之胺基酸序列之輕鏈可變區之抗體、含具序列識別號：167 記載之胺基酸序列之重鏈可變區及具序列識別號：168 記載之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗體等。

【0137】又，經上述取代後之重鏈可變區具體例，例如以下之重鏈可變區。

(1)一種重鏈可變區(H17)，具序列識別號：204 記載之胺基酸序列。

(2)一種重鏈可變區(H19)，具序列識別號：205 記載之胺基酸序列。

(3)一種重鏈可變區(H28)，具序列識別號：206 記載之胺基酸序列。

(4)一種重鏈可變區(H30)，具序列識別號：207 記載之胺基酸序列。

(5)一種重鏈可變區(H34)，具序列識別號：208 記載之胺基酸序列。

(6)一種重鏈可變區(H42)，具序列識別號：209 記載之胺基酸序列。

(7)一種重鏈可變區(H44)，具序列識別號：210 記載之胺基酸序列。

(8)一種重鏈可變區(H46)，具序列識別號：211 記載之胺基酸序列。

(9)一種重鏈可變區(H57)，具序列識別號：212 記載之胺基酸序列。

(10)一種重鏈可變區(H71)，具序列識別號：213 記載之胺基酸序列。

(11)一種重鏈可變區(H78)，具序列識別號：214 記載之胺基酸序列。

(12)一種重鏈可變區(H92)，具序列識別號：215 記載之胺基酸序列。

(13)一種重鏈可變區(H97)，具序列識別號：216 記載之胺基酸序列。

(14)一種重鏈可變區(H98)，具序列識別號：217 記載之胺基酸序列。

又，經上述取代後之輕鏈可變區具體例，例如以下之輕鏈可變區。

(15)一種輕鏈可變區(L11)，具序列識別號：218 記載之胺基酸序列。

(16)一種輕鏈可變區(L12)，具序列識別號：219 記載之胺基酸序列。

(17)一種輕鏈可變區(L17)，具序列識別號：220 記載之胺基酸序列。

(18)一種輕鏈可變區(L50)，具序列識別號：221 記載之胺基酸序列。

再者，含上述重鏈可變區及輕鏈可變區之抗體之具體例，例如以下抗體。

(19)一種抗體(H28L17)，包含(3)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(20)一種抗體(H30L17)，包含(4)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(21)一種抗體(H34L17)，包含(5)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(22)一種抗體(H42L17)，包含(6)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(23)一種抗體(H44L17)，包含(7)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(24)一種抗體(H46L17)，包含(8)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(25)一種抗體(H57L17)，包含(9)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(26)一種抗體(H71L17)，包含(10)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(27)一種抗體(H78L17)，包含(11)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(28)一種抗體(H92L17)，包含(12)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區。

(29)一種抗體(H97L50)，包含(13)之重鏈可變區及(18)之輕鏈可變區。

(30)一種抗體(H98L50)，包含(14)之重鏈可變區及(18)之輕鏈可變區。

【0138】本發明之人類化抗體使用之固定區，可為人類抗體來源的任意固定區。人類抗體來源的固定區之較佳例，例如:IgG1 或 IgG2 來源的固定區。又，可使用人類抗體來源的固定區中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入者。

【0139】人類抗體來源的固定區中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入後之固定區不特別限定，例如以下固定區。

【0140】固定區(M58)，具序列識別號：128 記載之胺基酸序列。

【0141】固定區(M14)，具序列識別號：129 記載之胺基酸序列。

【0142】固定區(SKSC)，具序列識別號：62 記載之胺基酸序列。

【0143】使用上述固定區之重鏈或抗體之具體例，例如以下之重鏈或抗體。

(1) 一種重鏈，包含具序列識別號：167 記載之胺基酸序列之可變區及具序列識別號:128 記載之胺基酸序列之固定區。

(2) (1)之重鏈中，具序列識別號：171 記載之胺基酸序列之 CDR2 取代為具序列識別號：172 記載之胺基酸序列之 CDR2。

(3) 一種抗體，包含(1)之重鏈與具序列識別號：152 記載之胺基酸序列之輕鏈。

(4) 一種抗體，包含(2)之重鏈與具序列識別號：152 記載之胺基酸序列之輕鏈。

【0144】本發明之人類化抗 NR10 抗體之更具體例，例如以下(k)～(o)中任一項之抗體。

(k) 一種抗體，包含具序列識別號：54(H0-VH+固定區)記載之胺基酸序列之重鏈。

(l) 一種抗體，包含具序列識別號：130(H1-VH+固定區)記載之胺基酸序列之重鏈。

(m) 一種抗體，包含具序列識別號：56(L0-VL+固定區)記載之胺基酸序列之輕鏈。

(n) 一種抗體，包含具序列識別號：54(H0-VH+固定區)記載之胺基酸序列之重鏈，及具序列識別號：56(L0-VL+固定區)記載之胺基酸序列之輕鏈。

(o) 一種抗體，包含具序列識別號：130(H1-VH+固定區)記載之胺基酸序列之重鏈，及具序列識別號：56(L0-VL+固定區)記載之胺基酸序列之輕鏈。

【0145】又，具序列識別號：54(H0-VH+固定區)記載之胺基酸序列之重鏈及具序列識別號：56(L0-VL+固定區)記載之胺基酸序列之輕鏈，亦可有 1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入。胺基酸之取代、缺失、加成及/或插入，可在可變區或固定區中進行，亦可在可變區與固定區兩者均進行。

【0146】因此，本發明提供以下(p)～(t)中任一項之抗體。

(p) 一種抗體，包含具將序列識別號：54(H0-VH+固定區)之胺基酸序列中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入記載之胺基酸序列之重鏈。

(q) 一種抗體，包含具將序列識別號：130(H1-VH+固定

區)之胺基酸序列中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入記載之胺基酸序列之重鏈。

(r) 一種抗體，包含具將序列識別號：56(L0-VL+固定區)之胺基酸序列中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入記載之胺基酸序列之輕鏈。

(s) 一種抗體，包含：重鏈，具將序列識別號：54(H0-VH+固定區)之胺基酸序列中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入之胺基酸序列;及輕鏈，具將序列識別號：56(L0-VL+固定區)之胺基酸序列中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入之胺基酸序列。

(t) 一種抗體，包含：重鏈，具將序列識別號：130(H1-VH+固定區)之胺基酸序列中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入之胺基酸序列;及輕鏈，具將序列識別號：56(L0-VL+固定區)之胺基酸序列中，1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入之胺基酸序列。

【0147】雖不特別限定，但(p)～(t)任一之抗體，以與(k)～(o)任一抗體具同樣活性較佳。

【0148】胺基酸之取代、缺失、加成及/或插入不特別限定，具體例例如經上述胺基酸取代。

【0149】又，編碼為上述人類化重鏈可變區之胺基酸序列(序列識別號：50)之鹼基序列如序列識別號：49 所示，編碼為人類化輕鏈可變區之胺基酸序列(序列識別號：52)之鹼基序列如序列識別號：51 所示，編碼為人類化重鏈之胺基酸序列(序列識別號：54)之鹼基序列如序列識別號：53 所示，編碼為人

類化輕鏈之胺基酸序列(序列識別號：56)之鹼基序列如序列識別號：55所示。

【0150】再者，本發明提供辨識與上述(a)～(t)中任一項之抗體所辨識之抗原決定位為相同抗原決定位之抗體。對於相同抗原決定位之結合如已記載者。

【0151】再者，本發明提供以下(u)～(w)中任一項之抗體。

(u) 一種抗體，包含具序列識別號：151 記載之胺基酸序列之重鏈。

(v) 一種抗體，包含具序列識別號：152 記載之胺基酸序列之輕鏈。

(w) 一種抗體，包含(u)之重鏈與(v)之輕鏈。

【0152】再者，本發明提供以下任一項之重鏈、輕鏈、或抗體。

(1) 一種重鏈(H17)，具序列識別號：222 之胺基酸序列

(2) 一種重鏈(H19)，具序列識別號：223 之胺基酸序列

(3) 一種重鏈(H28)，具序列識別號：224 之胺基酸序列

(4) 一種重鏈(H30)，具序列識別號：225 之胺基酸序列

(5) 一種重鏈(H34)，具序列識別號：226 之胺基酸序列

(6) 一種重鏈(H42)，具序列識別號：227 之胺基酸序列

(7) 一種重鏈(H44)，具序列識別號：228 之胺基酸序列

(8) 一種重鏈(H46)，具序列識別號：229 之胺基酸序列

(9) 一種重鏈(H57)，具序列識別號：230 之胺基酸序列

(10) 一種重鏈(H71)，具序列識別號：231 之胺基酸序列

(11) 一種重鏈(H78)，具序列識別號：232 之胺基酸序列

(12) 一種重鏈(H92)，具序列識別號：233之胺基酸序列

(13) 一種重鏈(H97)，具序列識別號：234之胺基酸序列

(14) 一種重鏈(H98)，具序列識別號：235之胺基酸序列

(15) 一種輕鏈(L11)，具序列識別號：236之胺基酸序列

(16) 一種輕鏈(L12)，具序列識別號：237之胺基酸序列

(17) 一種輕鏈(L17)，具序列識別號：238之胺基酸序列

(18) 一種輕鏈(L50)，具序列識別號：239之胺基酸序列

(19) 一種抗體(H28L17)，包含(3)之重鏈及(17)之輕鏈

(20) 一種抗體(H30L17)，包含(4)之重鏈及(17)之輕鏈

(21) 一種抗體(H34L17)，包含(5)之重鏈及(17)之輕鏈

(22) 一種抗體(H42L17)，包含(6)之重鏈及(17)之輕鏈

(23) 一種抗體(H44L17)，包含(7)之重鏈及(17)之輕鏈

(24) 一種抗體(H46L17)，包含(8)之重鏈及(17)之輕鏈

(25) 一種抗體(H57L17)，包含(9)之重鏈及(17)之輕鏈

(26) 一種抗體(H71L17)，包含(10)之重鏈及(17)之輕鏈

(27) 一種抗體(H78L17)，包含(11)之重鏈及(17)之輕鏈

(28) 一種抗體(H92L17)，包含(12)之重鏈及(17)之輕鏈

(29) 一種抗體(H97L50)，包含(13)之重鏈及(18)之輕鏈

(30) 一種抗體(H98L50)，包含(14)之重鏈及(18)之輕鏈

(31) 一種重鏈，其中在(1)～(14)中任一項之重鏈，具1或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入之胺基酸序列。

(32) 一種輕鏈，其中，(15)～(18)中任一項之輕鏈中，具1或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入之胺基酸序列

(33) 一種抗體，其中，(19)～(30)中任一項之抗體中，具

1 或多數之胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入之胺基酸序列。

(34) 一種抗體，辨識(19)～(33)中任一項之抗體所辨識之抗原決定位為相同之抗原決定位。

【0153】胺基酸之取代、缺失、加成及/或插入如上述。又，辨識與某抗體所辨識之抗原決定位為相同抗原決定位之抗體如上述。

【0154】再者，本發明提供編碼為本發明之可變區、本發明之重鏈、本發明之輕鏈或本發明之抗體之基因。

【0155】再者，本發明提供包含上述基因之載體。

【0156】再者，本發明提供利用上述載體轉形後之寄主細胞。

【0157】再者，本發明係關於製造本發明之可變區、本發明之重鏈、本發明之輕鏈或本發明之抗體之方法，包含培養上述寄主細胞之步驟。

【0158】載體、寄主細胞、寄主細胞之培養如後述。

【0159】結構域辨識抗體

本發明中，抗 NR10 抗體之較佳態樣之一，例如辨識結構域 1 之抗體或辨識結構域 2 之抗體。本發明中，結構域 1，係指序列識別號：76 之人類 NR10 之胺基酸序列中，包含訊息胜肽之狀態下從號碼 21 位之胺基酸至 120 位之胺基酸為止之區域(LPAKP～LENIA)。又，本發明中，結構域 2，係指序列識別號：76 之人類 NR10 之胺基酸序列中，包含訊息胜肽之狀態下從號碼 121 位之胺基酸至 227 位之胺基酸為止之區域(KTEPP～EEEAP)。

【0160】如此種抗體不特別限定，通常為具中和活性之抗體，較佳為人類化抗體。

【0161】本發明中，較佳之抗體例，例如辨識結構域 1 之抗體。辨識結構域 1 之抗體具高中和活性，作為醫藥品尤其有用。

【0162】抗體(中和活性)

本發明尚提供具中和活性之抗 NR10 抗體。

【0163】本發明中，對於 NR10 之中和活性，係指抑制 NR10 與其配體 IL-31 間結合之活性，較佳為抑制 NR10 帶來之生理活性的活性。

【0164】具 NR10 中和活性之抗體之選別，例如可藉由當在 IL-31 依存性細胞株添加候選抗體時，觀察該 IL-31 依存性細胞株之增殖抑制效果之方法來進行。上述方法中，抑制 IL-31 依存性細胞株之增殖的抗體，判斷為對於 NR10 具中和活性之抗體。

【0165】抗體(一般)

本發明之抗體，其來源不限定，可為人類抗體、小鼠抗體、大鼠抗體等任意動物來源的抗體。又，可為嵌合(chimeric)抗體或人類化(humanized)抗體等重組抗體。如上述，本發明之較佳抗體，例如:人類化抗體。

【0166】嵌合抗體，係由人類以外之哺乳動物例如小鼠抗體之重鏈、輕鏈之可變區與人類抗體之重鏈、輕鏈之固定區所構成之抗體。嵌合抗體，可使用已知方法製造。例如，將抗體基因從融合瘤選殖，插入到適當載體，並導入寄主以進行(例如，

參照 Carl, A. K. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Published in the United Kingdom by MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990)。具體而言，從融合瘤之 mRNA 使用反轉錄酶合成抗體之可變區(V 區域)之 cDNA。若能得到編碼為目的抗體之 V 區域的 DNA，則將其與編碼為所望人類抗體固定區(C 區域)之 DNA 連結，並插入到表現載體。或，可將編碼為抗體之 V 區域之 DNA，插入到包含人類抗體 C 區域之 DNA 的表現載體。插入到在表現控制區域例如，增強子(enhancer)、起動子控制之下能表現之表現載體。其次，以此表現載體將寄主細胞轉形，能使嵌合抗體表現。

【0167】又，人類抗體之取得方法亦為已知。例如，將人類淋巴球於體外(in vitro)以所望抗原或表現所望抗原之細胞感作，使感作淋巴球與人類骨髓瘤細胞例如 U266 融合，也可得到對於抗原具結合活性之所望人類抗體(參照日本特公平 1-59878)。又，可將包含人類抗體基因全部曲目之基因轉殖動物以所望抗原免疫，藉此取得所望人類抗體(參照國際專利申請公開號碼 WO 93/12227、WO 92/03918、WO 94/02602、WO 94/25585、WO 96/34096、WO 96/33735)。

【0168】再者，已知有利用人類抗體噬菌體庫，以淘篩法取得人類抗體之技術。例如，將人類抗體之可變區以單鏈抗體(scFv)的形式利用噬菌體呈現(phage display)法使在噬菌體表面表現，並選擇與抗原結合之噬菌體。若解析經選擇之噬菌體之基因，則能決定編碼為結合於抗原之人類抗體之可變區的

DNA 序列。若能明瞭結合於抗原之 scFv 之 DNA 序列，則能製作具該序列之適當表現載體，並取得人類抗體。此等方法為周知，可參考 WO 92/01047、WO 92/20791、WO 93/06213、WO 93/11236、WO 93/19172、WO 95/01438、WO 95/15388 等。

【0169】本發明之抗體中，只要具有對於 NR10 之結合活性及/或中和活性，則不僅包含以 IgG 為代表之二價抗體，亦可包含一價抗體或以 IgM 為代表之多價抗體，或能結合於相異之抗原之雙專一性(Bispecific)抗體。本發明之多價抗體，包含全部具相同抗原結合部位之多價抗體，或一部分或全部具相異抗原結合部位之多價抗體。本發明之抗體，不限於抗體之全長分子，只要能結合於 NR10 蛋白質，可為低分子化抗體或其修飾物。

【0170】又，本發明中，抗體也可為低分子化抗體。低分子化抗體，為包含全長抗體(whole antibody，例如 whole IgG 等)之一部分缺損之抗體片段的抗體，只要對於 NR10 具結合活性及/或中和活性則不特別限定。本發明中，低分子化抗體，只要含全長抗體之一部分即不特別限定，但以含重鏈可變區(VH)或輕鏈可變區(VL)較佳，尤佳為含 VH 及 VL 兩方之低分子化抗體。又，本發明之低分子化抗體之其他較佳例，例如：含抗體之 CDR 之低分子化抗體。低分子化抗體中包含之 CDR，可含抗體之 6 個 CDR 全部，亦可含一部分 CDR。

【0171】本發明中，低分子化抗體，較佳為較全長抗體之分子量為小，例如有時形成二聚體、三聚體、四聚體等多量體等，有時會成為較全長抗體分子量為大。

【0172】抗體片段之具體例，例如 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv 等。又，低分子化抗體之具體例，例如 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、scFv(單鏈 Fv)、Diabody、sc(Fv)2(單鏈(Fv)2)等。此等抗體之多聚體(例如二聚體、三聚體、四聚體、聚合物)，亦包含在本發明之低分子化抗體。

【0173】抗體片段，可藉由將例如抗體以酵素處理使產生抗體片段而得。產生抗體片段之酵素，例如木瓜酵素、胰蛋白酶、或胞漿素等為公知。或，可構建編碼為此等抗體片段之基因，並將其導入表現載體後，使適當寄主細胞表現(例如，參照 Co, M.S. et al., J. Immunol.(1994)152, 2968-2976、Better, M. & Horwitz, A. H. Methods in Enzymology(1989)178, 476-496、Plueckthun, A. & Skerra, A. Methods in Enzymology(1989)178, 476-496 、 Lamoyi, E., Methods in Enzymology(1989)121, 652-663、Rousseaux, J. et al., Methods in Enzymology(1989)121, 663-669、Bird, R. E. et al., TIBTECH(1991)9, 132-137)。

【0174】消化酵素，將抗體片段之特定位置切斷，得到如下特定構造之抗體片段。若對於如此以酵素法得到之抗體片段，利用基因工程的手法，可使抗體之任意部分缺失。

【0175】使用上述消化酵素時得到之抗體片段如下。

木瓜酵素消化：F(ab)2 或 Fab

胰蛋白酶消化：F(ab')2 或 Fab'

胞漿素消化：Facb

【0176】本發明中，低分子化抗體只要是對於 NR10 具結合活性及/或中和活性，則可含任意區域缺失後之抗體片段。

【0177】雙價抗體(Diabody)係指利用基因融合構建之二價(bivalent)之抗體片段(Holliger P et al., Proc.Natl.Acad.Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)、EP404,097 號、WO93/11161 號等)。Diabody 係由 2 條多胜肽鏈構成之二聚體。通常，構成二聚體之多胜肽鏈，各在同鏈中將 VL 及 VH 以連接子結合。Diabody 中，連接子一般係 VL 與 VH 彼此無法結合程度之短。具體而言，構成連接子之胺基酸殘基，例如為 5 個殘基左右。因此，在同一多胜肽鏈上編碼之 VL 及 VH，無法形成單鏈可變區片段，與其他單鏈可變區片段形成二量體。其結果，diabody 具 2 個抗原結合部位。

【0178】scFv 抗體，係將重鏈可變區([VH])及輕鏈可變區([VL])以連接子等結合成單鏈多胜肽的抗體(Huston, J. S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1988) 85, 5879-5883、Plickthun「The Pharmacology of Monoclonal Antibodies」Vol.113, Resenburg 及 Moore 編, Springer Verlag, New York, pp.269-315, (1994))。scFv 中，H 鏈 V 區域及 L 鏈 V 區域，可為本說明書記載之任一抗體來源。連結 V 區域之胜肽連接子，不特別限制。例如可將由約 3 至 25 個殘基所構成之任意單鏈胜肽作為連接子使用。具體而言，例如可使用後述胜肽連接子等。

【0179】兩鏈之 V 區域，可依照例如如上述 PCR 法連結。為了以 PCR 法將 V 區域連結，首先將以下 DNA 中，編碼為全部或所望部分胺基酸序列之 DNA 作為模板利用。

【0180】編碼為抗體之 H 鏈或 H 鏈 V 區域之 DNA 序列，及

編碼為抗體之 L 鏈或 L 鏈 V 區域之 DNA 序列

【0181】使用具有與待放大之 DNA 兩端序列對應之序列的一對引子，以 PCR 法將編碼為 H 鏈與 L 鏈 V 區域之 DNA 分別放大。接著，準備編碼為胜肽連接子部分之 DNA。亦可將編碼為胜肽連接子之 DNA 也利用 PCR 合成。此時在利用之引子之 5'側，加成能與另外合成之各 V 區域之放大產物連結之鹼基序列。其次，將[H 鏈 V 區域 DNA]－[胜肽連接子 DNA]－[L 鏈 V 區域 DNA]之各 DNA，利用組合式 PCR 用引子進行 PCR 反應。

【0182】組合式 PCR 用之引子，係將黏合在[H 鏈 V 區域 DNA]之 5'側的引子，與黏合在[L 鏈 V 區域 DNA]之 3'側的引子組合所構成。亦即，組合式 PCR 用引子，係能夠將編碼為欲合成之 scFv 之全長序列的 DNA 予以放大的引子組。另一方面，[胜肽連接子 DNA]加成有能與各 V 區域 DNA 連結之鹼基序列。其結果，該等 DNA 連結，並藉由組合式 PCR 用引子，最終產生 scFv 之全長作為放大產物。一旦製作編碼為 scFv 之 DNA，則可利用常法得到含該等之表現載體，及經該表現載體轉形後之重組細胞。又，將結果得到之重組細胞培養並使編碼為該 scFv 之 DNA 表現，可取得該 scFv。

【0183】結合之重鏈可變區與輕鏈可變區之順序不特別限定，可以任意順序排列，例如以下配置。

[VH]連接子[VL]

[VL]連接子[VH]

【0184】sc(Fv)2，係將 2 個 VH 及 2 個 VL 以連接子等結合成單鏈的低分子化抗體(Hudson et al, J Immunol. Methods

1999；231：177-189)。sc(Fv)2，可藉由將例如 scFv 以連接子連結製作。

【0185】又，以 2 個 VH 及 2 個 VL 利用單鏈多胜肽之 N 末端側為基點依照 VH、VL、VH、VL([VH]連接子[VL]連接子[VH]連接子[VL])之順序排列為特徵之抗體較佳，但 2 個 VH 與 2 個 VL 之順序不特別限於上述配置，可以任何順序排列。例如以下配置。

[VL]連接子[VH]連接子[VH]連接子[VL]

[VH]連接子[VL]連接子[VL]連接子[VH]

[VH]連接子[VH]連接子[VL]連接子[VL]

[VL]連接子[VL]連接子[VH]連接子[VH]

[VL]連接子[VH]連接子[VL]連接子[VH]

【0186】低分子抗體中之重鏈可變區或輕鏈可變區之胺基酸序列，可經取代、缺失、加成及/或插入。再者，當使重鏈可變區與輕鏈可變區組裝時，只要具抗原結合活性，則可為使一部欠缺，也可加成其他多胜肽。又，可變區可經嵌合化或人類化。

【0187】本發明中，結合抗體之可變區的連接子，可使用能以基因工程導入任意胜肽連接子、或合成化合物連接子，例如 Protein Engineering, 9(3), 299-305, 1996 揭示之連接子。

【0188】本發明中，較佳連接子為胜肽連接子。胜肽連接子之長度不特別限定，可視目的由該技術領域中具通常知識者適當選擇，通常為 1～100 個胺基酸，較佳為 3～50 個胺基酸，更佳為 5～30 個胺基酸，尤佳為 12～18 個胺基酸(例如 15 個

胺基酸)。

【0189】胜肽連接子之胺基酸序列，例如以下序列。

Ser

Gly・Ser

Gly・Gly・Ser

Ser・Gly・Gly

Gly・Gly・Gly・Ser(序列識別號：82)

Ser・Gly・Gly・Gly(序列識別號：83)

Gly・Gly・Gly・Gly・Ser(序列識別號：84)

Ser・Gly・Gly・Gly・Gly(序列識別號：85)

Gly・Gly・Gly・Gly・Gly・Ser(序列識別號：86)

Ser・Gly・Gly・Gly・Gly・Gly(序列識別號：87)

Gly・Gly・Gly・Gly・Gly・Gly・Ser(序列識別號：88)

Ser・Gly・Gly・Gly・Gly・Gly・Gly(序列識別號：89)

(Gly・Gly・Gly・Gly・Ser(序列識別號：84))n

(Ser・Gly・Gly・Gly・Gly(序列識別號：85))n

[n為1以上之整數]等。

【0190】胜肽連接子之胺基酸序列，可視目的由該技術領域中具通常知識者適當選擇。例如，決定上述胜肽連接子長度之n，通常1～5，較佳為1～3，更佳為1或2。

【0191】合成化學物連接子(化學交聯劑)為胜肽之交聯之中通常使用的交聯劑，例如N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)、辛二酸二琥珀醯亞胺酯(DSS)、雙(硫琥珀醯亞胺基辛二酸酯(BS3)、二硫雙(琥珀醯亞胺基丙酸酯)(DSP)、二硫雙(硫琥珀醯亞胺基

丙酸酯)(DTSSP)、乙二醇雙(琥珀醯亞胺基琥珀酸酯)(EGS)、乙二醇雙(硫琥珀醯亞胺基琥珀酸酯)(硫-EGS)、二琥珀醯亞胺基酒石酸鹽(DST)、二硫琥珀醯亞胺基酒石酸鹽(硫-DST))、雙[2-(琥珀醯亞胺氧羰基氧)乙基] 碸(BSOCOES))、雙[2-(硫琥珀醯亞胺氧羰基氧)乙基] 碸(硫-BSOCOES)等，該等交聯劑在市面上可購得。

【0192】當結合 4 個抗體可變區時，通常需 3 個連接子。多數連接子可相同，亦可使用相異之連接子。

【0193】本發明之抗體，包含在本發明之抗體之胺基酸序列加成有 1 或多數個胺基酸殘基後之抗體。又，尚包含該等抗體與其他胜肽或蛋白質融合成的融合蛋白質。製作融合蛋白質之方法，可將編碼為本發明之抗體的聚核苷酸與編碼為其他胜肽或多胜肽之聚核苷酸連結成使得框架一致，並導入表現載體使寄主表現，可使用該技術領域中具通常知識者公知之手法。與本發明之抗體融合之其他胜肽或多胜肽，例如 FLAG(Hopp, T. P. et al., BioTechnology (1988) 6, 1204-1210)、6 個 His(組胺酸)殘基所構成之 6×His、10×His、流感病毒凝集素(HA)、人類 c-myc 之片段、VSV-GP 之片段、p18HIV 之片段、T7-tag、HSV-tag、E-tag、SV40T 抗原之片段、lck tag、α-tubulin 之片段、B-tag、蛋白質 C 之片段等公知胜肽。又，與本發明之抗體融合之其他多胜肽，例如可使用 GST(麩胱甘肽－S－轉移酶)、HA(流感病毒凝集素)、免疫球蛋白固定區、β－半乳糖苷酶、MBP(甘露糖結合蛋白質)等。使市售之編碼為該等胜肽或多胜肽之聚核苷酸與編碼為本發明之抗體之聚核苷酸融合，並

使藉此製備之融合聚核苷酸表現，能製備融合多胜肽。

【0194】又，本發明之抗體，可製成結合有聚乙二醇(PEG)或透明質酸等高分子物質、放射性物質、螢光物質、發光物質、酵素、毒素等各種分子之偶聯(conjugate)抗體。此種偶聯抗體，可藉由對於得到的抗體施以化學性修飾得到。又，抗體之修飾方法在此領域中已經確立(例如 US5057313、US5156840)。本發明中，「抗體」包含此種偶聯抗體。

【0195】再者，本發明使用之抗體可為雙重專一性抗體(bispecific antibody)。雙重專一性抗體，係指在同一抗體分子內具有辨識相異抗原決定位之可變區的抗體。本發明中，雙重專一性抗體可為辨識 NR10 分子上相異抗原決定位之雙重專一性抗體，亦可為其中之一抗原結合部位辨識 NR10，另一抗原結合部位辨識其他物質之雙重專一性抗體。

【0196】用以製造雙重專一性抗體之方法為公知。例如，使辨識抗原之相異 2 種抗體結合，可製作雙重專一性抗體。使結合之抗體，可為各具 H 鏈及 L 鏈之 1/2 分子，亦可為僅由 H 鏈所構成之 1/4 分子。或，可使產生相異單株抗體之融合瘤融合，製作產生雙重專一性抗體之融合細胞。再者，可利用基因工程方法製作雙重專一性抗體。

【0197】本發明之抗體，可利用後述產生抗體之細胞或寄主或精製方法，使胺基酸序列、分子量、等電點或糖鏈有無或形態等相異。然而，得到之抗體，只要具有與本發明之抗體同等功能，即包含於本發明。例如，本發明之抗體於原核細胞例如大腸菌表現時，在原本抗體記載之胺基酸序列之 N 末端加成

甲硫胺酸殘基。本發明之抗體尚包含此種抗體。

【0198】抗體之製造

本發明之抗體，可為多株抗體也可為單株抗體。對於 NR10 具有結合活性及/或中和活性之單株抗體，可藉由例如將人類或小鼠等哺乳動物來源的 NR10 或其胜肽片段作為免疫原，以公知方法製備抗 NR10 單株抗體後，從得到之抗 NR10 單株抗體之中選別具 NR10 結合活性及/或中和活性之抗體而得。亦即，使用表現所望抗原或所望抗原之細胞作為感作抗原，將其依照通常免疫方法進行免疫。得到之免疫細胞以通常細胞融合法與公知之母細胞融合，依照通常的篩選法，篩選單株抗體產生細胞(融合瘤)，可製作抗 NR10 單株抗體。受免疫之動物，例如小鼠、大鼠、兔、羊、猴、山羊、駱馬、牛、馬、豬等哺乳動物。抗原之製備，可使用公知 NR10 基因序列，以公知方法例如桿狀病毒之方法(WO98/46777 等)等實行。

【0199】融合瘤之製作，例如可依照 Milstein 等人之方法(Kohler. G. and Milstein, C., Methods Enzymol. (1981) 73: 3-46)等進行。抗原之免疫原性低時，可使與白蛋白等具免疫原性之巨大分子結合，進行免疫。

【0200】本發明之對於 NR10 具結合活性及/或中和活性之抗體之一態樣，例如:對於人類 NR10 具結合活性及/或中和活性之單株抗體。製作對於人類 NR10 具結合活性及/或中和活性之單株抗體用之免疫原，只要是能製作對於人類 NR10 具結合活性及/或中和活性之抗體即不特別限定。例如，已知人類 NR10 存在有多數變異體(variant)，只要能製作對於人類 NR10 具結

合活性及/或中和活性之抗體，可利用任一變異體作為免疫原。或可使用依照同樣條件，以 NR10 之胜肽片段或對於天然 NR10 序列施加人為變異者為免疫原。人類 NR10.3，為製作本發明之對於 NR10 具結合活性及/或中和活性之抗體方面，較佳免疫原之一。

【0201】又，抗體之對於 NR10 之結合活性及/或中和活性之測定，例如可利用實施例記載觀察該 IL-31 依存性細胞株之增殖抑制效果的方法進行。

【0202】另一方面，單株抗體也可藉由 DNA 免疫(DNA Immunization)得到。DNA 免疫，係將在免疫動物中編碼為抗原蛋白質之基因能表現之態樣所構建之載體 DNA 對於該免疫動物投予，且使免疫抗原於免疫動物活體內表現，藉此賦予免疫刺激之方法。相較於投予蛋白質抗原之一般免疫方法，DNA 免疫能期待以下的優越性。

－能維持膜蛋白質構造並提供免疫刺激

－無需精製免疫抗原

【0203】但是，另一方面，DNA 免疫中，難以與佐劑等免疫刺激機構組合。

【0204】為了以 DNA 免疫得到單株抗體，首先，將編碼為 NR10 之 DNA 對於免疫動物投予。編碼為 NR10 之 DNA，可利用 PCR 等公知方法合成。將得到的 DNA 插入適當表現載體，對於免疫動物投予。表現載體可利用例如 pcDNA3.1 等市售表現載體。將載體對於活體投予之方法，亦可使用一般使用之方法。例如，可藉由將吸附於表現載體之金粒子以基因鎗(gene

gun)打入細胞內以進行 DNA 免疫。DNA 免疫後，利用 NR10 表現細胞進行追加免疫(boost)，為得到單株抗體之較佳方法。

【0205】依此方式將哺乳動物免疫，確認血清中所望抗體量上升後，從哺乳動物採取免疫細胞，進行細胞融合。較佳免疫細胞，尤其可使用脾臟細胞。

【0206】與上述免疫細胞融合之細胞，使用哺乳動物之骨髓瘤細胞。骨髓瘤細胞，以具備用於篩選之適當選擇記號較佳。選擇記號，係指能在特定培養條件下生存(或不能生存)之性狀。選擇記號，以次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase)缺損(以下省略為 HGPRT 缺損)、或胸腺嘧啶激酶缺損(以下省略為 TK 缺損)等為公知。具 HGPRT 或 TK 缺損之細胞，具有次黃嘌呤-胺基喋呤-胸腺嘧啶感受性(以下省略為 HAT 感受性)。HAT 感受性之細胞在 HAT 選擇培養基中不能合成 DNA 會死滅，但是若與正常細胞融合則能利用正常細胞之廢物利用(salvage)路徑而能繼續 DNA 合成，因此即使在 HAT 選擇培養基中亦會增殖。

【0207】HGPRT 缺損或 TK 缺損之細胞，各能以含 6 硫鳥嘌呤、8 氮雜鳥嘌呤(以下省略為 8AG)、或 5'溴去氧尿嘧啶之培養基選擇。正常細胞由於會將此等嘧啶類似物導入到 DNA 中而死滅，但是欠缺此等之酵素的細胞，由於不會導入此等嘧啶類似物，因此能在選擇培養基中生存。此外，稱為 G418 耐性之選擇記號，以新黴素耐性基因而提供對於 2-去氧 Streptamine 系抗生物質(健達黴素(gentamycin)類似體)的耐性。適於細胞融合的各種骨髓瘤細胞為公知。

【0208】基本上，依照公知方法例如 Kohler 與 Milstein 等人的方法(Kohler. G. and Milstein, C.、Methods Enzymol. (1981)73, 3-46)等，進行免疫細胞與骨髓瘤細胞的細胞融合。

【0209】更具體而言，可例如於細胞融合促進劑存在下，於通常的營養培養液中實施細胞融合。融合促進劑例如可使用聚乙二醇(PEG)、仙台病毒(HVJ)等。再者，為了提高融合效率，可依所望加入二甲基亞碸等輔助劑。

【0210】免疫細胞與骨髓瘤細胞之使用比例可任意設定。例如，相對於骨髓瘤細胞，可將免疫細胞定為 1 至 10 倍較佳。細胞融合使用之培養液，例如適於骨髓瘤細胞株增殖之 RPMI1640 培養液、MEM 培養液，此外，可使用此種細胞培養使用之通常培養液。再者，可將胎牛血清(FCS)等血清補液添加在培養液中。

【0211】細胞融合，可將既定量免疫細胞與骨髓瘤細胞在培養液中充分混合，並藉由混合預先加溫至約 37℃的 PEG 溶液，形成目的融合細胞(融合瘤)。細胞融合法中，可將例如約平均分子量 1000 至 6000 之 PEG，以通常 30 至 60%(w/v)之濃度添加。接著，將上述所舉適當培養液逐次添加，離心並除去上清之操作反複進行，將不利於融合瘤生長的細胞融合劑等除去。

【0212】以此方式得到之融合瘤，可藉由用於細胞融合之骨髓瘤具有之選擇記號對應的選擇培養液來選擇。例如具 HGPRT 或 TK 缺損之細胞，可在 HAT 培養液(含次黃嘌呤、胺基喋呤及胸腺嘧啶培養液)培養以選擇。亦即，將 HAT 感受性

骨髓瘤細胞用於細胞融合時，可在 HAT 培養液中將成功與正常細胞細胞融合之細胞予以選擇性增殖。為了使目的融合瘤以外之細胞(非融合細胞)死滅，繼續使用上述 HAT 培養液進行培養充足時間。具體而言，一般而言，藉由數日至數週的培養，能選擇目的融合瘤。接著，藉由實施通常之極限稀釋法，可實施產生目的抗體之融合瘤之篩選及單一選殖。或，可依照國際公開 WO03/104453 記載之方法製作辨識 NR10 之抗體。

【0213】目的抗體之篩選及單一選殖，理想地可依照公知之抗原抗體反應以篩選方法實施。例如，使抗原結合在聚苯乙烯等製成的珠子或市售 96 井的微量滴定平盤等擔體，使與融合瘤之培養上清反應。其次，將擔體清洗後，使與經酵素標記之二次抗體等反應。若培養上清中包含與感作抗原反應之目的抗體時，二次抗體會經由此抗體而與擔體結合。藉由檢測最終與擔體結合之二次抗體，能確認目的抗體是否存在於培養上清中。產生對於抗原具結合能力之所望抗體的融合瘤，能以極限稀釋法等予以選殖。此時，就抗原而言，包含免疫使用者，較佳為使用實質同質的 NR10 蛋白質。例如表現 NR10 之細胞株、NR10 之細胞外結構域、或構成該區域之部分胺基酸序列所構成之寡胜肽，可利用為抗原。

【0214】又，將抗原對於人類以外動物進行免疫以得上述融合瘤之方法以外，亦可將人類淋巴球進行抗原感作而得目的抗體。具體而言，首先在體外，將人類淋巴球以 NR10 蛋白質感作。接著，將經免疫感作之淋巴球與適當的融合伙伴融合。融合伙伴，可利用為例如人類來源且具永久分裂能力之骨髓瘤

細胞(參照日本特公平 1-59878 號公報)。此方法得到之抗體，為對於 NR10 蛋白質具結合活性之人類抗體。

【0215】編碼為上述方法等所取得之抗 NR10 抗體之鹼基序列、胺基酸序列，可利用該技術領域中具通常知識者所公知之方法得到。

【0216】依照得到之抗 NR10 抗體之序列，使用該技術領域中具通常知識者公知之基因重組技術，可製作抗 NR10 抗體。具體而言，依照辨識 NR10 之抗體之序列，構建編碼為抗體之聚核苷酸，將其導入到表現載體後，使適當寄主細胞表現即可(例如參照 Co, M. S. et al., J. Immunol. (1994) 152, 2968-2976 ; Better, M. and Horwitz, A. H., Methods Enzymol. (1989) 178, 476-496 ; Pluckthun, A. and Skerra, A., Methods Enzymol. (1989) 178, 497-515 ; Lamoyi, E., Methods Enzymol. (1986) 121, 652-663 ; Rousseaux, J. et al., Methods Enzymol. (1986) 121, 663-669 ; Bird, R. E. and Walker, B. W., Trends Biotechnol. (1991) 9, 132-137)。

【0217】載體之例，例如:M13 系載體、pUC 系載體、pBR322、pBluescript、pCR-Script 等。又，以 cDNA 之次選殖、切出為目的時，上述載體之以外，例如 pGEM-T、pDIRECT、pT7 等。以生產本發明之抗體為目的使用載體時，尤以表現載體為有用。表現載體，例如以大腸菌之表現為目的時，當具有使載體於大腸菌放大之之上述特徵以外，寄主為 JM109、DH5α、HB101、XL1-Blue 等大腸菌時，必需使用能在大腸菌以良好效率表現之起動子，例如 lacZ 起動子(Ward 等人, Nature

(1989) 341, 544-546；FASEB J. (1992) 6, 2422-2427)、araB 起動子(Better 等人, Science (1988) 240, 1041-1043)、或 T7 起動子等。此種載體，除上述載體之外，例:pGEX-5X-1(Pharmacia 製)、「QIAexpress system」(QIAGEN 製)、pEGFP，或 pET(此情形，寄主為表現 T7 RNA 聚合酶之 BL21 較佳)等。

【0218】又，載體可含用於抗體分泌之訊息序列。抗體分泌用之訊息序列，當產生於大腸菌之細胞間質時，可使用 pelB 訊息序列(Lei, S. P. et al J. Bacteriol. (1987) 169, 4379)。載體之導入寄主細胞，可利用例如氯化鈣法、電穿孔法進行。

【0219】大腸菌以外，例如就用於製造本發明抗體之載體而言，例如:哺乳動物來源的表現載體(例如 pcDNA3(Invitrogen 公司製)、pEF-BOS (Nucleic Acids. Res.1990, 18(17),p5322)、pEF、pCDM8)、昆蟲細胞來源的表現載體(例如「Bac-to-BAC baculovairus expression system」(GibcoBRL 製)、pBacPAK8)、植物來源的表現載體(例如 pMH1、pMH2)、動物病毒來源的表現載體(例如 pHSV、pMV、pAdexLcw)、反轉錄病毒來源的表現載體(例如 pZIPneo)、酵母來源的表現載體(例如「Pichia Expression Kit」(Invitrogen 製)、pNV11、SP-Q01)、枯草菌來源的表現載體(例如 pPL608、pKTH50)。

【0220】於 CHO 細胞、COS 細胞、NIH3T3 細胞等動物細胞表現為目的時，必需帶有為了在細胞內表現所需要之起動子，例如 SV40 起動子(Mulligan 等人, Nature (1979) 277, 108)、MMLV-LTR 起動子、EF1α 起動子(Mizushima 等人, Nucleic Acids Res. (1990) 18, 5322)、CMV 起動子等，更佳為具有用於

選拔對於細胞轉形之基因(例如可利用藥劑(新黴素、G418 等)判別之藥劑耐性基因)。具有此種特性之載體，例如 pMAM、pDR2、pBK-RSV、pBK-CMV、pOPRSV、pOP13 等。

【0221】再者，為了使基因安定表現且於細胞內之基因副本數放大時，例如:在核酸合成路徑缺損之 CHO 細胞中導入具有與其互補之 DHFR 基因的載體(例如 pSV2-dhfr(「Molecular Cloning 2nd edition」 Cold Spring Harbor Laboratory Press, (1989))等)，利用滅殺除癌(*Methotrexate)* (MTX)放大之方法，又，以基因暫時性表現為目的時，例如:使用在染色體上帶有表現 SV40 T 抗原之基因的 COS 細胞，以帶有 SV40 之複製起點的載體(pcD 等)進行轉形之方法。複製開始點，又，可使用多*瘤*病毒病毒、腺病毒、牛乳突瘤病毒(BPV)等來源者。再者，為了以寄主細胞系將基因副本數放大，表現載體就選擇記號而言，可含胺基葡糖苷轉移酶(APH)基因、胸腺嘧啶激酶(TK)基因、大腸菌黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖轉移*酶*(Ecogpt)基因、二氫葉酸還原酵素(dhfr)基因等。

【0222】藉此得到之本發明抗體，可從寄主細胞內或細胞外(培養基等)離析，並精製成實質純且均勻的抗體。抗體之分離、精製，可使用通常抗體精製使用之分離、精製方法，沒有任何限定。例如適當選擇、組合層析管柱、濾膜、極限過濾、鹽析、溶劑沈澱、溶劑萃取、蒸餾、免疫沈降、SDS-聚丙烯醯胺凝膠電泳、等電點電泳法、透析、再結晶等，則可將抗體分離、精製。

【0223】層析例如親和性層析、離子交換層析、疏水性層

析、凝膠過濾、逆相層析、吸附層析等(Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996)。此等層析，可使用液相層析例如 HPLC、FPLC 等液相層析進行。親和性層析使用之管柱，例如:蛋白質 A 管柱、蛋白質 G 管柱。使用例如蛋白質 A 之管柱，如 Hyper D, POROS, Sepharose FF(GE Amersham Biosciences)等。本發明尚包含使用此等精製方法，經高度精製之抗體。

【0224】得到抗體對於 NR10 之結合活性之測定，可利用該技術領域中具通常知識者公知之方法進行。例如測定抗體之抗原結合活性之方法，可使用 ELISA(酵素結合免疫吸附檢定法)、EIA(酵素免疫測定法)、RIA(放射免疫測定法)或螢光抗體法。例如使用酵素免疫測定法時，可在塗覆有抗原之平盤，加入含抗體之試樣，例如抗體產生細胞之培養上清或精製抗體。添加經鹼性磷解酶等酵素標記過的二次抗體，將平盤溫育並清洗後，加入對硝基苯基磷酸等酵素基質並測定吸光度，可評價抗原結合活性。

【0225】醫藥組成物

又，本發明提供含有上述抗體作為有效成分之醫藥組成物。再者，本發明提供以上述抗體為有效成分之發炎性疾病之治療劑。

【0226】本發明中，發炎性疾病，係指由於物理性、化學性、或生物學的作用物質所致損傷或異常刺激，而發生在罹患的血管及鄰接組織之細胞學的・組織學反應相關之病理學上

觀察現象的疾病(*stedman* 醫學大辭典第 5 版、*medicalview 股份有限*公司，2005 年)。一般而言，發炎性疾病例如:皮膚炎(異位性皮膚炎、慢性皮膚炎等)、發炎性腸疾病(大腸炎等)、氣喘、關節炎(風濕性關節炎、變形性關節症等)、支氣管炎、Th-2 型自體免疫疾病、全身性紅斑性狼瘡、重症肌無力症、慢性 GVHD、庫隆病、變形性脊椎炎、腰痛、痛風、手術外傷後之發炎、腫脹緩解、神經痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎(非醇性脂肪性肝炎、醇性肝炎等)、B 型肝炎、C 型肝炎、動脈硬化、搔癢等。

【0227】成為本發明對象之發炎性疾病較佳例，例如:異位性皮膚炎、慢性皮膚炎、風濕病、變形性關節症、慢性氣喘、搔癢。

【0228】抗 NR10 抗體「就有效成分而含有」，意指含有抗 NR10 抗體作為活性成分至少其中之一，其含有率不限制。又，本發明之發炎性疾病之治療劑，可配合上述抗 NR10 抗體含有其他促進發炎性疾病治療之成分。

【0229】又，本發明之治療劑可用於預防目的。

【0230】本發明之抗 NR10 抗體，可依照常法製劑化 (例如 Remington's Pharmaceutical Science, latest edition, Mark Publishing Company, Easton, U.S.A)。再者，可視需要一起包含醫藥上容許之擔體及/或添加物。例如界面活性劑(PEG、Tween 等)、賦形劑、抗氧化劑(抗壞血酸等)、著色料、香味劑、保存劑、安定劑、緩衝劑(磷酸、檸檬酸、其他有機酸等)、螯合劑(EDTA 等)、懸浮劑、等張化劑、結合劑、崩壞劑、潤滑

劑、流動性促進劑、矯味劑等。然而，本發明之發炎性疾病之預防或治療劑，不限於此等，可適當包含其他常用之擔體。具體而言，例如:輕質無水矽酸、乳糖、結晶纖維素、甘露醇、澱粉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚乙烯基乙縮醛二乙基胺基乙酸酯、聚乙烯醇吡咯啶酮、明膠、中鏈脂肪酸三酸甘油酯、聚氧乙烯硬化篦麻油 60、白糖、羧基甲基纖維素、玉米澱粉、無機鹽類等。又，可含其他低分子量之多胜肽、血清白蛋白、明膠及免疫球蛋白等蛋白質、及甘胺酸、麩醯胺、天冬醯胺酸、精胺酸及離胺酸等胺基酸。製成注射用水溶液時，將抗 NR10 抗體溶解在包含例如生理食鹽水、葡萄糖或其他輔助藥之等張液。輔助藥例如 D-山梨醇、D-甘露糖、D-甘露醇、氯化鈉，再者，可併用適當溶解輔助劑例如醇(乙醇等)、多元醇(丙二醇、PEG 等)、非離子性界面活性劑(聚山梨糖醇酐 80、HCO-50)等。

【0231】又，視需要，可將抗 NR10 抗體封入微膠囊(羥基甲基纖維素、明膠、聚[甲基甲基丙烯酸]等微膠囊)，或製成膠體藥物傳遞系統(微脂體、白蛋白微球體、微乳劑、奈米粒子及奈米膠囊等)(參照 Remington's Pharmaceutical Science 16th edition &, Oslo Ed. (1980)等)。再者，將藥劑製成緩釋性藥劑之方法亦為公知，可應用在抗體 NR10 抗體(Langer et al., J.Biomed.Mater.Res.(1981) 15: 167-277; Langer, Chem. Tech. (1982)12: 98-105;美國專利第 3,773,919 號;歐洲專利申請公開(EP)第 58,481 號; Sidman et al., Biopolymers(1983)22:547-56; EP 第 133,988 號)。

【0232】本發明之醫藥組成物，可經口或非經口任一方式投予，較佳為非經口投予。具體而言，利用注射及經皮投予對於患者投予。注射劑型例，例如靜脈內注射、肌肉內注射或皮下注射等以對於全身或局部投予。亦可對於欲抑制發炎之部位或其周邊進行局部注入，尤其肌肉內注射。又，可視患者年齡、症狀選擇適當投予方法。投予量，例如每 1 次體重每 1kg 的活性成分從 0.0001 mg～100 mg 之範圍選擇。或，例如對於人類患者時，可從每位患者活性成分在 0.001～1000 mg/kg・body・weight 之範圍選擇，每 1 次投予量，例如包含本發明抗體約 0.01～50mg/kg・body・weight 之量較佳。然而，本發明之發炎性疾病預防或治療劑，不限於此等投予量。

【0233】又，本說明書中引用之所有先前技術文獻，納入本說明書作為參照。

【實施例】

【0234】以下將本發明以實施例具體說明，但本發明不限於此等實施例。

【0235】[實施例 1] 融合瘤製作

1.1. DNA 免疫用人類 NR10 質體、長尾獼猴 NR10 質體之製備

1.1.1. hNR10、cynNR10 表現載體之製備

對於在小鼠 β-肌動蛋白之起動子控制下表現蛋白質之載體 pMacII (WO2005/054467)，導入人類 NR10(鹼基序列序列識別號：75、胺基酸序列序列識別號：76)，製成 hNR10 表現載體。同樣地，從長尾獼猴 NR10(鹼基序列序列識別號：65、胺

基酸序列序列識別號：66)構建 cynNR10 表現載體。

【0236】1.1.2. DNA 卡匣(DNA cartridge)之製作

為了將 1.1.1 製作之 hNR10 或 cynNR10 表現載體用於對小鼠進行 DNA 免疫，使用 Herios Gene Gun 用卡匣套組(BIO-RAD 公司製)，製作關於各 DNA 能將每 1 次 1μgDNA 免疫之 DNA 卡匣。

【0237】1.2. 抗人類 NR10 抗體產生融合瘤之製作

1.2.1. 使用人類 NR10 及長尾獼猴 NR10 免疫小鼠製作融合瘤

對於 Balb/c 小鼠(雌、免疫開始時 6 週齡、日本 Charles River)10 隻，將人類 NR10 或長尾獼猴 NR10 依以下方式免疫。初次免疫，將以 hNR10 表現載體製作之 DNA 卡匣使用 Herios Gene Gun 系統(BIO-RAD)進行免疫。第 2 次免疫係於 1 週後，將以 cynNR10 表現載體製作之 DNA 卡匣以 Herios Gene Gun 系統進行投予。第 3 次以後，以 1 週間隔將 hNR10 與 cynNR10 表現載體交替免疫。確認對於人類 NR10 之血清抗體價上升後，就最終免疫而言，將以 PBS(-)稀釋之人類 NR10 蛋白質(細胞外區域)(參考例 4)以 10μg/隻進行靜脈內投予。最終免疫 4 日後，將小鼠脾臟細胞及小鼠骨髓瘤細胞 P3X63Ag8U.1(稱為 P3U1，ATCC CRL-1597)，依照使用 PEG1500(Roche Diagnostics)之常法進行細胞融合。融合細胞，亦即融合瘤，於含 10%FBS 之 RPMI1640 培養基 (以下稱為 10%FBS/RPMI1640)培養。

【0238】1.2.2. 融合瘤之選拔

融合次日，將(1)融合細胞懸浮於半流動培養基

(StemCells)，進行融合瘤之選擇培養，並且實施融合瘤之群落化。

【0239】融合後第 9 日或第 10 日，挑取融合瘤之群落，在含有 HAT 選擇培養基(10% FBS/RPMI1640, 2 vol% HAT 50x concentrate(大日本製藥), 5 vol% BM-Condimed H1(Roche Diagnostics))之 96 井平盤，以 1 井 1 群落播種。3～4 日培養後，將各井之培養上清回收，並測定培養上清中之小鼠 IgG 濃度。關於經確認小鼠 IgG 之培養上清，使用人類 IL-31 依存性細胞株(hNR10/hOSMR/BaF3 細胞；參考例 2)評價中和活性，得到具有高 NR10 中和活性之數個選殖體(圖 3)。得到濃度依存性抑制人類 IL-31 刺激所致細胞增殖之選殖體，及濃度依存性抑制長尾獼猴 IL-31 刺激所致細胞(cynNR10/cynOSMR/BaF3 細胞；參考例 2)增殖之選殖體(圖 4)。

【0240】[實施例 2] 嵌合抗體之製作

嵌合抗體表現載體之製作

從融合瘤細胞，使用 RNeasy Mini Kits(QIAGEN)萃取總 RNA，利用 SMART RACE cDNA Amplification Kit(BD Biosciences)合成 cDNA。利用 SMART RACE cDNA Amplification Kit(BD Biosciences)中所附 10X Universal Primer A Mix 以及設定在抗體之各固定區之引子(H 鏈：mIgG1-rnot、L 鏈 mIgK-rnot)，以 PrimeSTAR HS DNA polymerase(TaKaRa)進行 PCR，將抗體之可變區基因離析。經離析之各 DNA 片段之鹼基序列，使用 BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit(Applied Biosystems)，以 DNA 定序儀 ABI PRISM 3730xL

DNA Sequencer 或 ABI PRISM 3700 DNA Sequencer(Applied Biosystems)，依照添附說明書記載之方法決定。得到之 NS18、NS22、NS23 及 NS33 之小鼠抗體之胺基酸序列的 H 鏈可變區如圖 1 所示，L 鏈可變區如圖 2 所示。

【0241】對於得到之 H 鏈、L 鏈各片段，使用表 1 之組合之引子，利用 PrimeSTAR HS DNA 聚合酶(TaKaRa)進行 PCR，將得到之放大片段與固定區(各為人類 γ1 或 γ2、人類 κ)結合，插入到動物細胞表現載體。各 DNA 片段之鹼基序列，使用 BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit(Applied Biosystems)，在 DNA 定序儀 ABI PRISM 3730xL DNA Sequencer 或 ABI PRISM 3700 DNA Sequencer(Applied Biosystems)，依照添附說明書記載之方法決定。

【0242】【表 1】

	序列 (5' →3')	序列編號
mIgG1-rnot	TAATAGCGGCCGCTCATTATTTACCAGGAGAGTGGGAGAG	90
mIgK-rnot	TAATAGCGGCCGCTCATTAACACTCATTCCTGTTGAAGCT	91
mNS18H-feco	GACGAATTCCACCATGGGATGGAGCTGGATCTT	92
mNS18L-feco	GACGAATTCCACCATGAGTGTGCCCACTCAGGT	93
mNS33H-feco	GACGAATTCCACCATGGAATGTAACTGGATACT	94
mNS33L-feco	GACGAATTCCACCATGGATTTTCTGGTGCAGAT	95

	順向(Forward)引子	逆向(Reverse)引子
NS18 H 鏈	mNS18H-feco	mIG1-rnot
NS18 L 鏈	mNS18L-feco	mIGK-rnot
NS22 H 鏈	Mns18H-feco	mIG1-rnot
NS22 L 鏈	mNS18L-feco	mIGK-rnot
NS23 H 鏈	mNS18H-feco	mIG1-rnot
NS23 L 鏈	mNS18L-feco	mIGK-rnot
NS33 H 鏈	mNS33H-feco	mIG1-rnot
NS33 L 鏈	mNS33L-feco	mIGK-rnot

【0243】嵌合抗體之製作

將人類胎兒腎癌細胞來源 HEK293H 株(Invitrogen)懸浮於

含 10% F 胎牛血清(Invitrogen)之 DMEM 培養基(Invitrogen)，以 6 × 10^5 個 /mL 之細胞密度各接種在接著細胞用培養皿(直徑 10 cm, CORNING)之各培養皿 10 mL，於 CO_2 培養箱(37℃、5% CO_2)內培養一日夜後，將培養基吸引除去，添加 CHO-S-SFMII(Invitrogen)培養基 6.9 mL。在製備之質體 DNA 混合液(合計 13.8μg)中加入 CHO-S-SFMII 培養基使成 700μL，加入 1μg/mL 聚乙烯亞胺(Polyethylenimine)(Polysciences Inc.)20.7μL，混合並於室溫靜置 10 分鐘後對於各培養皿之細胞投予，於 CO_2 培養箱(37℃，5% CO_2)內溫育 4～5 小時。之後，添加 CHO-S-SFMII(Invitrogen)培養基 6.9 mL，於 CO_2 培養箱內培養 3～4 日。將培養上清回收後，以離心分離(約 2000 g、5 分鐘、室溫)將細胞除去，再通過 0.22μm 濾膜 MILLEX(註冊商標)-GV(Millipore)。各樣本保存在 4℃直到使用為止。從此上清使用蛋白質 G Sepharose(Amersham Biosciences)將抗體精製。經精製之抗體，使用 Amicon Ultra 15(Millipore)濃縮，再使用 PD-10 脫鹽管柱 (Amersham Biosciences)，將溶劑取代成含 0.05%NaN_3 之 PBS(-)。以 ND-1000 分光光度計(NanoDrop)測定於 280 nm 之吸光度，依照 Pace 等人之方法(Protein Science (1995) 4: 2411-2423)計算濃度。

【0244】嵌合 NS22 之活性評價

使用與 hIL-31 用量依存性增殖之 hNR10/hOSMR/BaF3 細胞株，依以下所示評價 hIL-31 中和活性。

【0245】將 hNR10/hOSMR/BaF3 細胞於含 10% FBS (MOREGATE)、1%盤尼西林-鏈黴素(Invitrogen)之 RPMI1640

培養基(GIBCO)中，製備成使為 1.5 x 10^5cells/mL。取其一部分添加使 hIL-31(R&D Systems)成為 4 ng/mL(IL-31(+), 終濃度;2 ng/mL)。其餘的細胞懸浮液作為 IL-31(-)。將經精製的 NS22 於培養基調整為 2μg/mL，再製備稀釋公比 3、合計 8 系列之稀釋液(終濃度;≦1μg/mL)。於 96 井平底平盤 (CORNING)之各井中，分別接種細胞懸浮液與嵌合 NS22(人類 γ1,κ)稀釋溶液 50μL，於 37℃、5% CO_2 培養箱培養 2 日。培養結束後，在各井中，添加將細胞計數套組-8(Dojindo)及 PBS 等量混合後之溶液 20μL，測定吸光度(450 nm/620 nm)(TECAN, SUNRISE CLASSIC)。於 37℃、5% CO_2 培養箱使反應 2 小時後，再度測定吸光度。NS22 之中和活性係使用 2 小時值減去 0 小時值後之值，以抑制率代表。其結果，NS22 在 hNR10/hOSMR/BaF3 細胞株中，明顯以濃度依存地抑制 IL-31 刺激所致細胞增殖，證明對於人類 IL-31 訊息化具中和活性 (圖 5)。

【0246】使用顯示由於 IL-31 刺激誘導 IL-6 產生之 DU145 細胞株(人類前裂腺癌細胞株)，依以下所示，評價 IL-31 中和活性。

【0247】將 DU145 以含 10% FBS(MOREGATE)、2 mmol/L L-麩醯胺 (Invitrogen)、1 mmol/L 丙酮酸鈉(SIGMA)之 MEM 培養基(Invitrogen)製備成 2.5 x 10^5cells/mL，在 48 井平盤(CORNING)之各井各分注 200μL，於 37℃、5% CO_2 條件下培養一夜。將經精製之嵌合 NS22(人類 γ1,κ)以含 10% FBS、2 mmol/L L-麩醯胺、丙酮酸鈉之 MEM 培養基稀釋使成 100μg/mL，並使用此溶液製備稀釋公比 5、合計 6 系列之稀釋

液，各與 100 ng/mL 之人類介白素-31(R&D systems)以 1：1 混合，在各井各添加 50μL。將於 37℃、5% CO_2 條件下培養 2 日後之培養上清中，IL-6 濃度以 DuoSet ELISA Development kit(R&D systems)測定。NS22 之中和活性以抑制率(%)之形式評價。亦即，以 IL-31 非存在下之 IL-6 濃度(A)作為最大抑制活性(100%抑制)、以 IL-31 添加下且 NS22 非添加下之 IL-6 濃度(B)作為無抑制活性(0%抑制)，以下式計算 IL-31 添加下且 NS22 添加下之 IL-6 濃度(C)。

抑制率(%)＝(B－C)/(B－A) x 100

【0248】其結果，NS22 明顯在 DU145 細胞株中，以濃度依存地抑制 IL-31 刺激所致 IL-6 產生，證明對於人類 IL-31 訊息化具中和活性(圖 6)。

【0249】嵌合抗 NR10 抗體之 IL-31 競爭活性評價

對於人類 IL-31(R&D Systems)，以 FMAT Blue 多功能反應性染料 (Applied Biosystems)進行標記。對於在 50 mM 磷酸鈉緩衝液(pH 8.0)中製備成 0.5 mg/mL 之 hIL-31 100μL，添加溶解於 DMSO(Junsei)之 25 nmoles FMAT Blue 5.25μL，進行強力渦流(vortex)混合後，於常溫靜置 15 分鐘。藉由添加 1 M Tris-HCl(pH 7.4)5μL 及 10% Tween20 1.1μL，停止對於 hIL-31 導入 FMAT Blue 之反應後，以 Superdex 75(GE Healthcare, 17-0771-01)為管柱，以凝膠過濾，利用 0.1 % Tween20/PBS 展開液上，將 FMAT Blue-labeled hIL-31 及未反應之 FMAT Blue 分離。

【0250】使用 hNR10 表現 CHO 細胞，依以下所示，評價抗

體之 IL-31/NR10 結合抑制活性。

【0251】將 NS22 及 NA633(各自的固定區為 γ1,κ)使用分析緩衝液(10 mM HEPES, 140 mM NaCl, 2.5 mM $CaCl_2$, 3 mM $MgCl_2$, 2% FBS, 0.01% NaN_3)稀釋成適當濃度，再製作稀釋公比 2、合計 7 系列之稀釋液，以 40μL/井添加到平盤(96-Well FMAT Plates, Applied Biosystems)。接著，將 FMAT Blue 標記 hIL-31 以分析緩衝液稀釋 400 倍，以 20μL/井添加。最後，以分析緩衝液將調整成 2.5 x 10^5 /mL 之細胞懸浮液以 40μL/井添加(最終 1 x 10^4 /well)。添加細胞 2 小時後，以 8200 Cellular Detection System(Applied Biosystems)測定螢光(FL1)。其結果，NS22 顯示用量依存地抑制 hIL-31/hNR10 之結合，證明其活性優於 NA633(圖 7)。

【0252】[實施例 3] 抗 NR10 抗體對於 NR10 之競爭

對於從融合瘤培養上清精製之 NS22 抗體，以 FMAT Blue (Applied Biosystems, 4328853) 進行標記。對於製備成 1 mg/ml-PBS 之 NS22 170μL，添加 17μL 1 M $NaHCO_3$ 溶液及溶解於 DMSO 之 17 nmoles FMAT Blue 3.4μL，進行強力渦流混合後，於常溫靜置 30 分鐘。藉由添加 8μL 1 M Tris-HCl (pH 7.4) 及 1.9μL 1 % Tween 20，停止 FMAT Blue 對於 NS22 之導入反應後，以 Superdex 75 (GE Healthcare, 17-0771-01) 作為管柱，使用凝膠過濾在 0.01 % Tween20/PBS 展開液上將 FMAT Blue 標記 NS22 (FMAT Blue-NS22) 及未反應之 FMAT Blue 分離。

【0253】使用 8200 Cellular Detection System (Applied Biosystems, 4342920)探討:對於得到之 FMAT Blue-NS22 與

hNR10 表現 CHO 細胞(參考例 3)之結合，各種抗體所造成之抑制。相對於 8.8×10^{-2}μg/mL FMAT Blue-NS22、7500 cells/well，添加各種濃度之嵌合抗 NR10 抗體(固定區各為 γ1,κ)，測定將於暗處、靜置 4 小時後之細胞所結合之 FMAT Blue 來源的螢光訊息。反應於含 2.5 mM $CaCl_2$、3 mM $MgCl_2$、140 mM NaCl、2 % FBS、 0.01 % $NaNO_3$之 10 mM Hepes-KOH 中進行。結果如圖 8 所示。隨著 NS22 與 NS23 抗體之濃度上升，代表 FMAT Blue-NS22 對於 NR10 表現細胞之結合的螢光值 FL1 減少。另一方面，伴隨 NA633 抗體(參考例 6)之濃度上升，幾乎不認為 FL1 降低(圖 8)。

【0254】[實施例 4] NS22 抗體之人類化

各框架序列之選定

比較小鼠 NS22 抗體之可變區與人類之生殖系(germline)序列。其中，將人類化時使用之 FR 序列整理於表 2。CDR、FR 之決定，依照 Kabat 編號進行。人類化的可變區，H 鏈以表 2 記載之 FR1、FR2、FR3_1、FR4 所構成之序列為 H0-VH(序列識別號：50)、FR1、FR2、FR3_2、FR4 所構成之序列為 H1-VH(序列識別號：112)。又，L 鏈以 FR1、FR2、FR3、FR4 所構成之序列為 L0(序列識別號：52)。

【0255】人類化 NS22 H0L0 之可變區之製作

為了製作在人類化時使用之 FR 區域移植有 NS22 之 CDR 區域的人類化 NS22 之可變區，各將合成寡 DNA 設計為 H 鏈、L 鏈。將各合成寡 DNA 混合，以組合式 PCR 製作編碼為人類化 NS22 之可變區的基因。組合式 PCR 使用 KOD-Plus(TOYOBO)

進行，依照以下條件，以 PCR 法實施。將附屬的 PCR 緩衝液、dNTPs、$MgSO_4$、KOD-Plus 及 10 pmol 之合成寡 DNA 所構成之反應混合物，於 94℃ 加熱 5 分鐘後，實施 2 次由 94℃ 2 分鐘、55℃ 2 分鐘、68℃ 2 分鐘所構成之 PCR 反應週期後，加成在可變區之 5'末端加成限制酶部位及 Kozak 序列後之引子，及在 3'末端加成有限制酶部位之引子各 10 pmol，實施 35 次由 94℃ 30 秒、55℃ 30 秒、68℃ 1 分鐘所構成之 PCR 反應週期，得放大片段。將得到之放大片段選殖在 TOPO TA Cloning 載體(TOYOBO)，利用定序確認鹼基序列。將製作的可變區與固定區組合，製作 H0-SKSC(序列識別號：54)、L0(序列識別號：56)，導入動物細胞中可表現插入基因之表現載體中。各 DNA 片段之鹼基序列，使用 BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit(Applied Biosystems)，於 DNA 定序儀 ABI PRISM 3730xL DNA Sequencer 或 ABI PRISM 3700 DNA Sequencer(Applied Biosystems)，依照附屬說明書記載之方法決定。

【0256】人類化 NS22 H1 之可變區之製作

H1-SKSC(序列識別號：130)之製作，係藉由將存在於 H0-SKSC(序列識別號：54)之 FR3 之 kabat 編號 73 位之麩醯胺(E)取代為離胺酸(K)以進行。變異體之製作，使用市售 QuikChange Site-Directed Mutagenesis Kit(Stratagene)進行，依照附屬說明書之方法製作變異體。

【0257】IgG 化抗體之表現

抗體之表現使用以下方法進行。將人類胎兒腎癌細胞來源 HEK293H 株(Invitrogen)懸浮於含 10 % 胎牛血清(Invitrogen)

之 DMEM 培養基(Invitrogen)，以 5～6 × 10^5 個 /mL 之細胞密度在黏著細胞用培養皿(直徑 10 cm, CORNING)之各培養皿各接種 10 mL，於 CO_2 培養箱(37℃、5% CO_2)內培養一日夜後，將培養基吸引除去，添加 CHO-S-SFMII(Invitrogen)培養基 6.9 mL。將製備之質體 DNA 混合液(合計 13.8μg)與 1μg/mL 聚乙烯亞胺(Polysciences Inc.)20.7μL 及 CHO-S-SFMII 培養基 690μL 混合，於室溫靜置 10 分鐘後，對於各培養皿之細胞投入，於 CO_2 培養箱(37℃，5% CO_2)內溫育 4～5 小時。之後，添加 CHO-S-SFMII(Invitrogen)培養基 6.9 mL，於 CO_2 培養箱內培養 3 日。將培養上清回收後，進行離心分離(約 2000 g、5 分鐘、室溫)將細胞除去，再通過 0.22μm 濾膜 MILLEX(R)-GV(Millipore)進行滅菌。各樣本保存在 4℃直到使用為止。

【0258】IgG 化抗體之精製

於得到之培養上清中，添加懸浮於 TBS 中之 50μL rProtein A Sepharose™ Fast Flow(Amersham Biosciences)，於 4℃進行 4 小時以上倒轉混合。將此溶液移到 0.22μm 之濾杯 Ultrafree(註冊商標)-MC(Millipore)，以 TBS 500μL 清洗 3 次後，在 rProtein A Sepharose™ 樹脂懸浮 100μL 之 50 mM 乙酸鈉水溶液、pH 3.3，靜置 3 分鐘後，使抗體洗提。立即，加入 6.7μL の 1.5 M Tris-HCl、pH 7.8 使中和。洗提進行 2 次，得 200μL 之精製抗體。將含抗體之溶液 2μL 用在 ND-1000 Spectrophotometer (NanoDrop 公司) (Thermo Scientific NanoDrop™ 1000 Spectrophotometer (Thermo Scientific 公司))，或 50μL 用在分

光光度計 DU-600(BECKMAN)，測定於 280 nm 之吸光度，並利用 Pace 等人之方法(Protein Science (1995) 4: 2411-2423)計算抗體濃度。

【0259】使用 FMAT 測定 IL-31 競爭活性

使用 hNR10 表現 CHO 細胞，如以下所示，評價抗體之 IL-31/NR10 結合抑制活性。將 NS22 嵌合抗體及 NS22_H0L0(H 鏈 H0-SKSC/序列識別號：54、L 鏈 L0/序列識別號：56)使用分析緩衝液(10 mM HEPES、140 mM NaCl、2.5 mM $CaCl_2$、3 mM $MgCl_2$、2% FBS、 0.01% NaN_3、pH7.4)稀釋成適當濃度，再製備稀釋公比 2、合計 8 系列之稀釋液，以 40μL/井添加在平盤(96-Well FMAT Plates, Applied Biosystems)。接著，將 FMAT Blue 標記 hIL-31 以分析緩衝液稀釋 400 倍，以 20μL/well 添加。最後，將以分析緩衝液調整為 2.5 x 10^5 /mL 之細胞懸浮液以 40μL/well 添加(最終 1 x 10^4 /well)。添加細胞 2 小時後，以 8200 Cellular Detection System(Applied Biosystems)測定螢光(FL1)。

【0260】其結果，由於人類化 NS22 抗體、H0L0(H 鏈 H0-SKSC/序列識別號：54、L 鏈 L0/序列識別號：56)、H1L0(H 鏈 H1-SKSC/序列識別號：130、L 鏈 L0/序列識別號：56)如圖 9 所示與嵌合抗體顯示大致同等的競爭活性，因此可稱為 H0L0,H1L0 人類化抗 IL-31 受體抗體。又，用於 H0L0,H1L0 之 FR，可認為均可在人類化時作為 FR 使用。

【0261】因此，可認為以下實施例所示對於 CDR 之變異處，也可導入 H0,H1 中任一。

【0262】【表 2】

H0	生殖細胞系列	人類FR序列
FR1	Germline:hVH_1_46(Accession No. X92343)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (序列編號：96)
FR2	Germline:hVH_1_46 (Accession No. X92343)	WVRQAPGQGLEWMG (序列編號：97)
FR3_1	Germline:hVH_1_69 (Accession No. L22582)	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (序列編號：98)
FR3_2	Germline:hVH_1_69 (Accession No. Z27506)	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (序列編號：131)
FR4	Germline:JH1	WGQGTLVTVSS (序列編號：99)

L0	生殖細胞系列	人類FR序列
FR1	Germline:hVK_1_39 (Accession No. X59315)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (序列編號：100)
FR2	Germline:hVK_1_39 (Accession No. X59315)	WYQQKPGKAPKLLIY (序列編號：101)
FR3	Germline:hVK_1_39 (Accession No. X59315)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (序列編號：102)
FR4	Germline:JK4	FGGGTKVEIK (序列編號：103)

【0263】[實施例 5]人類化抗 IL31 受體抗體中，新穎固定區 M14 及 M58 所得異質性減低效果

如參考例 7～9 所示，藉由將人類化抗 IL-6 受體抗體 huPM1 抗體中，固定區從 IgG2 變換為 M14 或 M58，確認能不使安定性降低，而使 IgG2 之鉸鏈區域來源的異質性減低。所以，探討人類化抗 IL-31 受體抗體中藉由將固定區從野生型 IgG2 變換為 M14 或 M58 是否能減低異質性。

【0264】H 鏈，使用參考例 8 及 9 所製作之包含 M14(序列識別號：129)、M58(序列識別號：128)，IgG1(序列識別號：60)、及 IgG2(序列識別號：132)及實施例 4 所製作之人類化抗 IL-31 受體抗體之 H 鏈之可變區 H0(H0-VH/序列識別號：50)組合成之 H0-M14、H0-M58、H0-IgG1 及 H0-IgG2，L 鏈使用實施例 4 製作之 L0(L0/序列識別號：56)，製作 H0L0-IgG1(H 鏈 H0-IgG1/序列識別號：133、L 鏈 L0/序列識別號：56)、

H0L0-IgG2(H 鏈 H0-IgG2/序列識別號：134、L 鏈 L0/序列識別號：56)、H0L0-M14(H 鏈 H0-M14/序列識別號：135、L 鏈 L0/序列識別號：56)及 H0L0-M58(H 鏈 H0-M58/序列識別號：136、L 鏈 L0/序列識別號：56)。各抗體之表現・精製以實施例 4 記載之方法行之。

【0265】異質性之評價方法，利用陽離子交換層析進行評價。製作之抗體之異質性之評價，管柱使用 ProPac WCX-10 (Dionex)，移動相 A 使用 20 mM 乙酸鈉, pH5.0，移動相 B 使用 20 mM 乙酸鈉, 1 M NaCl, pH5.0，以適當流速及梯度實施。陽離子交換層析(IEC)所為評價之結果如圖 10 所示。

【0266】如圖 10 所示，抗 IL-31 受體抗體中亦為藉由將固定區從 IgG1 變換為 IgG2，異質性增大，且藉由將固定區變換為 M14 或 M58，確認在任一抗體中異質性均能減低。

【0267】[實施例 6]抗 IL-31 受體抗體中，新穎固定區 M58 所得藥物動態改善效果

如參考例 9 所示發現，藉由將抗 IL-6 受體抗體 huPM1 抗體中，固定區從 IgG1 變換為 M58，能提升對於人類 FcRn 之結合性，且人類 FcRn 基因轉殖小鼠中，藥物動態提升。所以，對於抗 IL-31 受體抗體，亦探討藉由將固定區變換為 M58 能否使藥物動態提升。

【0268】將實施例 4 及實施例 5 製作之 H0L0-IgG1(H 鏈 H0-IgG1/序列識別號：133、L 鏈 L0/序列識別號：56)、H0L0-M58 (H 鏈 H0-M58/序列識別號：136、L 鏈 L0/序列識別號：56)以參考例 9 所示方法，評價對於人類 FcRn 之結合性。

其結果如表 3 所示。

【0269】【表 3】

	KD(μM)
H0L0-IgG1	1.07
H0L0-M58	0.91

【0270】如表 3 所示，抗 IL-31 受體抗體 H0L0 中亦確認將固定區從 IgG1 變換為 M58，與抗 IL-6 受體抗體 hPM1 同樣，對於人類 FcRn 之結合性提升。藉此，顯示藉由將固定區從 IgG1 變換為 M58，抗 IL-31 受體中，亦可於人類之藥物動態提升。

【0271】[實施例 7]使等電點降低之變異處之鑑別

變異體之製作

各變異體之製作依照實施例 4 之方法，或使用 PCR 之組合式 PCR 進行。使用組合式 PCR 之方法，係進行依據包含改變部位之順鏈及逆鏈之序列設計之寡 DNA 合成。將包含改變部位之順鏈之寡 DNA 與插入有進行改變之基因之載體所結合之逆鏈之寡 DNA、包含改變部位之逆鏈之寡 DNA 與插入有進行改變之基因之載體所結合之順鏈之寡 DNA 各自組合，使用 PrimeSTAR(TAKARA)進行 PCR，製作 5'末端側與 3'末端側 2 個包含改變部位之片段。藉由將此 2 個片段以組合式 PCR 接合，而製作各變異體。將製作的變異體插入到動物細胞中，可表現插入基因之表現載體，將得到之表現載體之鹼基序列以該技術領域中具通常知識者公知之方法決定。抗體之製作及精製依照實施例 4 之方法進行。

【0272】變異處之鑑別

為了提升 H0L0(H 鏈 H0-SKSC/序列識別號：54、L 鏈 L0/序列識別號：56)之藥物動態，探討能使可變區之等電點降低之改變處。篩選從立體構造模型推察之可變區變異處，結果發現能不使對於 NR10 之結合大幅降低而使可變區等電點降低之處，將此等整理於表 4(Hp5-VH/序列識別號：137、Hp7-VH/序列識別號：138、Hp8-VH/序列識別號：139、Hp6-VH/序列識別號：140、Hp9-VH/序列識別號：141、Hp1-VH/序列識別號：142、Hp13-VH/序列識別號：143、Lp1-VL/序列識別號：144、Lp2-VL/序列識別號：145、Lp3-VL/序列識別號：146、Lp4-VL/序列識別號：147、Lp7-VL/序列識別號：148、Lp5-VL/序列識別號：149、Lp6-VL/序列識別號：150)。各改變體之製作、精製以實施例 4 記載之方法進行。

【0273】各改變體之 hIL-31/hNR10 結合抑制活性使用 FMAT 進行評價。方法依照實施例 4 之方法進行。如圖 11 所示，各改變體之競爭活性相較於 H0L0 之競爭活性，未顯示大幅降低。

【0274】【表 4】

名稱	分類	H0序列	變異處 (kabat No)	H0之序列	變異後之胺基酸	變異後之序列
Hp5	FR2	WVRQAPGQGLEWMG (序列編號：97)	38 40	R ※A	Q S	WVQQSPGQGLEWMG (序列編號 120)
Hp7	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (序列編號：10)	50	L	E	EINPYNGGTSYNQKFKG (序列編號：113)
Hp8	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (序列編號：10)	52	N	D	LIDPYNGGTSYNQKFKG (序列編號：114)
Hp6	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (序列編號：10)	61	Q	D	LINPYNGGTSYNDKFKG (序列編號：115)
Hp9	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (序列編號：10)	62	K	Q	LINPYNGGTSYNQQFKG (序列編號：116)
Hp1	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (序列編號：10)	64	K	Q	LINPYNGGTSYNQKFQG (序列編號：117)
Hp13	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (序列編號：10)	64 65	K G	Q D	LINPYNGGTSYNQKFQD (序列編號：119)

名稱	分類	L0序列	變異處 (kabat No)	L0之序列	變異後之胺基酸	變異後之序列
Lp1	CDR1	RTSENIYSFLA (序列編號：13)	24	R	Q	QTSENIYSFLA (序列編號：121)
Lp2	CDR1	RTSENIYSFLA (序列編號：13)	28	N	D	RTSEDIYSFLA (序列編號 122)
Lp3	CDR2	NAKTLAK (序列編號：14)	50	N	D	DAKTLAK (序列編號：123)
Lp4	CDR2	NAKTLAK (序列編號：14)	52	K	Q	NAQTLAK (序列編號：124)
Lp7	CDR2	NAKTLAK (序列編號：14)	54	L	E	NAKTEAK (序列編號：125)
Lp5	CDR2	NAKTLAK (序列編號：14)	56	K	Q	NAKTLAQ (序列編號：126)
Lp6	CDR2	NAKTLAK (序列編號：14)	56	K	D	NAKTLAD (序列編號：127)

【0275】上述表 4 中，※係為了製成人類序列，與等電點無關係但改變之處。

【0276】就將此等改變組合後等電點降低之人類化 NS22 抗體之例而言，例如 Hp3Lp15(H 鏈 Hp3-SKSC/序列識別號：151、L 鏈 Lp15/序列識別號：152)。將 Hp3Lp15 對於 NR10 之親和性、等電點、及小鼠中之血漿中滯留性，與 H0L0 比較。

【0277】親和性之測定

各抗體對於 NR10 之親和性依照參考例 10 之方法進行。

【0278】測定之親和性結果如表 5 所示。Hp3Lp15 之親和性與 H0L0 之親和性大致同等。

【0279】【表 5】

	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
H0L0	3.7E+05	1.2E-03	3.3E-09
Hp3Lp15	4.2E+05	1.6E-03	3.9E-09

【0280】等電點之測定

為了評價可變區之胺基酸改變所致全長抗體之等電點變化，對於各抗體之等電點以電泳實施分析。等電點電泳之方法依據以下實施。

【0281】使用 Phastsystem Cassette (Amersham Biosciences 公司製)，於以下膨潤液使凝膠 Phast-Gel Dry IEF (Amersham Biosciences 公司製)膨潤約 30 分鐘。

miliQ 水 1.5 mL

IEF 用 Pharmalyte 5-8 (Amersham Biosciences 公司製) 100 μL

【0282】使用經膨潤之凝膠，利用 PhastSystem(Amersham Biosciences 公司製)以下列規畫進行電泳。樣本於步驟 2 添加到凝膠。pI 記號，使用 pI 用校正套組 (Amersham Biosciences 公司製)。

步驟 1: 2000 V	2.5 mA	3.5 W 15℃	75 Vh
步驟 2: 200 V	2.5 mA	3.5 W 15℃	15 Vh
步驟 3: 2000 V	2.5 mA	3.5 W 15℃	410 Vh

【0283】將電泳後之凝膠以 20 % TCA 固定後，使用 Silver

staining Kit, protein(Amersham Biosciences 公司製)，依照套組附帶的實驗步驟進行銀染色。染色後，從 pI 記號之既知等電點，計算樣本(全長抗體)之等電點。

【0284】依照等電點電泳測定等電點之結果，H0L0 之等電點約 7.8、Hp3Lp15 之等電點約 5.5，因此，Hp3Lp15 之等電點相較於 H0L0 之等電點，約降低 2.3。又，將可變區 VH/VL 之理論等電點以 GENETYX(GENETYX CORPORATION)計算，結果 H0L0 之可變區之理論等電點為 7.76、Hp3Lp15 之可變區之理論等電點為 4.63，Hp3Lp15 相較於 H0L0，理論等電點降低 3.13。

【0285】使用小鼠評價等電點降低之抗體之藥物動態

為了評價使等電點降低後改變抗體、Hp3Lp15 於血漿中滯留性，比較 H0L0 與 Hp3Lp15 在正常小鼠之血漿中滯留性。將 H0L0 及 Hp3Lp15 對於小鼠(C57BL/6J、日本 Charles River)以 1 mg/kg 靜脈內單次投予，比較血漿中濃度變化。血漿中濃度測定依照 ELISA 法測定。將適當濃度之檢量線試樣及血漿測定試樣分注到經抗人類 IgG(Fc-專一)抗體(Sigma 公司製)固相化之免疫平盤 (Nunc-Immuno Plate,MaxiSorp(Nalge nunc International 公司製))，於室溫靜置 1 小時。使山羊抗人類 IgG-ALP(Sigma 公司製)於室溫反應 1 小時後，以 BluePhos Microwell Phosphatase Substrates System(Kirkegaard & Perry Laboratories 公司製)作為基質進行發色反應，在微量平盤讀取儀測定 650 nm 之吸光度。血漿中濃度從檢量線之吸光度使用解析軟體 SOFTmax PRO(Molecular Devices 公司製)計算。

【0286】得到之血漿中濃度變化之資料使用藥物動態解析軟體 WinNonlin(Pharsight 公司製)計算藥物動態學參數(AUC、全身廓清(CL))，如表 6 所示。相對於 H0L0，Hp3Lp15 靜脈內投予後之 AUC 約 14%，廓清降低約 12%。如此，發現使 H0L0 之等電點降低之 Hp3Lp15，其藥物動態提升。

【0287】【表 6】

	AUC(μg·d/kg)		CL(ml/d/kg)	
	平均	SD	平均	SD
H0L0	281.8	13.1	3.6	0.2
Hp3Lp15	321.1	26.1	3.1	0.3

【0288】[實施例 8]組合可變區及固定區對於生物活性之影響

為了評價使用相異固定區對於生物活性之影響，製作以下改變體。

【0289】就 H 鏈而言，製作將固定區為參考例 7 及 9 製作之 SKSC(序列識別號：62)、M58(序列識別號：128)可變區為實施例 7 製作之可變區 Hp3(Hp3-VH/序列識別號：167)組合之 Hp3-M58(序列識別號：240)、Hp3-SKSC(序列識別號：151)。將製作之 H 鏈與實施例 7 製作之 L 鏈 Lp15(Lp15/序列識別號：152)組合，製作 Hp3Lp15-SKSC(H 鏈 Hp3-SKSC/序列識別號：151、L 鏈 Lp15/序列識別號：152)及 Hp3Lp15-M58(H 鏈 Hp3-M58/序列識別號：240、L 鏈 Lp15/序列識別號：152)。各抗體之表現・精製依照實施例 4 記載之方法進行。

【0290】對於上述製作之各抗體，及使用參考例 7 記載之固定區 SKSC(序列識別號：62)之 H0L0-SKSC(H 鏈 H0-SKSC/

序列識別號：54、L鏈L0/序列識別號：56)、實施例5製作之H0L0-M58(H鏈H0-M58/序列識別號：136、L鏈L0/序列識別號：56)及H0L0-IgG2(H鏈H0-IgG2/序列識別號：134、L鏈L0/序列識別號：56)，將使用BaF/NR10之生物活性，依實施例2記載之方法進行，其結果整理於圖18。

【0291】如圖18所示，於固定區間未檢測到大的生物活性差異。由於即使將2個可變區H0、Hp3與各固定區組合亦不會影響生物活性，故可考量今後製作之可變區中，與任一固定區組合均不會使生物活性變化。

【0292】[實施例9]利用熱加速試驗鑑別抑制分解之變異處

使用於醫藥品之抗體，即使係由單一抗體產生細胞來源的選殖體得來的單株抗體，仍存在異質性。如此種抗體之異質性，已知會由於氧化、脫醯胺化等修飾而引起，且會由於在長期保存中或熱受壓、光受壓等受壓條件下暴露而增加(參考文獻：Heterogeneity of Monoclonal Antibodies:Journal of pharmaceutical sciences, vol.97,No.7,2426-2447)。然而，為了將抗體開發成醫藥品時，該蛋白質之物性，其中又以均一性及安定性極重要，希望減低目的物質/關連物質之異質性，儘可能成為單一物質。於是，為了評價在受壓條件下，抗體之異質性，並為了減低其異質性，進行以下實驗。

【0293】為了評價分解物，以下列方法製備H0L0(H鏈H0-SKSC/序列識別號：54、L鏈L0/序列識別號：56)之熱加速品。對於製備的熱加速品及未加速品(initial)，以如下方法利用陽離子交換層析進行分析。

・熱加速品之製備方法

緩衝液：PBS

抗體濃度：0.2-1.0 mg/mL

加速溫度：60℃

加速期間：1日

・陽離子交換層析之分析方法

管柱：ProPac WCX-10, 4×250 mm (Dionex)

移動相：(A) 25 mmol/L MES/NaOH, pH 6.1

(B) 25 mmol/L MES/NaOH, 250 mmol/L NaCl, pH 6.1

流速：0.5 mL/min

管柱溫度：40℃

梯度：%B 0至 0(0-5 min)→0 至 30 (5-80 min)

檢測：280 nm

【0294】H0L0之熱加速前、後之樣本的層析結果如圖19所示。H0L0之熱加速後之樣本中，鹼性峰部有增加之傾向。

【0295】於是為了使該峰部減低，進行篩選，結果發現Ha355、Ha356、Ha360、Ha362，且製作將該等H鏈改變體與L0組合成之Ha355L0(H鏈 Ha355-SKSC/序列識別號：242 L鏈 L0/序列識別號：56)、Ha356L0(H鏈 Ha356-SKSC/序列識別號：243 L鏈 L0/序列識別號：56)、Ha360L0(H鏈 Ha360-SKSC/序列識別號：244 L鏈 L0/序列識別號：56)、Ha362L0(H鏈 Ha362-SKSC/序列識別號：245 L鏈 L0/序列識別號：56)。各改變體之序列整理於表7。

【0296】【表 7】

名稱	分類	H0序列	變異處 (kabat No)	H0之胺基酸序列	變異後之胺基酸	變異後之序列
Ha355	CDR3	DGYDDGPYTMDY (序列編號：265)	100d 101 102	M D Y	L E T	DGYDDGPYTLET (序列編號：266)
Ha356	CDR3	DGYDDGPYTMDY (序列編號：265)	101 102	D Y	E T	DGYDDGPYTMET (序列編號：267)
Ha360	CDR3	DGYDDGPYTMDY (序列編號：265)	97 101 102	Y D Y	L E T	DGLDDGPYTMET (序列編號：268)
Ha362	CDR3	DGYDDGPYTMDY (序列編號：265)	97 101 102	Y D Y	L E S	DGLDDGPYTMES (序列編號：269)

【0297】發現之各抗體之表現・精製，依實施例 4 記載之方法進行。將製作之各抗體與 H0L0 同樣地，製備熱加速品，以陽離子交換層析分析，其結果如圖 19 所示。

【0298】其結果，包含將 H 鏈 101 位之天冬醯胺酸取代為麩胺酸之改變的改變抗體，熱加速後增加之鹼性峰部產生相較於 H0L0 為少。此等改變抗體依照實施例 2 之方法進行使用 BaF/NR10 之生物活性實驗，其結果如圖 20 所示。如圖 20 所示，該等改變之生物活性較 H0L0 之生物活性，大致同等或更高。如以上，發現 Ha355、Ha356、Ha360、Ha362 之改變抑制由於熱加速產生之分解物，在提高抗體之安定性方面為有效的。

【0299】[實施例 10] 鑑別使親和性增加之變異處

為了使 H0L0 對於 NR10 之親和性提升，探討製作在 CDR 序列導入有變異之庫。篩選在 CDR 導入有變異之庫，結果發現對於 NR10 之親和性提升之變異，將此等整理於表 8。將各 H 鏈改變體 Ha101-SKSC(序列識別號：246)、Ha103-SKSC(序列識別號：247)、Ha111-SKSC(序列識別號：248)、

Ha204-SKSC(序列識別號：249)、Ha219-SKSC(序列識別號：250)と L0(L0/序列識別號：56)、各 L 鏈改變體 La134(序列識別號：251)、La130(序列識別號：252)、La303(序列識別號：253)、La328(序列識別號：254)及 H0(H0-SKSC/序列識別號：54)分別組合，製作各抗體。各改變體之製作、精製，依照實施例 4 記載之方法實施。

【0300】各改變體對於 NR10 之親和性使用 Biacore 評價，如表 9 所示。方法依照參考例 10 記載之方法進行。如表 9 所示，發現各改變體之 KD 值相較於 H0L0(H 鏈 H0-SKSC/序列識別號：54、L 鏈 L0/序列識別號：56)提高。

【0301】【表 8】

名稱	分類	H0序列	變異處 (kabat No)	H0之序列	變異後之胺基酸	變異後之序列
Ha101	CDR1	GYIMN (序列編號：270)	33	I	V	GYVMN (序列編號：272)
Ha103	CDR1	GYIMN (序列編號：270)	34	M	I	GYIIN (序列編號：273)
Ha111	CDR1	GYIMN (序列編號：270)	34	M	L	GYILN (序列編號：274)
Ha204	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (序列編號：271)	58	S	D	LINPYNGGTDYNQKFKG (序列編號：275)
Ha219	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (序列編號：271)	61	Q	P	LINPYNGGTSYNPKFKG (序列編號：276)

名稱	分類	L0序列	變異處 (kabat No)	L0之序列	變異後之胺基酸	變異後之序列
La134	CDR1	RTSENIYSFLA (序列編號：277)	31	S	R	RTSENIYRFLA (序列編號：279)
La130	CDR1	RTSENIYSFLA (序列編號：277)	31 33	S L	R V	RTSENIYRFVA (序列編號：280)
Ls303	CDR3	QHHYESPLT (序列編號：278)	93	E	D	QHHYDSPLT (序列編號：281)
La328	CDR3	QHHYESPLT (序列編號：278)	94	S	D	QHHYEDPLT (序列編號：282)
La326	CDR3	QHHYESPLT (序列編號：278)	97	T	F	QHHYESPLF (序列編號：283)

【0302】【表 9】

名稱	ka(1/Ms)	kd(1/s)	KD(M)
H0L0	1.9E+05	6.2E-04	3.2E-09
Ha101L0	2.0E+05	3.1E-04	1.5E-09
Ha103L0	2.2E+05	5.3E-04	2.4E-09
Ha111L0	2.6E+05	5.6E-04	2.1E-09
Ha204L0	3.7E+05	4.8E-04	1.3E-09
Ha219L0	3.2E+05	9.6E-04	3.0E-09

名稱	ka(1/Ms)	kd(1/s)	KD(M)
H0L0	1.5E+05	7.4E-04	5.1E-09
H0La134	2.5E+05	4.4E-04	1.8E-09
H0La130	2.6E+05	4.0E-04	1.5E-09
H0La303	2.2E+05	4.6E-04	2.1E-09
H0La328	1.8E+05	5.2E-04	2.9E-09
H0La326	1.4E+05	5.2E-04	3.7E-09

【0303】就使此等之親和性提升之變異與在實施例 7 製作之使等電點降低之變異組合之例而言，例如 Ha401La402(H 鏈 Ha401-SKSC/序列識別號：255、L 鏈 La402/序列識別號：256)、或 H17L11(H 鏈 H17-M58/序列識別號：222、L 鏈 L11/序列識別號：236)。各改變體之製作、精製，依照實施例 4 記載之方法進行。

【0304】Ha401La402(H 鏈 Ha401-SKSC/序列識別號：255、L 鏈 La402/序列識別號：256)對於 NR10 之親和性及使用 BaF/NR10 之生物活性，依照參考例 10 及實施例 2 記載之方法進行，與 H0L0(H 鏈 H0-SKSC/序列識別號：54、L 鏈 L0/序列識別號：56)比較。測定之親和性結果如表 10 所示，使用 BaF/NR10 之生物活性如圖 21 所示。發現親和性、生物活性均為，較 H0L0(H 鏈 H0-SKSC/序列識別號：54、L 鏈 L0/序列識

別號：56)之親和性、生物活性提升。

【0305】【表 10】

	ka(1/Ms)	kd(1/s)	KD(M)
H0L0	2.9E+05	9.1E-04	3.2E-09
Ha401La402	5.8E+05	2.9E-04	5.0E-10

【0306】又，H17L11(H 鏈 H17-M58/序列識別號：222、L 鏈 L11/序列識別號：236)對於 NR10 之親和性及使用 BaF/NR10 之生物活性，依照實施例 7 及實施例 2 記載之方法進行，與 H0L0(H 鏈 H0-M58/序列識別號：136、L 鏈 L0/序列識別號：56)比較。測定之親和性之結果如表 11 所示，使用 BaF/NR10 之生物活性如圖 22 所示。發現親和性、生物活性均較 H0L0(H 鏈 H0-M58/序列識別號：136、L 鏈 L0/序列識別號：56)之親和性、生物活性提升。

【0307】【表 11】

	ka(1/Ms)	kd(1/s)	KD(M)
H0L0	1.4E+05	6.9E-04	4.8E-09
H17L11	4.3E+05	2.6E-04	6.2E-10

【0308】[實施例 11] 鑑別為了使免疫原性之風險降低之變異處

H 鏈 CDR1 之免疫原性風險之減低

將存在於 H0L0 之可變區序列的 T 細胞抗原決定位使用 TEPITOPE(Methods. 2004 Dec;34(4):468-75)進行解析。其結果預測到在 H 鏈 CDR1 存在許多結合於 HLA 之 T 細胞抗原決定位(存在免疫原性之風險高的序列)。所以，在 TEPITOPE 解析

中，探討使 H 鏈 CDR1 之免疫原性風險減低之改變，發現藉由將 kabat 編號 33 位之異白胺酸(I)取代為丙胺酸(A)，為使免疫原性之風險大幅減少的改變(表 12)。製作將此改變對於實施例 10 製作的 H17 施加而成的 H19 (H19-M58/序列識別號：223)。製作將所製作的 H19 與 L12 組合成的 H19L12(H 鏈 H19-M58/序列識別號：223、L 鏈 L12/序列識別號：237)。各改變體之製作、精製，依照實施例 4 之方法進行。

【0309】對於 NR10 之親和性及使用 BaF/NR10 之生物活性，依照參考例 10 及實施例 2 記載之方法進行，並與 H0L0(H 鏈 H0-M58/序列識別號：136、L 鏈 L0/序列識別號：56)比較。測定之親和性結果如表 13 所示，使用 BaF/NR10 之生物活性如圖 23 所示。親和性、生物活性均與 H0L0 之親和性、生物活性顯示大致同等活性。

【0310】【表 12】

名稱	分類	H0序列	變異處 (kabat No)	H0之序列	變異後之胺基酸	變異後之序列
H19	CDR1	GYIMN (序列編號：270)	33	I	A	GYAMN (序列編號：284)

【0311】【表 13】

	ka(1/Ms)	kd(1/s)	KD(M)
H0L0	1.8E+05	8.7E-04	4.8E-09
H19L12	2.3E+05	1.2E-03	5.1E-09

【0312】L 鏈 CDR1 之免疫原性風險之減低

存在於 L 鏈之 CDR1 之 kabat 編號 25 位之蘇胺酸(T)在生殖細胞系列序列為丙胺酸(A)或絲胺酸(S)。所以，可推想到將

25 位之蘇胺酸(T)改變為丙胺酸(A)或絲胺酸(S)，免疫原性風險會降低(表 14)。所以，製作對於 L12 施加上述改變之 L17(序列識別號：238)。製作將所製作之 L17 與 H0 組合成的 H0L17(H 鏈 H0-M58/序列識別號：136、L 鏈 L17/序列識別號：238)。改變體之製作、精製，依實施例 4 記載之方法進行。

【0313】各改變體對於 NR10 之親和性及使用 BaF/NR10 之生物活性，依照參考例 10 及實施例 2 記載之方法進行，與 H0L0(H 鏈 H0-M58/序列識別號：136、L 鏈 L0/序列識別號：56)、及 H0L12(H 鏈 H0-M58/序列識別號：136、L 鏈 L12/序列識別號：237)比較。L12 由於包含親和性提升之序列，因此相較於 H0L0，顯示約 2 倍高的親和性。測定的親和性結果如表 15 所示，使用 BaF/NR10 之生物活性如圖 24 所示。親和性、生物活性均較 H0L12 之親和性、生物活性顯示大致同等之親和性及生物活性。

【0314】【表 14】

			ka(1/Ms) kd(1/s) KD(M)			
名稱	分類	L0序列	變異處 (kabat No)	L0之序列	變異後之胺基酸	變異後之序列
Ld-1	CDR1	RTSENIYSFLA (序列編號：277)	25	T	A	RASENIYSFLA (序列編號：285)
Ld-2	CDR1	RTSENIYSFLA (序列編號：277)	25	T	S	RSSENIYSFLA (序列編號：286)

【0315】【表 15】

	ka(1/Ms)	kd(1/s)	KD(M)
H0L0	1.6E+05	7.8E-04	4.8E-09
H0L12	3.8E+05	7.4E-04	2.0E-09
H0L17	3.9E+05	8.1E-04	2.1E-09

【0316】[實施例 12]完全人類化 NS22 抗體之製作

製作使上述實施例發現之使 pI 降低之改變、使親和性上升之改變、抑制 H 鏈分解之改變、降低免疫原性風險之改變，對於 H0(H0-M58/序列識別號：136)、H1(H1-M58/序列識別號：257)、或 L0(L0/序列識別號：56)組合多數而成之 NS22 改變體之可變區，並實施各種篩選，結果發現 H28L17(H 鏈 H28-M58/序列識別號：224、L 鏈 L17/序列識別號：238)、H30L17(H 鏈 H30-M58/序列識別號：225、L 鏈 L17/序列識別號：238)、H34L17(H 鏈 H34-M58/序列識別號：226、L 鏈 L17/序列識別號：238)、H42L17(H 鏈 H42-M58/序列識別號：227、L 鏈 L17/序列識別號：238)、H44L17(H 鏈 H44-M58/序列識別號：228、L 鏈 L17/序列識別號：238)、H46L17(H 鏈 H46-M58/序列識別號：229、L 鏈 L17/序列識別號：238)、H57L17(H 鏈 H57-M58/序列識別號：230、L 鏈 L17/序列識別號：238)、H71L17(H 鏈 H71-M58/序列識別號：231、L 鏈 L17/序列識別號：238)、H78L17(H 鏈 H78-M58/序列識別號：232、L 鏈 L17/序列識別號：238)、H92L17(H 鏈 H92-M58/序列識別號：233、L 鏈 L17/序列識別號：238)、H97L50(H 鏈 H97-M58/序列識別號：234、L 鏈 L50/序列識別號：239)、H98L50(H 鏈 H98-M58/序列識別號：235、L 鏈 L50/序列識別號：239)。改變體之製作、精製依照實施例 4 記載之方法進行。

【0317】各改變體對於 NR10 之親和性及使用 BaF/NR10 之生物活性，依照參考例 10 及實施例 2 記載之方法進行，與 H0L0(H 鏈 H0-M58/序列識別號：136、L 鏈 L0/序列識別號：

56)比較。測定之親和性結果如表 16 所示，使用 BaF/NR10 之生物活性如圖 25－1 及圖 25－2 所示。任一抗體之親和性、生物活性，均較 H0L0 之親和性、生物活性呈現大致同等或更高。

【0318】【表 16】

樣本	ka(1/Ms)	kd(1/s)	KD(M)
H0L0	2.1E+05	8.8E-04	4.2E-09
H28L17	6.4E+05	3.3E-04	5.2E-10
H30L17	6.8E+05	5.7E-04	8.3E-10
H34L17	3.4E+05	1.2E-03	3.6E-09
H42L17	5.7E+05	3.7E-04	6.5E-10
H44L17	6.1E+05	7.2E-04	1.2E-09
H46L17	2.9E+05	1.3E-03	4.6E-09
H57L17	7.1E+05	5.5E-04	7.7E-10
H71L17	3.7E+05	1.2E-03	3.3E-09
H78L17	6.1E+05	7.0E-04	1.1E-09
H92L17	3.1E+05	1.3E-03	4.1E-09
H97L50	3.6E+05	1.3E-03	3.5E-09
H98L50	2.9E+05	1.3E-03	4.6E-09

【0319】[實施例 13]抗 NR10 中和抗體之結合結構域解析

(1)人類・小鼠 野生型及嵌合抗原之製備

將編碼為人類與小鼠之野生型及嵌合 NR10 細胞外區域(hhh(序列識別號：258)、mmm(序列識別號：259)、hhm(序列識別號：260)、mmh(序列識別號：261)、hmm(序列識別號：262)、mhm(序列識別號：263)、mhh(序列識別號：264))之基因，在 C 末端附加 His 標籤及 Myc 標籤 (HHHHHHEQKLISEEDL/序列識別號：287)，並插入到動物細胞表現載體，以 FreeStyle 293 Expression System(invitrogen^{TM})使暫時表現。此等人類・小鼠野生型及嵌合 NR10-ECD 之示意圖如圖 26 所示。

【0320】從培養上清精製人類・小鼠野生型及嵌合抗原(hhh、mmm、hhm、mmh、hmm、mhm、mhh)，係以 Ni-NTA Superflow 管柱層析進行。亦即，將 Ni-NTA Superflow (QIAGEN)1 mL 充填在 Polyprepempty 管柱(BioRad)，添加各 30 mL 之培養上清，以 150 mM 氯化鈉與 20 mM 咪唑之 D-PBS(Dulbecco's Phosphate-Buffered Salines)清洗後，以含 150 mM 氯化鈉與 250 mM 咪唑之 D-PBS 洗提。將洗提區分以區分分子量 10 K 之 Amicon-Ultra(Millipore)取代為 D-PBS 後進行濃縮。

【0321】(2)利用西方點墨法檢測結合抗原

將製備之人類・小鼠野生型及嵌合抗原以相當於各 0.5μg/lane，在 4-20%聚丙烯醯胺凝膠(第一化學)3 片進行電泳。在半乾型點墨(blotting)裝置電轉印到 PVDF 膜(Millipore)，以含 5% 脫脂奶的 TBS 阻斷。1 片(人類化抗人類 NR10 抗體檢測系)於 5μg/mL の H44M58L17，1 片(小鼠抗人類 NR10 抗體檢測系)於 5μg/mL 之 ND41，1 片(Myc 標籤檢測系)，於以含 5 % 脫脂奶之 TBS 稀釋成 500 倍之抗 Myc 抗體(SantaCruz、Cat.#sc-789)，於室溫反應 1 小時。

【0322】以含 0.05% Tween™ 20 之 TBS 清洗 3 分鐘 3 次後，使與二次抗體反應。人類化抗人類 NR10 抗體檢測系使用鹼性磷解酶標記山羊抗人類 IgGγ(BIOSOURCE、Cat.#AHI0305)，小鼠抗人類 NR10 抗體檢測系使用鹼性磷解酶標記山羊抗小鼠 IgG(SantaCruz、Cat.#sc-2008)，Myc 標籤檢測系使用鹼性磷解酶標記山羊抗兔 IgG(SantaCruz、

Cat.#sc-2057)，於室溫使反應 1 小時。以包含 0.05% Tween™ 20 之 TBS 清洗 3 分鐘 4 次後，以 BCIP/NBT Phosphatase substrate, 1-Component System(KPL)使發色。在此使用之 TBS(Tris-緩衝鹽液)，係將 1 包 TBS(Tris-緩衝鹽液)粉末 (TaKaRa)溶解於蒸餾水 1 L 而製備。結果如圖 27 所示。

【0323】使用人類化抗體、小鼠抗體時，僅於係 NR10 之細胞外區域的 hhh、hhm、hmm 檢測到結合。

【0324】[參考例 1]長尾獼猴 NR10、OSMR、IL-31 基因之離析

為了於前臨床階段進行安全性評價，考量與長尾獼猴之交叉性・中和活性為重要，嘗試長尾獼猴 NR10 基因、OSMR 基因之離析。從公開的普通獼猴(學名 Macaca mulatta)基因體資訊等設計引子，並以 PCR 法從長尾獼猴胰臟 cDNA 成功地將 NR10 基因、OSMR 基因放大。離析後之長尾獼猴 NR10、OSMR、IL-31 之基因序列，如序列識別號：65、69、67 所示。又，長尾獼猴 NR10、OSMR、IL-31 之胺基酸序列如序列識別號：66、70、68 所示。

【0325】[參考例 2]NR10 及 OSMR 表現 Ba/F3 細胞株之建立

將人類全長 NR10 cDNA(序列識別號：75)嵌入表現載體 pCOS1(Biochem Biophys Res Commun. 228, p838-45, 1996)，製成 pCosNR10.3。將抑瘤素(oncostatin)M 受體 cDNA(OSMR, GenBank accession No. NM003999)從人類胎盤庫以 PCR 法離析，並同樣地，構建表現載體 pCos1-hOSMR。對於小鼠 IL-3

依存性 pro-B 細胞來源細胞株 Ba/F3，將各載體 10μg 同時以電穿孔法導入(BioRad Gene Pulser, 960μF, 0.33 kV)。導入後，將人類 IL-31(R&D Systems)添加・培養，得呈現 IL-31 依存性增殖之細胞株(hNR10/hOSMR/BaF3 細胞)。又，將長尾獼猴 IL-31 基因(序列識別號：67)嵌入哺乳動物細胞用表現載體，導入到 CHO 細胞株 DG44，以其培養上清之形式得到長尾獼猴 IL-31。使用此培養上清，與 hNR10/hOSMR/BaF3 同樣地，將長尾獼猴全長 NR10 及長尾獼猴 OSMR 基因分別插入到表現載體 pCOS1，使 Ba/F3 細胞表現，建立長尾獼猴 IL-31 依存性細胞株(cynNR10/cynOSMR/BaF3 細胞)。

【0326】[參考例 3]NR10 表現 CHO 細胞株之建立

將細胞內區域缺失型人類 NR10 基因(序列識別號：73)及細胞內區域缺失型長尾獼猴 NR10 基因(序列識別號：71)分別插入到哺乳動物細胞用表現載體，並將此載體以限制酶切成直鏈狀後，以電穿孔法導入到 CHO 細胞株 DG44(BioRad Gene Pulser, 25μF, 1.5 kV)。以藥劑選拔，並使用抗人類 NR10 抗體，利用 FCM 解析選擇 NR10 表現細胞並建立之。又，依照細胞內區域缺失型人類 NR10 基因之鹼基序列(序列識別號：73)所編碼之胺基酸序列如序列識別號：74 所示，依照細胞內區域缺失型長尾獼猴 NR10 基因之鹼基序列(序列識別號：71)所編碼之胺基酸序列如序列識別號：72 所示。

【0327】[參考例 4]NR10 蛋白(細胞外區域)之製備

以人類 NR10 cDNA 為模板，利用 PCR 法僅將細胞外區域放大，並在 C 末端加成 FLAG 標籤序列，嵌入到哺乳動物細胞

用表現載體。將成為直鏈狀之該載體 10μg 以電穿孔法導入中國倉鼠卵巢細胞株 DG44(BioRad Gene PulserII, 25μF, 1.5 kV)，得呈高表現之細胞株。從將此細胞株大量培養後的培養上清，以抗 FLAG 抗體管柱(SIGMA 製)、凝膠濾過法精製，得可溶型 NR10。可溶型 NR10 之鹼基序列如序列識別號：77 所示，胺基酸序列如序列識別號：78 所示。

【0328】[參考例 5]抗人類 NR10 抗體之製作

將人類 NR10 蛋白(細胞外區域)[記載於參考例 4]對於小鼠進行免疫，依照通常方法製作融合瘤。將此等融合瘤之培養上清，使用參考例 2 所示人類 IL-31 依存性細胞株(hNR10/hOSMR/BaF3 細胞)，以中和活性進行評價，得具 NR10 中和活性之 NA633。

【0329】又，使用插入有人類 NR10 全長基因(序列識別號：75)之哺乳動物用表現載體，使用 He 氣體射出基因鎗進行 DNA 免疫，依照通常方法製作融合瘤。將該等融合瘤之培養上清，以使用參考例 2 所示之人類 IL-31 依存性細胞株(hNR10/hOSMR/BaF3 細胞)之中和活性進行評價，得具 NR10 中和活性之 ND41。

【0330】[參考例 6]人類・嵌合抗體之製作

NA633 之重鏈可變區之胺基酸序列如序列識別號：104 所示，輕鏈可變區之胺基酸序列如序列識別號：108 所示。又，NA633 之重鏈可變區之 CDR1 之胺基酸序列如序列識別號：105 所示，CDR2 之胺基酸序列如序列識別號：106 所示，CDR3 之胺基酸序列如序列識別號：107 所示，輕鏈可變區之 CDR1 之

胺基酸序列如序列識別號：109 所示，CDR2 之胺基酸序列如序列識別號：110 所示，CDR3 之胺基酸序列如序列識別號：111 所示。再者，依照常法，製作該等小鼠可變區與人類固定區(H 鏈為 γ1，L 鏈為 κ)之嵌合抗體。

【0331】[參考例 7]製作使安定性不降低而野生型 IgG2 之異質性減低之 huPM1-SKSC

NS22 抗體由於為 NR10 中和抗體，考慮免疫原性或副作用時，認為對於 Fcγ 受體之結合會有不好的可能。為了減少對於 Fcγ 受體之結合，考慮使固定區之同種異構型不選擇 IgG1，而選擇 IgG2 或 IgG4 之方法(Ann Hematol. 1998 Jun;76(6): 231-48.)，從 Fcγ 受體 I 及血漿中滯留性之觀點，認為相較於 IgG4，IgG2 較佳(Nat Biotechnol. 2007 Dec;25(12):1369-72)。另一方面，當開發抗體為醫藥品時，其蛋白質物性，其中又以均一性及安定性極重要，IgG2 同種異構型，據報告在鉸鏈區域之雙硫鍵來源的異質性極多(J Biol Chem. 2008 Jun 6;283(23):16206-15.)。不易維持得該等來源的目的物質/關連物質之異質性之製造間差而大量製造成醫藥品，會相關於成本增加，儘可能希望為單一物質。因此，將 IgG2 同種異構型之抗體開發為醫藥品方面，希望使安定性不降低，使雙硫鍵來源的異質性減低。

【0332】為了減低野生型 IgG2 之異質性，將存在於 IgG2 之鉸鏈部分之半胱胺酸及 CH1 結構域之半胱胺酸進行改變。各種改變體之探討結果，野生型 IgG2 固定區序列中，藉由將存在於 H 鏈之 CH1 結構域的 EU 編號(Sequences of proteins of

immunological interest, NIH Publication No.91-3242)131 位之半胱胺酸與 133 位之精胺酸各改變為絲胺酸及離胺酸，將 H 鏈之上部鉸鏈存在之 EU 編號 219 位之半胱胺酸改變為絲胺酸而成之固定區 SKSC(序列識別號：62)，認為能不使安定性降低，可使異質性減低。另一方面，就減低異質性之方法，考量僅將 H 鏈之上部鉸鏈存在之 EU 編號 219 位之半胱胺酸改變為絲胺酸之方法、及僅將 220 位之半胱胺酸改變為絲胺酸之方法。所以，製作將 IgG2 之 EU 編號 219 位之半胱胺酸改變為絲胺酸後之固定區 SC(序列識別號：153)，及將 IgG2 之 EU 編號 220 位之半胱胺酸改變為絲胺酸後之固定區 CS(序列識別號：154)。

【0333】就 H 鏈而言，使用將上述製作之各固定區與 IgG1(序列識別號：60)、及 IgG2(序列識別號：132)與人類化抗 IL-6 受體抗體之可變區(H 鏈可變區 huPM1-VH/序列識別號：155、L 鏈可變區 huPM1-VL/序列識別號：156)(Cancer Res. 1993 Feb 15;53(4):851-6.)組合成之 huPM1-SC(序列識別號：157)、huPM1-CS(序列識別號：158)、huPM1-IgG1(序列識別號：159)、huPM1-IgG2(序列識別號：160)及 huPM1-SKSC(序列識別號：161)，且就 L 鏈而言，使用 huPM1-L(序列識別號：162)，製作各抗體。各抗體之表現・精製依照實施例 4 之方法進行。

【0334】進行各抗體之異質性之比較。就 huPM1-IgG1、huPM1-IgG2、huPM1-SC、huPM1-CS、huPM1-SKSC 之異質性之評價方法而言，以陽離子交換層析進行評價。管柱使用 ProPac WCX-10(Dionex)，移動相 A 使用 20 mM 乙酸鈉, pH5.0，移動相 B 使用 20 mM 乙酸鈉, 1 M NaCl, pH5.0，使用適當流量及梯

度實施。以陽離子交換層析進行評價之結果如圖 12 所示。

【0335】其結果，如圖 12 所示，藉由將固定區從 IgG1 變換為 IgG2，異質性增大，但是藉由將固定區變換為 SKSC，異質性大幅減低。另一方面，固定區為 SC 時與固定區為 SKSC 時，同樣地異質性大幅減低，但是，固定區為 CS 時，未能充分改善異質性。

【0336】一般而言，為了將抗體開發成醫藥品，除了異質性小以外，希望為了製備安定製劑具有高安定性。所以，就安定性之評價方法而言，進行以差示掃描型熱量測定(DSC)之熱變性中間溫度(Tm 值)之評價(VP-DSC、Microcal 公司製)。熱變性中間溫度(Tm 值)係安定性之指標，為了製作安定製劑作為醫藥品，希望熱變性中間溫度(Tm 值)高(J Pharm Sci. 2008 Apr;97(4):1414-26.)。所以，將 huPM1-IgG1、huPM1-IgG2、huPM1-SC、huPM1-CS、huPM1-SKSC 對於 20 mM 乙酸鈉, 150 mM NaCl, pH6.0 之溶液進行透析(EasySEP, TOMY)，以約 0.1 mg/mL 之蛋白質濃度，於 40℃至 100℃以 1℃/min 之升溫速度測定 DSC。得到之 DSC 之變性曲線如圖 13 所示，Fab 部分之 Tm 值如以下表 17 所示。

【0337】【表 17】

名稱	Tm/℃
huPM1-IgG1	94.8
huPM1-IgG2	93.9
huPM1-SC	86.7
huPM1-CS	86.4
huPM1-SKSC	93.7

【0338】huPM1-IgG1 及 huPM1-IgG2 之 Tm 值大致同等，

約 94℃(IgG2 約低 1℃)，相對於此，huPM1-SC 及 huPM1-CS 之 Tm 值約 86℃，相較於 huPM1-IgG1 及 huPM1-IgG2，Tm 值顯著降低。另一方面，huPM1-SKSC 之 Tm 值約 94℃，大致與 huPM1-IgG1 及 huPM1-IgG2 為同等。huPM1-SC 及 huPM1-CS 的安定性相較於 IgG2，顯著降低，因此，為了開發作為醫藥品，認為將 CH1 結構域之半胱胺酸也改變為絲胺酸之 huPM1-SKSC 較佳。huPM1-SC 及 huPM1-CS 之 Tm 值相較於 IgG2 大幅降低之理由，可認為係 huPM1-SC 及 huPM1-CS 與 IgG2 之雙硫鍵樣式採取相異樣式。

【0339】又，比較 DSC 變性曲線時，huPM1-IgG1 及 huPM1-SKSC 之 Fab 部分之變性峰部為銳利的，相對於此 huPM1-SC 及 huPM1-CS 相較於此，Fab 部分之變性峰部為寬廣，認為 huPM1-IgG2 其 Fab 部分之變性峰部之低溫側，有肩峰部。DSC 之變性峰部為單一成分時，通常顯示銳利的變性峰部，但是當 Tm 存在相異之多數成分(亦即異質性)時，可認為變性峰部變得寬廣。亦即，於 huPM1-IgG2、huPM1-SC 及 huPM1-CS 存在多數成分，且暗示 huPM1-SC 及 huPM1-CS，天然型 IgG2 之異質性未能充分減低。由此，可認為天然型 IgG2 之異質性不僅是鉸鏈部分之半胱胺酸，且與 CH1 結構域存在之半胱胺酸兩者相關，為減低 DSC 上之異質性，不僅是需要將鉸鏈部分之半胱胺酸改變，也需要將 CH1 結構域之半胱胺酸進行改變。又，如上述，不僅是將鉸鏈部分之半胱胺酸改變，也藉由將 CH1 結構域之半胱胺酸改變，方能具有與天然型 IgG2 同等之安定性。

【0340】由以上，就經減低 IgG2 之鉸鏈區域來源的異質性

後之固定區而言，僅將鉸鏈部分之半胱胺酸取代成絲胺酸之固定區 SC 與 CS，在異質性及安定性之觀點認為是不夠的，發現藉由將 CH1 結構域存在之 EU 編號 131 位之半胱胺酸也取代為絲胺酸，方能維持著與 IgG2 同等之安定性，同時使異質性大幅減低。如此種固定區，例如 SKSC。

【0341】[參考例 8]Fcγ 受體非結合之適化固定區 M14 之製作與評價

IgG2 之固定區，在 Fcγ 受體結合部位當中，EU 編號：233、234、235、236 為非結合型，但是 Fcγ 受體結合部位之中，EU 編號：327、330、331 位為與非結合型之 IgG4 相異之序列，因此，必需將 EU 編號：327、330、331 位之胺基酸改變成 IgG4 之序列(Eur J Immunol. 1999 Aug;29(8):2613-24 中，G2Δa)。然而，IgG4 之 EU 編號：339 位之胺基酸為丙胺酸，相對於此，IgG2 為蘇胺酸，因此，僅將 EU 編號：327、330、331 位之胺基酸改變為 IgG4 之序列，會出現成為天然不存在之 T-細胞抗原決定位胜肽的 9 個胺基酸之新胜肽序列，產生免疫原性風險。而發現到，藉由在上述改變之外，尚將 IgG2 之 EU 編號：339 位之蘇胺酸改變為丙胺酸，能防止出現新的胜肽序列。除了此等變異以外，導入使 IgG2 在酸性條件下之安定性提升之 IgG2 之 EU 編號 397 位之甲硫胺酸變為纈胺酸之變異。再者，由於使參考例 7 製作之鉸鏈區域之雙硫鍵來源的異質性改善之 SKSC(序列識別號：62)，會隨著 131 位與 133 位之變異導入，出現成為天然不存在之 T-細胞抗原決定位胜肽之 9 個胺基酸之新胜肽序列，產生免疫原性風險，因此，導入使 EU 編號 137

位之麩胺酸變異為甘胺酸、138 位之絲胺酸變異為甘胺酸，使 131 位至 139 位附近之胜肽序列與 IgG1 為同一。製作導入全部此等變異之固定區序列 M14(序列識別號：129)。

【0342】H 鏈使用 huPM1-M14、L 鏈使用 huPM1-L(序列識別號：162)之 huPM1-M14 之表現・精製，依照參考例 7 記載之方法進行。製作之 huPM1-M14(序列識別號：163)及 huPM1-IgG1、huPM1-IgG2 之異質性評價，使用陽離子交換層析，依照參考例 7 記載之方法實施。

【0343】如圖 14 所示，於 huPM1-M14 中亦 huPM1-SKSC 同樣異質性減低。

【0344】[參考例 9]製作使 H 鏈 C 末端側之異質性減低、藥物動態提升之 huPM1-M58

製作 huPM1-M58 分子

huPM1 為 IgG1 抗體。就 IgG 抗體之 H 鏈 C 末端序列之異質性而言，有人報告 C 末端胺基酸之離胺酸殘基缺損，及 C 末端之 2 胺基酸之甘胺酸、離胺酸兩方缺損所致 C 末端胺基之醯胺化(Anal Biochem. 2007 Jan 1;360(1):75-83.)。huPM1 中亦為，其主成分係鹼基序列上存在之 C 末端胺基酸之離胺酸經由轉譯後修飾缺損之序列，但離胺酸殘存之副成分及甘胺酸、離胺酸兩方缺損所致 C 末端胺基之醯胺化的副成分，亦存在成為異質性。維持目的物質/關連物質之異質性之製造間差且將大量製造成醫藥品不容易，且與成本增加相關，儘可能希望為單一物質，從將抗體開發為醫藥品方面，希望減低此等之異質性。因此，開發為醫藥品方現，希望 H 鏈 C 末端之異質性不存在。又，為

了減少抗體之投予量，希望使抗體之血漿中半減期增長。

【0345】所以，為了製作使 H 鏈 C 末端側之異質性減低，較 huPM1-IgG1 使藥物動態更改善，且使野生型 IgG2 來源的異質性減低而不使安定性不降低之新穎固定區，導入以下改變。

【0346】具體而言，對於具高安定性且 IgG2 同種異構型之固定區，抗體的上述異質性減低的 huPM1-SKSC，發現到:將 EU 編號 137 位之麩胺酸取代為甘胺酸，138 位之絲胺酸取代為甘胺酸，268 位之組胺酸取代為麩醯胺，355 位之精胺酸取代為麩醯胺，419 位之麩醯胺取代為麩胺酸，此外，發現為了減低 H 鏈 C 末端之異質性，使 446 位之甘胺酸及 447 位之離胺酸缺損之 huPM1-M58(序列識別號：164)。H 鏈使用 huPM1-M58、L 鏈使用 huPM1-L(序列識別號：162)之 huPM1-M58 之表現・精製，依照實施例 4 記載之方法進行。

【0347】對於所製作之 huPM1-M58 及 huPM1-IgG1、huPM1-IgG2 之異質性評價，使用陽離子交換層析，安定性之評價使用 DSC，各依照實施例 5 記載之方法實施。

【0348】DSC 之結果如表 18 所示。又，如圖 13 及 16 所示，huPM1-M58 中亦與 huPM1-SKSC 同樣，不損害安定性而使異質性減低了。

【0349】【表 18】

名称	Tm/℃
huPM1-IgG1	94.8
huPM1-IgG2	93.9
huPM1-SKSC	93.7
huPM1-M58	93.7

【0350】huPM1-M58之血漿中滯留性評價

IgG分子之血漿中滯留性長 (緩慢的消失)，已知由於IgG分子之廢物利用受體之 FcRn 作用(Nat Rev Immunol. 2007 Sep;7(9):715-25)。利用胞飲作用(*pinocytosis*)進入到核內體(*endosome*)之 IgG 分子，在核內體內的酸性條件下(pH6.0 附近)，*與在核內體內表現的 FcRn 結合。未能與 FcRn 結合之 IgG 分子，進入到*溶小體(lysosome)，於溶小體分解，但是結合到FcRn 之 IgG 分子往細胞表面移動，在血漿中之中性條件下(pH7.4附近)，藉由從 FcRn解離而再度返回血漿。

【0351】IgG 型之抗體，已知有 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4之同種異構型，但是此等於人類之血漿中半減期，據報告IgG1、IgG2約36日、IgG3約29日、IgG4為16日(Nat Biotechnol. 2007 Dec;25(12):1369-72.)，據認為 IgG1 及 IgG2 之血漿中滯留性最長。一般而言，抗體醫藥之同種異構型為 IgG1、IgG2、IgG4，但是使此等之 IgG 抗體之藥物動態進一步提升之方法，據告報有藉由使 IgG 之固定區序列改變，提升對於上述人類FcRn 之結合性之方法(J Biol Chem. 2007 Jan 19;282(3): 1709-17、J Immunol. 2006 Jan 1;176(1):346-56)。

【0352】由於小鼠 FcRn與人類 FcRn間存在種差(Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Dec 5;103(49):18709-14)，因此為了預測固定區之序列經改變後之 IgG 抗體在人類之血漿中滯留性，考量評價對於人類 FcRn之結合，及人類 FcRn基因轉殖小鼠中之血漿中滯留性(Int Immunol. 2006 Dec;18(12):1759-69)。

【0353】對人類 FcRn之結合評價

FcRn 為 FcRn 與 β2-微球蛋白之複合體。依據公開的人類 FcRn 基因序列(J. Exp. Med. 180 (6), 2377-2381 (1994))，製作寡 DNA 引子。以人類 cDNA(Human Placenta Marathon-Ready cDNA, Clontech)為模板，使用製作的引子，以 PCR 法調整編碼為基因全長之 DNA 片段。以得到之 DNA 片段為模板，利用 PCR 法將編碼為包含訊息區域之細胞外區域(Met1-Leu290)的 DNA 片段放大，並插入到動物細胞表現載體(人類 FcRn 胺基酸序列/序列識別號：165)。同樣地，依據公開的人類 β2-微球蛋白基因序列(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (26), 16899-16903 (2002))，製作寡 DNA 引子。以人類 cDNA(Hu-Placenta Marathon-Ready cDNA, CLONTECH)為模板，使用製作的引子，以 PCR 法製作編碼為基因全長之 DNA 片段。以得到之 DNA 片段為模板，利用 PCR 法將包含訊息區域之編碼為 β2-微球蛋白全長(Met1-Met119)之 DNA 片段放大，並插入到動物細胞表現載體(人類 β2-微球蛋白胺基酸序列/序列識別號：166)。

【0354】可溶型人類 FcRn 之表現，將人類胎兒腎癌細胞來源 HEK293H 株(Invitrogen)使用 10%胎牛血清(Invitrogen)，將製備的人類 FcRn 及人類 β2-微球蛋白之質體以脂轉染法導入細胞。將得到之培養上清回收後，使用 IgG Sepharose 6 Fast Flow(Amersham Biosciences)，依照(J Immunol. 2002 Nov 1;169(9):5171-80.)之方法精製。之後，利用 HiTrap Q HP(GE Healthcare)進行精製。

【0355】對於人類 FcRn 之結合評價，使用 Biacore 3000，從結合在固定化在感應晶片之蛋白質 L 或兔抗人類 IgG

Kappa 鏈抗體之抗體，與作為分析物之人類 FcRn 交互作用時之人類 FcRn 結合量，計算親和性(KD)。具體而言，電泳緩衝液(running buffer)使用含 150 mM NaCl 之 50 mM Na-磷酸鹽緩衝液、pH6.0，利用胺偶合法將蛋白質 L 固定化在感應晶片 CM5(BIACORE)。之後，將抗體以含 0.02% Tween20 之電泳緩衝液稀釋、注射並使抗體結合於晶片後，注射人類 FcRn，評價抗體對人類 FcRn 之結合性。

【0356】親和性之計算使用軟體 BIAevaluation。從得到之感應圖，求算人類 FcRn 注射即將結束前對於抗體之 hFcRn 結合量，將此等以穩態親和性法擬合，計算抗體對於人類 FcRn 之親和性。

【0357】使用人類 FcRn 預測評價 huPM1-IgG1、huPM1-M58 在人類之血漿中滯留性

【0358】huPM1-IgG1 及 huPM1-M58 對於人類 FcRn 之結合性之評價，依照 BIAcore 進行。如表 19 所示，huPM1-M58 之結合性較 huPM1-IgG1 優異約 1.4 倍程度。

【0359】【表 19】

	KD(μM)
huPM1-IgG1	1.62
huPM1-M58	1.17

【0360】人類 FcRn 基因轉殖小鼠中，血漿中滯留性之評價

人類 FcRn 基因轉殖小鼠(B6.mFcRn-/-.hFcRn Tg line 276 +/+ 小鼠、Jackson Laboratories)中，藥物動態之評價依下列方式進行。將抗體對於小鼠以 1 mg/kg 之投予量對靜脈內進行單次

投予，並適時採血。將採取的血液立即於 4℃，以 15,000 rpm 離心分離 15 分鐘，得血漿。將分離之血漿保存於設定為-20℃以下之冷凍庫直到實施測定為止。血漿中濃度使用 ELISA 法測定。

【0361】使用人類 FcRn 轉殖預測評價 huPM1-IgG1、huPM1-M58 於人類血漿中滯留性

進行 huPM1-IgG1 及 huPM1-M58 於人類 FcRn 基因轉殖小鼠中之血漿中滯留性評價。其結果，如圖 17 所示，確認 huPM1-M58 相較於 huPM1-IgG1，藥物動態改善。暗示對於人類 FcRn之結合性與人類 FcRn基因轉殖小鼠中之血漿中滯留性為相關。

【0362】[參考例 10]使用 Biacore 測定抗原抗體反應之親和性

使用 Biacore T100(GE Healthcare Bioscience)，進行抗原抗體反應之速度論的解析。將 rec-蛋白質 A(ZYMED)(以下稱為蛋白質 A)固定化在感應晶片上，使此固定化蛋白質 A 捕捉抗體，並使抗原與分析物反應，測定抗體與抗原之相互作用。抗原使用製備成各種濃度之 rhNR10。從測定得到之感應圖，計算動力參數結合速度常數 k_a (1/Ms)，及解離速度常數 k_d (1/s)，依據其值計算 K_D (M)。各參數之計算使用 Biacore T100 Evaluation Software version 1.1(GE Healthcare Bioscience)。

【0363】蛋白質 A 對於感應晶片之固定化

利用胺偶合法將蛋白質 A 固定化在感應晶片 CM5(GE Healthcare Bioscience)之所有流體胞(flow cell)上。電泳緩衝液使用 HBS-EP+ (10 mM HEPES, 0.15 M NaCl, 3 mM EDTA,

0.05% v/v 界面活性劑 P20)，以流速 10 μL/min 進行實驗。將感應晶片上之羧基甲基葡聚糖之羧基以 75 mg/mL EDC (N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽)與 11.5 mg/mL NHS (N-羥基琥珀醯亞胺)之 1:1 混合液 100μL 活化，並對其流通以 10 mM 乙酸緩衝液(pH4.5)製備為 50μg/mL 之蛋白質 A 並使反應。之後，使流通 1 M 乙醇胺鹽酸鹽(pH8.5)100μL，使未反應之活性基不活化。最終，將約 4000-5000 RU 固定化。實驗均在 25℃進行。

【0364】被蛋白質 A 捕捉之抗體與 rhNR10 之抗原抗體反應之親和性測定

電泳緩衝液使用 HBS-EP+。各抗體製備成 0.25μg/mL，或使結合於蛋白質 A 約 100 RU。使用作為分析物之 rhNR10 為 HBS-EP+ ，製備成 0、38.5、77.0、154 nM，或 0、19.25、77.01 nM。測定首先使蛋白質 A 捕捉到抗體溶液中，再於流速 20μL/min，使分析物溶液反應 3 min，之後切換為 HBS-EP+ ，測定 5 min 解離相。解離相之測定結束後，以 10 mM 甘胺酸-HCl (pH1.5) 清洗，將感應晶片再生。從得到之感應圖，使用 Biacore 專用之資料解析軟體，使用 Biacore T100 Evaluation Software Version 1.1 進行速度論的解析。

【產業利用性】

【0365】本案發明人所取得抗 NR10 抗體，對於 NR10 顯示有效的中和活性，例如作為發炎性疾病治療劑有用。

【符號說明】

無。

序列表

<110> 中外製藥股份有限公司

<120> 抗 NR10 抗體及其應用

<130> C1-A0712Y1P

<150> JP 2007-315143
<151> 2007-12-05

<150> JP 2008-247425
<151> 2008-09-26

<160> 287

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 1

Gly Tyr Ile Met Asn
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 2

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

Gly

<210> 3
<211> 12
<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 3

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 121
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 4

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

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 5

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 6

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys
1 5

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 7

Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 8

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro His Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 9

Gly Tyr Ile Met Asn
1 5

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 10

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

Gly

<210> 11
<211> 12
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 11

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 12
<211> 121
<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 12

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

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 13
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 13

Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 14

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys
1 5

<210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 15

Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 16
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 16

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro His Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Phe Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 17
<211> 5

<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 17

Gly Tyr Ile Met Asn
1 5

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 18

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

Asp

<210> 19
<211> 12
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 19

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 20
<211> 121
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 20

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

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

```
Ile Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ala Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 21
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 21

```
Arg Ala Asn Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 22
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 22

```
Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1               5
```

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 23

Gln His His Tyr Gly Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 24
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 24

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

Glu Thr Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Asn Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 25

Asn Tyr Trp Met His
1 5

<210> 26
<211> 17

<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 26

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

Gly

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 27

Asp Gly Tyr Asp Asp Phe Asp His
1 5

<210> 28
<211> 116
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 28

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Val Phe Phe Cys

85 90 95

Thr Thr Gly Tyr Asp Asp Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 29
<211> 12
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 29

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His
1 5 10

<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 30

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 31

Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 32
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 32

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Tyr Phe Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 33
<211> 1406
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 33
atgggatgga gctggatctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60

gtccagctgc aacagtctgg acctgagctg gtgaagcctg gagcttcaat gaagatctcc 120

tgcaaggctt ctggttactc attcactggc tacatcatga actgggtgaa gcagagccat 180

ggaaagaacc ttgagtggat tggacttatt aatccttaca atggtgatac taactacaac 240

cagaagttca agggcaaggc cacattaact gtagacaagt catccagcac agcctacatg 300

gaactcctca gtctgacatc agaggactct gcagtctatt actgtgcaag ggatggttac 360

gacgacggac cctatactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420

gccaaaacga caccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480

tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540

tggaactctg gatccctgtc cagcggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600

ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660

acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720

gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780

cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg 840

gtagacatca gcaaggatga tcccgaggtc agttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900

gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960

agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020

aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080

aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140

agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 1200

aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260

tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320

acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380

tctcctggta aataatgagc ggccgc 1406

<210> 34
<211> 445
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 34

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

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

```
Ile Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
        115                 120                 125

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
    130                 135                 140

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
        195                 200                 205

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
    210                 215                 220

Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
```

260 265 270

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
290 295 300

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305 310 315 320

Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
340 345 350

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
355 360 365

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385 390 395 400

Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
405 410 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
420 425 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 35
<211> 716
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 35
atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt 60

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 120

atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agtttttag catggtatca gcagaaacag 180

ggaaaatctc ctcacctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcaaaagg tgtgccatca 240

aggttcagtg gcagtggatc tggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 300

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat cattatgaga gtcctctgac gttcggtgga 360

ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttaatgagc ggccgc 716

<210> 36
<211> 214
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 36

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro His Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 37
<211> 1406
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 37
atgggatgga gctggatctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60

gtccagctgc aacagtctgg acctgagctg gtgaagcctg gagcttcaat gaagatctcc 120

tgcaaggctt ctggttactc attcactggc tacatcatga actgggtgaa gcagagccat 180

ggaaagaacc ttgagtggat tggacttatt aatccttaca atggtggtac tagctacaac 240

cagaagttca agggcaaggc cacattaact gtagacaagt catccagtac agcctacatg 300

gaactcctca gtctgacatc agaggactct gcagtctatt actgtgcaag ggatggttac 360

gacgacggac cctatactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420

gccaaaacga cacccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480

tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540

tggaactctg gatccctgtc cagcggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600

ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660

acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720

gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780

cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg 840

gtagacatca gcaaggatga tcccgaggtc agttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900

gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960

agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020

aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080

aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140

agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 1200

aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260

tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320

acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380

tctcctggta aataatgagc ggccgc 1406

<210> 38
<211> 445
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 38

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

```
1               5                   10                  15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
        115                 120                 125

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
    130                 135                 140

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
        195                 200                 205

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
    210                 215                 220

Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225                 230                 235                 240
```

```
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
    290                 295                 300

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305                 310                 315                 320

Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
            340                 345                 350

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
        355                 360                 365

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
                405                 410                 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
            420                 425                 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 39
<211> 716
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 39

atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt 60

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 120

atcacatgtc gaacaagtga gaatatttac agtttttag catggtatca gcagaaacag 180

ggaaaatctc ctcacctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcaaaagg tgtgccatca 240

aggttcagtg gcagtggatc tggcacacag tttctctga agatcaacag cctgcagcct 300

gaagattttg ggagttattt ctgtcaacat cattatgaga gtcctctgac gttcggtgga 360

ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttaatgagc ggccgc 716

<210> 40
<211> 214
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 40

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro His Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Phe Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 41
<211> 1406
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 41
atgggatgga gctggatctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60

gtccagctgc aacagtctgg acctgagctg gtgaagcctg gaacttcaat gaagatatcc 120

tgcaaggctt ctggttactc attcactggc tacatcatga actgggtgaa gcagagccat 180

ggaaagaacc ttgagtggat tggacttatt aatccttaca atggtggtgc tgagtacaac 240

cagaagttca aggacaaggc cacattcact gtagacaagt catccagcac agcctacatg 300

gagctcctca gtctgacatc tgaagactct gcagtctatt actgtgcaag ggatggttac 360

gacgacggac cctatactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420

gccaaaacga cacccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480

tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540

tggaactctg gatccctgtc cagcggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600

ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660

acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720

gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780

cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg 840

gtagacatca gcaaggatga tcccgaggtc agttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900

gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960

agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020

aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080

aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140

agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 1200

aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260

tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320

acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380

tctcctggta aataatgagc ggccgc 1406

<210> 42
<211> 445
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 42

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

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ala Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
        115                 120                 125

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
    130                 135                 140

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
        195                 200                 205

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
    210                 215                 220
```

```
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
    290                 295                 300

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305                 310                 315                 320

Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
            340                 345                 350

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
        355                 360                 365

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
                405                 410                 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
            420                 425                 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 43

<211> 716
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 43
atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt 60

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 120

ttcacatgtc gagcaaatga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 180

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagaagg tgtgccatca 240

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 300

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat cattatggaa ctcctccgac gttcggtgga 360

ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttaatgagc ggccgc 716

<210> 44
<211> 214
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 44

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

Glu Thr Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Asn Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 45
<211> 1391
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 45
atggaatgta actggatact tccttttatt ctgtcggtaa tttcaggggt ctactcagag 60

gttcagctcc agcagtctgg gactgtgctg gcaaggcctg gggcttccgt gaagatgtcc 120

tgcaaggctt ctggctacac ctttaccaac tactggatgc actgggtaaa acagaggcct 180

ggacagggtc tagaatggat tggtgctatt tatcctggaa atagtgatac tgactacaac 240

cagaagttca agggcaaggc caaactgact gcagtcacat ccgccagcac tgcctacatg 300

gaactcagca gcctgacaaa tgaggactct gcggtctttt tctgtaccac tggttacgac 360

gacttcgacc actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcagccaa aacgacaccc 420

ccatctgtct atccactggc ccctggatct gctgcccaaa ctaactccat ggtgaccctg 480

ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag ccagtgacag tgacctggaa ctctggatcc 540

ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc 600

agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc 660

cacccggcca gcagcaccaa ggtggacaag aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag 720

ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag 780

gatgtgctca ccattactct gactcctaag gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag 840

gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag 900

acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc actttccgct cagtcagtga acttcccatc 960

atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag ttcaaatgca gggtcaacag tgcagctttc 1020

cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg 1080

tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg 1140

ataacagact tcttccctga agacattact gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg 1200

gagaactaca agaacactca gcccatcatg gacacagatg gctcttactt cgtctacagc 1260

aagctcaatg tgcagaagag caactgggag gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta 1320

catgagggcc tgcacaacca ccatactgag aagagcctct cccactctcc tggtaaataa 1380

tgagcggccg c 1391

<210> 46
<211> 440
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 46

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Val Phe Phe Cys
85 90 95

Thr Thr Gly Tyr Asp Asp Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp
165 170 175

Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro
180 185 190

Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys

```
        195                 200                 205

Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile
    210                 215                 220

Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro
225                 230                 235                 240

Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val
                245                 250                 255

Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val
            260                 265                 270

Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln
        275                 280                 285

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln
    290                 295                 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala
305                 310                 315                 320

Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro
                325                 330                 335

Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala
            340                 345                 350

Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu
        355                 360                 365

Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr
    370                 375                 380

Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr
385                 390                 395                 400

Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe
                405                 410                 415

Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys
            420                 425                 430
```

Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 47
<211> 725
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 47
atggattttc tggtgcagat tttcagcttc ttgctaatca gtgcctcagt tgcaatgtcc 60

agaggagaaa atgtgctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggaaaag 120

gtcaccatga cctgcagggc cagctcaagt gtaagttcca gttacttgca ctggtaccag 180

cagaagtcag gtgcctcccc caaactctgg atttatagca cttccaactt ggcttctgga 240

gtccctgctc gcttcagtgg cagtgggtct gggacctctt actatttcac aatcagcagt 300

gtggaggctg aagatgctgc cacttattac tgccagcaat acagtggtta cccactcacg 360

ttcggagggg ggaccaagct ggaaataaaa cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc 420

ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 480

aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 540

ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 600

accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 660

cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttaatgagcg 720

gccgc 725

<210> 48
<211> 215
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 48

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

```
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Trp
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Tyr Phe Thr Ile Ser Ser Val Glu
65                  70                  75                  80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro
                85                  90                  95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp
    130                 135                 140

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
145                 150                 155                 160

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
            180                 185                 190

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
        195                 200                 205

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210                 215
```

<210> 49
<211> 425
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之序列

<400> 49
ccaccatgga ctggacctgg agggtcttct gcttgctggc tgtagctcca ggtgctcact 60

cccaggtgca gctggtgcag tctggggctg aggtgaagaa gcctggggcc tcagtgaagg 120

tttcctgcaa ggcatctgga tacaccttca ccggctacat catgaactgg gtgcgacagg 180

cccctggaca agggcttgag tggatgggac ttattaatcc ttacaatggt ggtactagct 240

acaaccagaa gttcaagggc agagtcacga ttaccgcgga cgaatccacg agcacagcct 300

acatggagct gagcagcctg agatctgagg acacggccgt gtattactgt gcgagagatg 360

gttacgacga cggaccctat actatggact actggggcca gggcaccctc gtcacagtct 420

cctca 425

<210> 50
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之序列

<400> 50

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 51
<211> 398
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之序列

<400> 51
ccaccatgga catgagggtc cccgctcagc tcctggggct cctgctactc tggctccgag 60

gtgccagatg tgacatccag atgacccagt ctccatcctc cctgtctgca tctgtaggag 120

acagagtcac catcacttgc cgaacaagtg agaatattta cagtttttta gcatggtatc 180

agcagaaacc agggaaagcc cctaagctcc tgatctataa tgcaaaaacc ttagcaaaag 240

gggtcccatc aaggttcagt ggcagtggat ctgggacaga tttcactctc accatcagca 300

gtctgcaacc tgaagatttt gcaacttact actgtcaaca tcattatgag agtcctctga 360

cgttcggcgg agggaccaag gtggagatca aacgtacg 398

<210> 52
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之序列

<400> 52

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 53
<211> 1422
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之序列

<400> 53
gaattccacc atggactgga cctggagggt cttctgcttg ctggctgtag ctccaggtgc 60

tcactcccag gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt 120

gaaggtttcc tgcaaggcat ctggatacac cttcaccggc tacatcatga actgggtgcg 180

acaggcccct ggacaagggc ttgagtggat gggacttatt aatccttaca atggtggtac 240

tagctacaac cagaagttca agggcagagt cacgattacc gcggacgaat ccacgagcac 300

agcctacatg gagctgagca gcctgagatc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgag 360

agatggttac gacgacggac cctatactat ggactactgg ggccagggca ccctcgtcac 420

agtctcctca gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct cctccaagag 480

cacctccgag agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt 540

gacggtgtcg tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct 600

acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg 660

cacccagacc tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac 720

agttgagcgc aaatcttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc 780

gtcagtcttc ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga 840

ggtcacgtgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta 900

cgtggacggc gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag 960

cacgttccgt gtggtcagcg tcctcaccgt cgtgcaccag gactggctga acggcaagga 1020

gtacaagtgc aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa 1080

aaccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat 1140

gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc 1200

cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct 1260

ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca 1320

gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca 1380

gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaatg ataagcggcc gc 1422

<210> 54
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之序列

<400> 54

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
```

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 55
<211> 719
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之序列

<400> 55
ccaccatgga catgagggtc cccgctcagc tcctggggct cctgctactc tggctccgag 60

gtgccagatg tgacatccag atgacccagt ctccatcctc cctgtctgca tctgtaggag 120

acagagtcac catcacttgc cgaacaagtg agaatattta cagtttttta gcatggtatc 180

agcagaaacc agggaaagcc cctaagctcc tgatctataa tgcaaaaacc ttagcaaaag 240

gggtcccatc aaggttcagt ggcagtggat ctgggacaga tttcactctc accatcagca 300

gtctgcaacc tgaagatttt gcaacttact actgtcaaca tcattatgag agtcctctga 360

cgttcggcgg agggaccaag gtggagatca aacgtacggt ggctgcacca tctgtcttca 420

tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg tgcctgctga 480

ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc ctccaatcgg 540

gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac agcctcagca 600

gcaccctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc tgcgaagtca 660

cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacaa agagcttcaa caggggagag tgttgataa 719

<210> 56
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之序列

<400> 56

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 57
<211> 327
<212> DNA
<213> 人類

<400> 57
cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttgataa 327

<210> 58
<211> 107
<212> PRT
<213> 人類

<400> 58

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

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 59
<211> 990
<212> DNA
<213> 人類

<400> 59

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 60
<211> 330
<212> PRT
<213> 人類

<400> 60

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

```
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
```

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 61
<211> 984
<212> DNA
<213> 人類

<400> 61
gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct cctccaagag cacctccgag 60

agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300

aaatcttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 420

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540

gtggtcagcg tcctcaccgt cgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600

aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 960

tccctgtctc cgggtaaatg ataa 984

<210> 62
<211> 326
<212> PRT
<213> 人類

<400> 62

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

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

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

```
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 63
<211> 995
<212> DNA
<213> 人類

<400> 63

gctagcacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300

aaatatggtc ccccatgccc accatgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360

ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420

tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840

gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900

aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960

ctctccctgt ctctgggtta atgataagcg gccgc 995

<210> 64
<211> 326
<212> PRT
<213> 人類

<400> 64

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

```
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
```

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 65
<211> 2208
<212> DNA
<213> 長尾獼猴

<400> 65
atgatgtgga cctgggcact gtggatgttc cctttactct gcaaattcgg cctggcagct 60

ctgccagcta agcctgagaa catttcctgt gtctactact ataggaaaaa tttaacctgc 120

acttggagtc caggaaagga aactagttat acccagtaca cagctaagag aacttacgct 180

tttggaaaaa aacatgataa ttgtacaacc agtagttcta caagtgaaaa tcgtgcttcg 240

tgctcttttt tccttccaag aataacgatc ccagataatt ataccattga ggtggaagct 300

gaaaatggag atggtgtaat taaatctgat atgacatgtt ggagattaga ggacatagcg 360

aaaactgaac cacctgagat tttcagtgtg aaaccagttt tgggcatcaa acgaatgatt 420

cggattgaat ggataaagcc tgagttggca cctgtttcat ctgatttaaa atatgcactt 480

cgattcagga cagtcaatag taccagctgg atggaagtca acttcgctaa gaaccgtaaa 540

gatacaaacc aaacctacaa ccttatgggg ctgcaggctt ttacagagta tgtcgtagct 600

ctgcgatgtg cggtcaagga gtcaaagttc tggagtgact ggagccaaga aaaaatggga 660

atgactgagg aagaagctcc atgtggcctg gaactgtgga gagtcctgaa accaactgag 720

gtggatggaa gaaggccagt gcggttgtta tggaagaagg caagaggagc cccagtccta 780

gagaaaacac ttggctacaa catatggtac tttccagaaa acaacactaa cctcacagag 840

acagtgaaca ccactaacca gcagcttgaa ctgcatctgg gaggcgagag ctattgggtg 900

tctatgattt cttataattc tcttgggaag tctccagtga ccaccctgag gattccagcc 960

attcaggaaa agtcatttcg gtgcattgag gtcatgcagg cctgccttgc tgaggaccag 1020

ctagtggtga agtggcaaag ctctgctcta gacgtgaaca cttggatgat tgaatggttt 1080

ccggacatgg actcagagca ccccactctt tcctgggaat ctgtgtctca ggccacgaac 1140

tggacaatcc agcaagataa attaaaacct ttctggtgct ataacatctc tgtgtatcca 1200

atgttgcacg acaaagttgg cgagccatat tccatccagg cttatgccaa agaaggcatt 1260

ccatcaaaag gtcctgagac caaggtggag aacattggcg tgaagacggt cacgatcaca 1320

tggaaagaga ttcccaagag tgagagaaag ggtatcatct gcaactacac catcttttac 1380

caagctgaag gtggaaaagg attctccaag acagtcaact ccagcatctt gcagtatggc 1440

ctggagtccc tgaaacgaaa gacctcttac actgttcggg tcatggccag caccagtgct 1500

gggggaatca acgggaccag cataaatttc aagacattgt cattcagtgt ttttgagatt 1560

atccttataa cttctctgat tggtggaggc cttcttattc tcattatcct gacggtggca 1620

tatggtctca aaaaacccaa caaattgact cacctgtgtt ggcccagtgt tcccaaccct 1680

gctgaaagta gtatagccac atggcgtgga gatgatttca aggataagct aaacctgaag 1740

gagtctgatg actctgtgaa cacagaagac aggatcttaa aaccatgttc caccccagt 1800

gacaagttgg ttattgacaa gtcggtggtg aactttggga atgttctgca agaaatgttc 1860

acagatgaag ccagaacggg tcaggaaaac aatttaggag gggaaaagaa tgagtatgtg 1920

acccacccct tcagggctga ctgtcccctg gggaaaagtt ttgaggagct cccagtttca 1980

cctgagattc ctcccagaaa atcccaatac ctacgttcga ggatgccaga agggacctgc 2040

ctagaagccg aagagcagct tctcgtttct ggtcaaagtc tagaaagtct agcaccagac 2100

catgtgcggg aggcagcggc cccaaatccg tatttgaaaa attcagtgac aaccagggaa 2160

tttcttgtgt ctcaaaaact tccagagcac accaaaggag aagtctaa 2208

<210> 66
<211> 735
<212> PRT
<213> 長尾獼猴

<400> 66

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Phe Pro Leu Leu Cys Lys Phe
1 5 10 15

Gly Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
20 25 30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
35 40 45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Ala Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Lys Lys
50 55 60

His Asp Asn Cys Thr Thr Ser Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
65 70 75 80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
85 90 95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser Asp Met Thr
100 105 110

Cys Trp Arg Leu Glu Asp Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Glu Ile Phe
115 120 125

Ser Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Arg Ile Glu Trp
130 135 140

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Ala Leu

145 150 155 160

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala
165 170 175

Lys Asn Arg Lys Asp Thr Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Met Gly Leu Gln
180 185 190

Ala Phe Thr Glu Tyr Val Val Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser
195 200 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu
210 215 220

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Thr Glu
225 230 235 240

Val Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
245 250 255

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Phe Pro
260 265 270

Glu Asn Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Val Asn Thr Thr Asn Gln Gln
275 280 285

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Tyr Trp Val Ser Met Ile Ser
290 295 300

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Thr Thr Leu Arg Ile Pro Ala
305 310 315 320

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Arg Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Leu
325 330 335

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val
340 345 350

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Met Asp Ser Glu His Pro
355 360 365

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln
370 375 380

```
Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro
385                 390                 395                 400

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala
                405                 410                 415

Lys Glu Gly Ile Pro Ser Lys Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile
            420                 425                 430

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu
        435                 440                 445

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly
    450                 455                 460

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly
465                 470                 475                 480

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Thr Val Arg Val Met Ala
                485                 490                 495

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Ile Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
            500                 505                 510

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly
        515                 520                 525

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys
    530                 535                 540

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Ser Val Pro Asn Pro
545                 550                 555                 560

Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp Arg Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys
                565                 570                 575

Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile
            580                 585                 590

Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Ser
        595                 600                 605

Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Met Phe Thr Asp Glu Ala
    610                 615                 620
```

Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Glu Tyr Val
625 630 635 640

Thr His Pro Phe Arg Ala Asp Cys Pro Leu Gly Lys Ser Phe Glu Glu
645 650 655

Leu Pro Val Ser Pro Glu Ile Pro Pro Arg Lys Ser Gln Tyr Leu Arg
660 665 670

Ser Arg Met Pro Glu Gly Thr Cys Leu Glu Ala Glu Glu Gln Leu Leu
675 680 685

Val Ser Gly Gln Ser Leu Glu Ser Leu Ala Pro Asp His Val Arg Glu
690 695 700

Ala Ala Ala Pro Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Thr Arg Glu
705 710 715 720

Phe Leu Val Ser Gln Lys Leu Pro Glu His Thr Lys Gly Glu Val
725 730 735

<210> 67
<211> 495
<212> DNA
<213> 長尾獼猴

<400> 67
atggcctctc actcagcagg ccccgcgacg tccgtgctgt ttctgctctg ctgcctggga 60

ggctggctga cctcccacac gttgcccgtc catttcctac aaccaagtga tatacagaaa 120

atagtcgagg aattacagtc cctctcgaag atgcttttga aagatgtgaa ggaagacaag 180

ggggtgctcg tgtcccagaa ttacacgctg ccgtgtctca cccctgacgc ccagccgcca 240

aacatcatcc acagcccagc catccgggca tatctcaaga caatcagaca gttagacaac 300

aaatctgtta ttgatgagat catagagcac ctcgacaaac tcatatttca agatgcacca 360

gaaacaaaca tttctgtgcc aacagacacc catgaatgta aacgcttcat cctgactatt 420

tctcaacagt tttcagagtg catggacctt gcattaaaat cgttgacttc tggagcccag 480

caggccacca cttaa 495

<210> 68
<211> 164
<212> PRT
<213> 長尾獼猴

<400> 68

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

Cys Cys Leu Gly Gly Trp Leu Thr Ser His Thr Leu Pro Val His Phe
20 25 30

Leu Gln Pro Ser Asp Ile Gln Lys Ile Val Glu Glu Leu Gln Ser Leu
35 40 45

Ser Lys Met Leu Leu Lys Asp Val Lys Glu Asp Lys Gly Val Leu Val
50 55 60

Ser Gln Asn Tyr Thr Leu Pro Cys Leu Thr Pro Asp Ala Gln Pro Pro
65 70 75 80

Asn Ile Ile His Ser Pro Ala Ile Arg Ala Tyr Leu Lys Thr Ile Arg
85 90 95

Gln Leu Asp Asn Lys Ser Val Ile Asp Glu Ile Ile Glu His Leu Asp
100 105 110

Lys Leu Ile Phe Gln Asp Ala Pro Glu Thr Asn Ile Ser Val Pro Thr
115 120 125

Asp Thr His Glu Cys Lys Arg Phe Ile Leu Thr Ile Ser Gln Gln Phe
130 135 140

Ser Glu Cys Met Asp Leu Ala Leu Lys Ser Leu Thr Ser Gly Ala Gln
145 150 155 160

Gln Ala Thr Thr

<210> 69
<211> 2934

<212> DNA
<213> 長尾獼猴

<400> 69
atggctctat ttgtagtctt tcagacaaca ttcttcttaa cattgctgtc cttgaggact 60

taccagagtg aagtcttggc tgaacgttta ccattgactc ctgtgtcact taaagtttcc 120

accaattcta tacatcagag tttgcattta caatggactg tccacaacct tccttatcat 180

caggaattga aaatggtatt tcagatccag atcagtagga ttgaaacatc caatgtcgtc 240

tgggtgggga attacagcac cactgtgaag tggaaccagg ttctgcattg gagctgggaa 300

tcggaactcc ctttggaatg tgccacacac tttgtaagaa tcaagagtgt gatagacgat 360

gccagtttcc ctgagccaaa tttctggagc aactggagtt cctgggagga agtcagtgta 420

caagattatc ttggacgggg cactttgttc gttttcccta aagataagct ggtggaagaa 480

ggctccaatg ttaccatttg ttatgtttct aggaacattc aaaataatgt atcctgttat 540

ttggaaggga aacagattca cggagaacaa cttgatccac atgtaactgc attcaacttg 600

aatagtgtgc ctttcattag gaatagaggg acaaatatct attgtgaggc gagtcaagga 660

aatgtcagta aaggcataga aggcatcgtt ctctttgtct caaaagtact tgaggagccc 720

aaggactttt cttgtgaatc ccaggacttc aacactttgc actgtacttg ggatcctggg 780

acggacactg ccttggggtg gtctaaacaa ccttcccaaa gctacacttt atttgaatca 840

ttttctgggg aaaagaaact ttgtacgcac aaaaactggt gtaattggca aataactcaa 900

gactcacaag aaatgtataa cttcacactc atagctgaaa attacttaag gaagagaagt 960

gtcaatatcc tttttaacct gactcatcga gtttatttaa tgaatccttt tagtgtcaac 1020

tttgaaaatg taaatgccac aaatgccatc atgacctgga aggtgcactc catgaggaat 1080

aatttcacat atttgtgtca gattgaactc catggtgaag gaaaaatgat gcaatacgat 1140

gtttctatca acgtgaacgg tgagtacttc ttaagtgaac tggaacctgc cacagaatat 1200

atggcccgag tacgctgtgc tgatgccagc cacttctgga aatggactga atggagtggt 1260

cagaacttca ccacacttga agctgctccg tcagaggccc ctgatgtctg gagaagtgtg 1320

aactcagagc caggaaatca tactgtgacc ttattctgga agccattatc aaaactgcat 1380

gccaatggaa agatcctgtt ctataatgta gttgtagaaa acctagacaa accgtccagg 1440

tcagagctcc gttccattcc ggcaccagcc aacagcacaa aactaatcct cgacaggtgt 1500

tcctaccaaa tctgcgtcac agctaacaac agtgtgggcg cttctcctgc ttctataata 1560

gtcatctctg cggaccctga aaacaaagag gttgaggaag aaagaattgc aggcacagag 1620

ggtggattct ctctgtcttg gaaaccccag cctggagatg ttataggcta tgttgtggac 1680

tggtgtgacc atccccagga tgtgctccag tggaagaatg taggtcccaa taccacaagc 1740

acagtcatta gcacagatgc ttttaggcca ggagttcgat acgacttcag aatctatggg 1800

ttatctacaa aaaggattgc ttgtttatta gagaaaaaaa caggatactc tcaggaactg 1860

gctccttcag acaaccctca cgtgctggta gatatgttga catcccactc cttcactctg 1920

agttggaaag attactctac tgaatctcaa cctggtttta tacaagggta ccatgtctat 1980

ctgaaatcca aggcgaggca gtgccaccca cgatttcaaa aggcagttct ttcagatggt 2040

tcagaatgtt gcaaatacaa aattgacaac ccagaagaaa aggcattgat tgtggacaac 2100

ctaaagccag aatccttcta tgagtttttc gttactccat tcactagtgc tggcgagggc 2160

cccaatgcta cgttcacgaa ggtcacgact ccggatgaac actcctccat gttgattcgt 2220

atcctactgc ccatggtttt ctgcgtcttg ctcatcatga tcgtgtgcta cttgaaaagt 2280

cagtggatca aggagacgtg ttatcctgac atccctgacc cttacaagag cagcatcctg 2340

tcgttaataa aattcaagga gaaccctcac ctaacaataa tgaatgtcag tgactgtatc 2400

ccagatgcta ttgaagttgt cagcaagcca gaagggacaa agatacagct cctaggcact 2460

aggaagtcac tcacagaaac tgagttaact aagcctaact acctttatct ccttccaaca 2520

gaaaagaatc actctggccc tggcccctgc atctgttttg agaactttac ctacaaccag 2580

gcagcttctg acgctggctc ttgtggccat gttccagtac cccccaaagc cccaccaagt 2640

atgctaggac taatgacctc acctgaaaat gtactaaagg cgctagaaaa aaactacatg 2700

aactccctgg gagaagtccc agctggagaa acaagtttga attatgtgtc ccagttggct 2760

tcacccatgt ctggagacaa ggacagtctc ccaacaaacc cagtggagcc accacactgt 2820

tcagagtata aaatgcaaat ggcagtcccc ctgcgtcttg ccctgcctcc cccgaccgag 2880

aatagcagcc tttcctcaat taccctttta gatccaggtg aacactaccg ctaa 2934

<210> 70
<211> 977
<212> PRT
<213> 長尾獼猴

<400> 70

Met Ala Leu Phe Val Val Phe Gln Thr Thr Phe Phe Leu Thr Leu Leu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Thr Tyr Gln Ser Glu Val Leu Ala Glu Arg Leu Pro Leu
20 25 30

Thr Pro Val Ser Leu Lys Val Ser Thr Asn Ser Ile His Gln Ser Leu
35 40 45

His Leu Gln Trp Thr Val His Asn Leu Pro Tyr His Gln Glu Leu Lys
50 55 60

Met Val Phe Gln Ile Gln Ile Ser Arg Ile Glu Thr Ser Asn Val Val
65 70 75 80

Trp Val Gly Asn Tyr Ser Thr Thr Val Lys Trp Asn Gln Val Leu His
85 90 95

Trp Ser Trp Glu Ser Glu Leu Pro Leu Glu Cys Ala Thr His Phe Val
100 105 110

Arg Ile Lys Ser Val Ile Asp Asp Ala Ser Phe Pro Glu Pro Asn Phe
115 120 125

```
Trp Ser Asn Trp Ser Ser Trp Glu Glu Val Ser Val Gln Asp Tyr Leu
    130                 135                 140

Gly Arg Gly Thr Leu Phe Val Phe Pro Lys Asp Lys Leu Val Glu Glu
145                 150                 155                 160

Gly Ser Asn Val Thr Ile Cys Tyr Val Ser Arg Asn Ile Gln Asn Asn
                165                 170                 175

Val Ser Cys Tyr Leu Glu Gly Lys Gln Ile His Gly Glu Gln Leu Asp
            180                 185                 190

Pro His Val Thr Ala Phe Asn Leu Asn Ser Val Pro Phe Ile Arg Asn
        195                 200                 205

Arg Gly Thr Asn Ile Tyr Cys Glu Ala Ser Gln Gly Asn Val Ser Lys
    210                 215                 220

Gly Ile Glu Gly Ile Val Leu Phe Val Ser Lys Val Leu Glu Glu Pro
225                 230                 235                 240

Lys Asp Phe Ser Cys Glu Ser Gln Asp Phe Asn Thr Leu His Cys Thr
                245                 250                 255

Trp Asp Pro Gly Thr Asp Thr Ala Leu Gly Trp Ser Lys Gln Pro Ser
            260                 265                 270

Gln Ser Tyr Thr Leu Phe Glu Ser Phe Ser Gly Glu Lys Lys Leu Cys
        275                 280                 285

Thr His Lys Asn Trp Cys Asn Trp Gln Ile Thr Gln Asp Ser Gln Glu
    290                 295                 300

Met Tyr Asn Phe Thr Leu Ile Ala Glu Asn Tyr Leu Arg Lys Arg Ser
305                 310                 315                 320

Val Asn Ile Leu Phe Asn Leu Thr His Arg Val Tyr Leu Met Asn Pro
                325                 330                 335

Phe Ser Val Asn Phe Glu Asn Val Asn Ala Thr Asn Ala Ile Met Thr
            340                 345                 350

Trp Lys Val His Ser Met Arg Asn Asn Phe Thr Tyr Leu Cys Gln Ile
```

355 360 365

Glu Leu His Gly Glu Gly Lys Met Met Gln Tyr Asp Val Ser Ile Asn
370 375 380

Val Asn Gly Glu Tyr Phe Leu Ser Glu Leu Glu Pro Ala Thr Glu Tyr
385 390 395 400

Met Ala Arg Val Arg Cys Ala Asp Ala Ser His Phe Trp Lys Trp Thr
405 410 415

Glu Trp Ser Gly Gln Asn Phe Thr Thr Leu Glu Ala Ala Pro Ser Glu
420 425 430

Ala Pro Asp Val Trp Arg Ser Val Asn Ser Glu Pro Gly Asn His Thr
435 440 445

Val Thr Leu Phe Trp Lys Pro Leu Ser Lys Leu His Ala Asn Gly Lys
450 455 460

Ile Leu Phe Tyr Asn Val Val Val Glu Asn Leu Asp Lys Pro Ser Arg
465 470 475 480

Ser Glu Leu Arg Ser Ile Pro Ala Pro Ala Asn Ser Thr Lys Leu Ile
485 490 495

Leu Asp Arg Cys Ser Tyr Gln Ile Cys Val Thr Ala Asn Asn Ser Val
500 505 510

Gly Ala Ser Pro Ala Ser Ile Ile Val Ile Ser Ala Asp Pro Glu Asn
515 520 525

Lys Glu Val Glu Glu Glu Arg Ile Ala Gly Thr Glu Gly Gly Phe Ser
530 535 540

Leu Ser Trp Lys Pro Gln Pro Gly Asp Val Ile Gly Tyr Val Val Asp
545 550 555 560

Trp Cys Asp His Pro Gln Asp Val Leu Gln Trp Lys Asn Val Gly Pro
565 570 575

Asn Thr Thr Ser Thr Val Ile Ser Thr Asp Ala Phe Arg Pro Gly Val
580 585 590

```
Arg Tyr Asp Phe Arg Ile Tyr Gly Leu Ser Thr Lys Arg Ile Ala Cys
        595                 600                 605

Leu Leu Glu Lys Lys Thr Gly Tyr Ser Gln Glu Leu Ala Pro Ser Asp
    610                 615                 620

Asn Pro His Val Leu Val Asp Met Leu Thr Ser His Ser Phe Thr Leu
625                 630                 635                 640

Ser Trp Lys Asp Tyr Ser Thr Glu Ser Gln Pro Gly Phe Ile Gln Gly
                645                 650                 655

Tyr His Val Tyr Leu Lys Ser Lys Ala Arg Gln Cys His Pro Arg Phe
            660                 665                 670

Gln Lys Ala Val Leu Ser Asp Gly Ser Glu Cys Cys Lys Tyr Lys Ile
        675                 680                 685

Asp Asn Pro Glu Glu Lys Ala Leu Ile Val Asp Asn Leu Lys Pro Glu
    690                 695                 700

Ser Phe Tyr Glu Phe Phe Val Thr Pro Phe Thr Ser Ala Gly Glu Gly
705                 710                 715                 720

Pro Asn Ala Thr Phe Thr Lys Val Thr Thr Pro Asp Glu His Ser Ser
                725                 730                 735

Met Leu Ile Arg Ile Leu Leu Pro Met Val Phe Cys Val Leu Leu Ile
            740                 745                 750

Met Ile Val Cys Tyr Leu Lys Ser Gln Trp Ile Lys Glu Thr Cys Tyr
        755                 760                 765

Pro Asp Ile Pro Asp Pro Tyr Lys Ser Ser Ile Leu Ser Leu Ile Lys
    770                 775                 780

Phe Lys Glu Asn Pro His Leu Thr Ile Met Asn Val Ser Asp Cys Ile
785                 790                 795                 800

Pro Asp Ala Ile Glu Val Val Ser Lys Pro Glu Gly Thr Lys Ile Gln
                805                 810                 815

Leu Leu Gly Thr Arg Lys Ser Leu Thr Glu Thr Glu Leu Thr Lys Pro
            820                 825                 830
```

Asn Tyr Leu Tyr Leu Leu Pro Thr Glu Lys Asn His Ser Gly Pro Gly
835 840 845

Pro Cys Ile Cys Phe Glu Asn Phe Thr Tyr Asn Gln Ala Ala Ser Asp
850 855 860

Ala Gly Ser Cys Gly His Val Pro Val Pro Pro Lys Ala Pro Pro Ser
865 870 875 880

Met Leu Gly Leu Met Thr Ser Pro Glu Asn Val Leu Lys Ala Leu Glu
885 890 895

Lys Asn Tyr Met Asn Ser Leu Gly Glu Val Pro Ala Gly Glu Thr Ser
900 905 910

Leu Asn Tyr Val Ser Gln Leu Ala Ser Pro Met Ser Gly Asp Lys Asp
915 920 925

Ser Leu Pro Thr Asn Pro Val Glu Pro Pro His Cys Ser Glu Tyr Lys
930 935 940

Met Gln Met Ala Val Pro Leu Arg Leu Ala Leu Pro Pro Pro Thr Glu
945 950 955 960

Asn Ser Ser Leu Ser Ser Ile Thr Leu Leu Asp Pro Gly Glu His Tyr
965 970 975

Arg

<210> 71
<211> 1665
<212> DNA
<213> 長尾獼猴

<400> 71
atgatgtgga cctgggcact gtggatgttc cctttactct gcaaattcgg cctggcagct 60

ctgccagcta agcctgagaa catttcctgt gtctactact ataggaaaaa tttaacctgc 120

acttggagtc caggaaagga aactagttat acccagtaca cagctaagag aacttacgct 180

tttggaaaaa aacatgataa ttgtacaacc agtagttcta caagtgaaaa tcgtgcttcg 240

tgctcttttt tccttccaag aataacgatc ccagataatt ataccattga ggtggaagct 300

gaaaatggag atggtgtaat taaatctgat atgacatgtt ggagattaga ggacatagcg 360

aaaactgaac cacctgagat tttcagtgtg aaaccagttt tgggcatcaa acgaatgatt 420

cggattgaat ggataaagcc tgagttggca cctgtttcat ctgatttaaa atatgcactt 480

cgattcagga cagtcaatag taccagctgg atggaagtca acttcgctaa gaaccgtaaa 540

gatacaaacc aaacctacaa ccttatgggg ctgcaggctt ttacagagta tgtcgtagct 600

ctgcgatgtg cggtcaagga gtcaaagttc tggagtgact ggagccaaga aaaaatggga 660

atgactgagg aagaagctcc atgtggcctg gaactgtgga gagtcctgaa accaactgag 720

gtggatggaa gaaggccagt gcggttgtta tggaagaagg caagaggagc cccagtccta 780

gagaaaacac ttggctacaa catatggtac tttccagaaa acaacactaa cctcacagag 840

acagtgaaca ccactaacca gcagcttgaa ctgcatctgg gaggcgagag ctattgggtg 900

tctatgattt cttataattc tcttgggaag tctccagtga ccaccctgag gattccagcc 960

attcaggaaa agtcatttcg gtgcattgag gtcatgcagg cctgccttgc tgaggaccag 1020

ctagtggtga agtggcaaag ctctgctcta gacgtgaaca cttggatgat tgaatggttt 1080

ccggacatgg actcagagca ccccactctt tcctgggaat ctgtgtctca ggccacgaac 1140

tggacaatcc agcaagataa attaaaacct ttctggtgct ataacatctc tgtgtatcca 1200

atgttgcacg acaaagttgg cgagccatat tccatccagg cttatgccaa agaaggcatt 1260

ccatcaaaag gtcctgagac caaggtggag aacattggcg tgaagacggt cacgatcaca 1320

tggaaagaga ttcccaagag tgagagaaag ggtatcatct gcaactacac catcttttac 1380

caagctgaag gtggaaaagg attctccaag acagtcaact ccagcatctt gcagtatggc 1440

ctggagtccc tgaaacgaaa gacctcttac actgttcggg tcatggccag caccagtgct 1500

gggggaatca acgggaccag cataaatttc aagacattgt cattcagtgt ttttgagatt 1560

atccttataa cttctctgat tggtggaggc cttcttattc tcattatcct gacggtggca 1620

tatggtctca aaaaacccaa caaattgact cacctgtgtt aatga 1665

<210> 72
<211> 553
<212> PRT
<213> 長尾獼猴

<400> 72

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Phe Pro Leu Leu Cys Lys Phe
1 5 10 15

Gly Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
20 25 30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
35 40 45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Ala Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Lys Lys
50 55 60

His Asp Asn Cys Thr Thr Ser Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
65 70 75 80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
85 90 95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser Asp Met Thr
100 105 110

Cys Trp Arg Leu Glu Asp Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Glu Ile Phe
115 120 125

Ser Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Arg Ile Glu Trp
130 135 140

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Ala Leu
145 150 155 160

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala
165 170 175

```
Lys Asn Arg Lys Asp Thr Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Met Gly Leu Gln
            180                 185                 190

Ala Phe Thr Glu Tyr Val Val Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser
        195                 200                 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu
    210                 215                 220

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Thr Glu
225                 230                 235                 240

Val Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
                245                 250                 255

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Phe Pro
            260                 265                 270

Glu Asn Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Val Asn Thr Thr Asn Gln Gln
        275                 280                 285

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Tyr Trp Val Ser Met Ile Ser
    290                 295                 300

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Thr Thr Leu Arg Ile Pro Ala
305                 310                 315                 320

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Arg Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Leu
                325                 330                 335

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val
            340                 345                 350

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Met Asp Ser Glu His Pro
        355                 360                 365

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln
    370                 375                 380

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro
385                 390                 395                 400

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala
```

405 410 415

Lys Glu Gly Ile Pro Ser Lys Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile
420 425 430

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu
435 440 445

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly
450 455 460

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly
465 470 475 480

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Thr Val Arg Val Met Ala
485 490 495

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Ile Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
500 505 510

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly
515 520 525

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys
530 535 540

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys
545 550

<210> 73
<211> 1665
<212> DNA
<213> 人類

<400> 73
atgatgtgga cctgggcact gtggatgctc ccctcactct gcaaattcag cctggcagct 60

ctgccagcta agcctgagaa catttcctgt gtctactact ataggaaaaa tttaacctgc 120

acttggagtc caggaaagga aaccagttat acccagtaca cagttaagag aacttacgct 180

tttggagaaa aacatgataa ttgtacaacc aatagttcta caagtgaaaa tcgtgcttcg 240

tgctcttttt tccttccaag aataacgatc ccagataatt ataccattga ggtggaagct 300

gaaaatggag atggtgtaat taaatctcat atgacatact ggagattaga gaacatagcg 360

aaaactgaac cacctaagat tttccgtgtg aaaccagttt tgggcatcaa acgaatgatt 420

caaattgaat ggataaagcc tgagttggcg cctgtttcat ctgatttaaa atacacactt 480

cgattcagga cagtcaacag taccagctgg atggaagtca acttcgctaa gaaccgtaag 540

gataaaaacc aaacgtacaa cctcacgggg ctgcagcctt ttacagaata tgtcatagct 600

ctgcgatgtg cggtcaagga gtcaaagttc tggagtgact ggagccaaga aaaaatggga 660

atgactgagg aagaagctcc atgtggcctg gaactgtgga gagtcctgaa accagctgag 720

gcggatggaa gaaggccagt gcggttgtta tggaagaagg caagaggagc cccagtccta 780

gagaaaacac ttggctacaa catatggtac tatccagaaa gcaacactaa cctcacagaa 840

acaatgaaca ctactaacca gcagcttgaa ctgcatctgg gaggcgagag cttttgggtg 900

tctatgattt cttataattc tcttgggaag tctccagtgg ccaccctgag gattccagct 960

attcaagaaa aatcgtttca gtgcattgag gtcatgcagg cctgcgttgc tgaggaccag 1020

ctagtggtga agtggcaaag ctctgctcta gacgtgaaca cttggatgat tgaatggttt 1080

ccggatgtgg actcagagcc caccaccctt tcctgggaat ctgtgtctca ggccacgaac 1140

tggacgatcc agcaagataa attaaaacct ttctggtgct ataacatctc tgtgtatcca 1200

atgttgcatg acaaagttgg cgagccatat tccatccagg cttatgccaa agaaggcgtt 1260

ccatcagaag gtcctgagac caaggtggag aacattggcg tgaagacggt cacgatcaca 1320

tggaaagaga ttcccaagag tgagagaaag ggtatcatct gcaactacac catcttttac 1380

caagctgaag gtggaaaagg attctccaag acagtcaatt ccagcatctt gcagtacggc 1440

ctggagtccc tgaaacgaaa gacctcttac attgttcagg tcatggccag caccagtgct 1500

gggggaacca acgggaccag cataaatttc aagacattgt cattcagtgt ctttgagatt 1560

atcctcataa cttctctgat tggtggaggc cttcttattc tcattatcct gacagtggca 1620

tatggtctca aaaaacccaa caaattgact catctgtgtt aatga 1665

<210> 74
<211> 553
<212> PRT
<213> 人類

<400> 74

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
1 5 10 15

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
20 25 30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
35 40 45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
50 55 60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
65 70 75 80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
85 90 95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
100 105 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe
115 120 125

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp
130 135 140

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu
145 150 155 160

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala
165 170 175

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln

```
            180                 185                 190

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser
        195                 200                 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu
    210                 215                 220

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu
225                 230                 235                 240

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
                245                 250                 255

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro
            260                 265                 270

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln
        275                 280                 285

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser
    290                 295                 300

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala
305                 310                 315                 320

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val
                325                 330                 335

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val
            340                 345                 350

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr
        355                 360                 365

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln
    370                 375                 380

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro
385                 390                 395                 400

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala
                405                 410                 415
```

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile
420 425 430

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu
435 440 445

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly
450 455 460

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly
465 470 475 480

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala
485 490 495

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
500 505 510

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly
515 520 525

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys
530 535 540

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys
545 550

<210> 75
<211> 2199
<212> DNA
<213> 人類

<400> 75
atgatgtgga cctgggcact gtggatgctc ccctcactct gcaaattcag cctggcagct 60

ctgccagcta agcctgagaa catttcctgt gtctactact ataggaaaaa tttaacctgc 120

acttggagtc caggaaagga aaccagttat acccagtaca cagttaagag aacttacgct 180

tttggagaaa aacatgataa ttgtacaacc aatagttcta caagtgaaaa tcgtgcttcg 240

tgctcttttt tccttccaag aataacgatc ccagataatt ataccattga ggtggaagct 300

gaaaatggag atggtgtaat taaatctcat atgacatact ggagattaga gaacatagcg 360

aaaactgaac cacctaagat tttccgtgtg aaaccagttt tgggcatcaa acgaatgatt 420

caaattgaat ggataaagcc tgagttggcg cctgtttcat ctgatttaaa atacacactt 480

cgattcagga cagtcaacag taccagctgg atggaagtca acttcgctaa gaaccgtaag 540

gataaaaacc aaacgtacaa cctcacgggg ctgcagcctt ttacagaata tgtcatagct 600

ctgcgatgtg cggtcaagga gtcaaagttc tggagtgact ggagccaaga aaaaatggga 660

atgactgagg aagaagctcc atgtggcctg gaactgtgga gagtcctgaa accagctgag 720

gcggatggaa gaaggccagt gcggttgtta tggaagaagg caagaggagc cccagtccta 780

gagaaaacac ttggctacaa catatggtac tatccagaaa gcaacactaa cctcacagaa 840

acaatgaaca ctactaacca gcagcttgaa ctgcatctgg gaggcgagag cttttgggtg 900

tctatgattt cttataattc tcttgggaag tctccagtgg ccaccctgag gattccagct 960

attcaagaaa aatcgtttca gtgcattgag gtcatgcagg cctgcgttgc tgaggaccag 1020

ctagtggtga agtggcaaag ctctgctcta gacgtgaaca cttggatgat tgaatggttt 1080

ccggatgtgg actcagagcc caccacccct tcctgggaat ctgtgtctca ggccacgaac 1140

tggacgatcc agcaagataa attaaaacct ttctggtgct ataacatctc tgtgtatcca 1200

atgttgcatg acaaagttgg cgagccatat tccatccagg cttatgccaa agaaggcgtt 1260

ccatcagaag gtcctgagac caaggtggag aacattggcg tgaagacggt cacgatcaca 1320

tggaaagaga ttcccaagag tgagagaaag ggtatcatct gcaactacac catcttttac 1380

caagctgaag gtggaaaagg attctccaag acagtcaatt ccagcatctt gcagtacggc 1440

ctggagtccc tgaaacgaaa gacctcttac attgttcagg tcatggccag caccagtgct 1500

gggggaacca acgggaccag cataaatttc aagacattgt cattcagtgt ctttgagatt 1560

atcctcataa cttctctgat tggtggaggc cttcttattc tcattatcct gacagtggca 1620

tatggtctca aaaaacccaa caaattgact catctgtgtt ggcccaccgt tcccaaccct 1680

gctgaaagta gtatagccac atggcatgga gatgatttca aggataagct aaacctgaag 1740

gagtctgatg actctgtgaa cacagaagac aggatcttaa aaccatgttc cacccccagt 1800

gacaagttgg tgattgacaa gttggtggtg aactttggga atgttctgca agaaattttc 1860

acagatgaag ccagaacggg tcaggaaaac aatttaggag gggaaaagaa tgggtatgtg 1920

acctgcccct tcaggcctga ttgtcccctg gggaaaagtt ttgaggagct cccagtttca 1980

cctgagattc cgcccagaaa atcccaatac ctacgttcga ggatgccaga ggggacccgc 2040

ccagaagcca aagagcagct tctcttttct ggtcaaagtt tagtaccaga tcatctgtgt 2100

gaggaaggag ccccaaatcc atatttgaaa aattcagtga cagccaggga atttcttgtg 2160

tctgaaaaac ttccagagca caccaaggga gaagtctaa 2199

<210> 76
<211> 732
<212> PRT
<213> 人類

<400> 76

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
1 5 10 15

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
20 25 30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
35 40 45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
50 55 60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
65 70 75 80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
85 90 95

```
Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
            100                 105                 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe
        115                 120                 125

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp
    130                 135                 140

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu
145                 150                 155                 160

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala
                165                 170                 175

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln
            180                 185                 190

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser
        195                 200                 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu
    210                 215                 220

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu
225                 230                 235                 240

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
                245                 250                 255

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro
            260                 265                 270

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln
        275                 280                 285

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser
    290                 295                 300

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala
305                 310                 315                 320

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val
                325                 330                 335
```

```
Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val
            340                 345                 350

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr
        355                 360                 365

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln
    370                 375                 380

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro
385                 390                 395                 400

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala
                405                 410                 415

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile
            420                 425                 430

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu
        435                 440                 445

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly
    450                 455                 460

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly
465                 470                 475                 480

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala
                485                 490                 495

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
            500                 505                 510

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly
        515                 520                 525

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys
    530                 535                 540

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro Asn Pro
545                 550                 555                 560

Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys
```

565 570 575

Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile
580 585 590

Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Leu
595 600 605

Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp Glu Ala
610 615 620

Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly Tyr Val
625 630 635 640

Thr Cys Pro Phe Arg Pro Asp Cys Pro Leu Gly Lys Ser Phe Glu Glu
645 650 655

Leu Pro Val Ser Pro Glu Ile Pro Pro Arg Lys Ser Gln Tyr Leu Arg
660 665 670

Ser Arg Met Pro Glu Gly Thr Arg Pro Glu Ala Lys Glu Gln Leu Leu
675 680 685

Phe Ser Gly Gln Ser Leu Val Pro Asp His Leu Cys Glu Glu Gly Ala
690 695 700

Pro Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Ala Arg Glu Phe Leu Val
705 710 715 720

Ser Glu Lys Leu Pro Glu His Thr Lys Gly Glu Val
725 730

<210> 77
<211> 1542
<212> DNA
<213> 人類

<400> 77
atgatgtgga cctgggcact gtggatgctc ccttcactct gcaaattcag cctggcagct 60

ctgccagcta agcctgagaa catttcctgt gtctactact ataggaaaaa tttaacctgc 120

acttggagtc caggaaagga aaccagttat acccagtaca cagttaagag aacttacgct 180

tttggagaaa aacatgataa ttgtacaacc aatagttcta caagtgaaaa tcgtgcttcg 240

tgctcttttt tccttccaag aataacgatc ccagataatt ataccattga ggtggaagct 300

gaaaatggag atggtgtaat taaatctcat atgacatact ggagattaga gaacatagcg 360

aaaactgaac cacctaagat tttccgtgtg aaaccagttt tgggcatcaa acgaatgatt 420

caaattgaat ggataaagcc tgagttggcg cctgtttcat ctgatttaaa atacacactt 480

cgattcagga cagtcaacag taccagctgg atggaagtca acttcgctaa gaaccgtaag 540

gataaaaacc aaacgtacaa cctcacgggg ctgcagcctt ttacagaata tgtcatagct 600

ctgcgatgtg cggtcaagga gtcaaagttc tggagtgact ggagccaaga aaaaatggga 660

atgactgagg aagaagctcc atgtggcctg gaactgtgga gagtcctgaa accagctgag 720

gcggatggaa gaaggccagt gcggttgtta tggaagaagg caagaggagc cccagtccta 780

gagaaaacac ttggctacaa catatggtac tatccagaaa gcaacactaa cctcacagaa 840

acaatgaaca ctactaacca gcagcttgaa ctgcatctgg gaggcgagag cttttgggtg 900

tctatgattt cttataattc tcttgggaag tctccagtgg ccaccctgag gattccagct 960

attcaagaaa aatcgtttca gtgcattgag gtcatgcagg cctgcgttgc tgaggaccag 1020

ctagtggtga agtggcaaag ctctgctcta gacgtgaaca cttggatgat tgaatggttt 1080

ccggatgtgg actcagagcc caccaccctt tcctgggaat ctgtgtctca ggccacgaac 1140

tggacgatcc agcaagataa attaaaacct ttctggtgct ataacatctc tgtgtatcca 1200

atgttgcatg acaaagttgg cgagccatat tccatccagg cttatgccaa agaaggcgtt 1260

ccatcagaag gtcctgagac caaggtggag aacattggcg tgaagacggt cacgatcaca 1320

tggaaagaga ttcccaagag tgagagaaag ggtatcatct gcaactacac catcttttac 1380

caagctgaag gtggaaaagg attctccaag acagtcaatt ccagcatctt gcagtacggc 1440

ctggagtccc tgaaacgaaa gacctcttac attgttcagg tcatggccag caccagtgct 1500

ggggaacca acgggaccag cataaatttc aagacattgt ca 1542

<210> 78
<211> 514
<212> PRT
<213> 人類

<400> 78

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
1 5 10 15

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
20 25 30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
35 40 45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
50 55 60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
65 70 75 80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
85 90 95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
100 105 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe
115 120 125

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp
130 135 140

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu
145 150 155 160

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala
165 170 175

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln
180 185 190

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser
195 200 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu
210 215 220

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu
225 230 235 240

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
245 250 255

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro
260 265 270

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln
275 280 285

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser
290 295 300

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala
305 310 315 320

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val
325 330 335

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val
340 345 350

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr
355 360 365

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln
370 375 380

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro
385 390 395 400

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala
405 410 415

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile

420 425 430

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu
435 440 445

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly
450 455 460

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly
465 470 475 480

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala
485 490 495

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
500 505 510

Leu Ser

<210> 79
<211> 662
<212> PRT
<213> 人類

<400> 79

Met Lys Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn Leu Gly Met Met Trp
1 5 10 15

Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe Ser Leu Ala
20 25 30

Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr Tyr Tyr Arg
35 40 45

Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr Ser Tyr Thr
50 55 60

Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys His Asp Asn
65 70 75 80

Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser Cys Ser Phe
85 90 95

```
Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile Glu Val Glu
            100                 105                 110

Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr Tyr Trp Arg
        115                 120                 125

Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe Arg Val Lys
    130                 135                 140

Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp Ile Lys Pro
145                 150                 155                 160

Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu Arg Phe Arg
                165                 170                 175

Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala Lys Asn Arg
            180                 185                 190

Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln Pro Phe Thr
        195                 200                 205

Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser Lys Phe Trp
    210                 215                 220

Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu Glu Ala Pro
225                 230                 235                 240

Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu Ala Asp Gly
                245                 250                 255

Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly Ala Pro Val
            260                 265                 270

Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro Glu Ser Asn
        275                 280                 285

Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln Leu Glu Leu
    290                 295                 300

His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser Tyr Asn Ser
305                 310                 315                 320

Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala Ile Gln Glu
```

325 330 335

Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val Ala Glu Asp
340 345 350

Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val Asn Thr Trp
355 360 365

Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr Thr Leu Ser
370 375 380

Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln Gln Asp Lys
385 390 395 400

Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro Met Leu His
405 410 415

Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Gly
420 425 430

Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile Gly Val Lys
435 440 445

Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu Arg Lys Gly
450 455 460

Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly Gly Lys Gly
465 470 475 480

Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly Leu Glu Ser
485 490 495

Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala Ser Thr Ser
500 505 510

Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr Leu Ser Phe
515 520 525

Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly Gly Gly Leu
530 535 540

Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys Lys Pro Asn
545 550 555 560

Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro Asn Pro Ala Glu Ser
565 570 575

Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys Leu Asn Leu
580 585 590

Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile Leu Lys Pro
595 600 605

Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Leu Val Val Asn
610 615 620

Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp Glu Ala Arg Thr Gly
625 630 635 640

Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly Thr Arg Ile Leu Ser
645 650 655

Ser Cys Pro Thr Ser Ile
660

<210> 80
<211> 732
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> SIGNAL
<222> (1)..(20)

<220>
<221> TRANSMEM
<222> (520)..(543)

<400> 80

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
1 5 10 15

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
20 25 30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
35 40 45

```
Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
    50                  55                  60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
65                  70                  75                  80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
                85                  90                  95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
            100                 105                 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe
        115                 120                 125

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp
    130                 135                 140

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu
145                 150                 155                 160

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala
                165                 170                 175

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln
            180                 185                 190

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser
        195                 200                 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu
    210                 215                 220

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu
225                 230                 235                 240

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
                245                 250                 255

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro
            260                 265                 270

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln
```

```
        275                 280                 285

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser
    290                 295                 300

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala
305                 310                 315                 320

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val
                325                 330                 335

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val
            340                 345                 350

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr
        355                 360                 365

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln
    370                 375                 380

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro
385                 390                 395                 400

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala
                405                 410                 415

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile
            420                 425                 430

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu
        435                 440                 445

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly
    450                 455                 460

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly
465                 470                 475                 480

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala
                485                 490                 495

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
            500                 505                 510
```

```
Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly
        515                 520                 525

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys
    530                 535                 540

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro Asn Pro
545                 550                 555                 560

Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys
                565                 570                 575

Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile
            580                 585                 590

Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Leu
        595                 600                 605

Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp Glu Ala
    610                 615                 620

Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly Tyr Val
625                 630                 635                 640

Thr Cys Pro Phe Arg Pro Asp Cys Pro Leu Gly Lys Ser Phe Glu Glu
                645                 650                 655

Leu Pro Val Ser Pro Glu Ile Pro Pro Arg Lys Ser Gln Tyr Leu Arg
            660                 665                 670

Ser Arg Met Pro Glu Gly Thr Arg Pro Glu Ala Lys Glu Gln Leu Leu
        675                 680                 685

Phe Ser Gly Gln Ser Leu Val Pro Asp His Leu Cys Glu Glu Gly Ala
    690                 695                 700

Pro Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Ala Arg Glu Phe Leu Val
705                 710                 715                 720

Ser Glu Lys Leu Pro Glu His Thr Lys Gly Glu Val
                725                 730
```

<210> 81
<211> 716

<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 81

Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser
1 5 10 15

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr
20 25 30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn
35 40 45

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn
50 55 60

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys
65 70 75 80

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly
85 90 95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile
100 105 110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile Leu Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn
115 120 125

Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys Pro Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe
130 135 140

Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp
145 150 155 160

Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys Lys Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly
165 170 175

Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val Leu Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn
180 185 190

Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp Ser Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr
195 200 205

```
Met Glu Glu Val Pro His Val Leu Asp Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro
    210                 215                 220

Ala Asp Met Asn Gly Asp Arg Lys Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr
                245                 250                 255

Phe Ala Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr
            260                 265                 270

Gln Gln Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser Gln Ala His Ser Val Ser Val
        275                 280                 285

Thr Ser Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser Gln Glu Ala Ile Leu Arg Ile
    290                 295                 300

Pro Asp Val His Glu Lys Thr Phe Gln Tyr Ile Lys Ser Met Lys Ala
305                 310                 315                 320

Tyr Ile Ala Glu Pro Leu Leu Val Val Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro
                325                 330                 335

Ala Val Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser
            340                 345                 350

Lys Phe Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Val Thr Asn Trp
        355                 360                 365

Thr Ile Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser
    370                 375                 380

Val Tyr Pro Val Leu Gly His Arg Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln
385                 390                 395                 400

Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val
                405                 410                 415

Glu Asn Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro
            420                 425                 430

Lys Ser Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln
        435                 440                 445
```

```
Ala Glu Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys Thr Val Asn Ser His Ala Leu
    450                 455                 460

Gln Cys Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp
465                 470                 475                 480

Val Met Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn
                485                 490                 495

Phe Lys Thr Leu Ser Ile Ser Val Phe Glu Ile Val Leu Leu Thr Ser
            500                 505                 510

Leu Val Gly Gly Gly Leu Leu Leu Leu Ser Ile Lys Thr Val Thr Phe
        515                 520                 525

Gly Leu Arg Lys Pro Asn Arg Leu Thr Pro Leu Cys Cys Pro Asp Val
    530                 535                 540

Pro Asn Pro Ala Glu Ser Ser Leu Ala Thr Trp Leu Gly Asp Gly Phe
545                 550                 555                 560

Lys Lys Ser Asn Met Lys Glu Thr Gly Asn Ser Gly Asp Thr Glu Asp
                565                 570                 575

Val Val Leu Lys Pro Cys Pro Val Pro Ala Asp Leu Ile Asp Lys Leu
            580                 585                 590

Val Val Asn Phe Glu Asn Phe Leu Glu Val Val Leu Thr Glu Glu Ala
        595                 600                 605

Gly Lys Gly Gln Ala Ser Ile Leu Gly Gly Glu Ala Asn Glu Tyr Val
    610                 615                 620

Thr Ser Pro Ser Arg Pro Asp Gly Pro Pro Gly Lys Ser Phe Lys Glu
625                 630                 635                 640

Pro Ser Val Leu Thr Glu Val Ala Ser Glu Asp Ser His Ser Thr Cys
                645                 650                 655

Ser Arg Met Ala Asp Glu Ala Tyr Ser Glu Leu Ala Arg Gln Pro Ser
            660                 665                 670

Ser Ser Cys Gln Ser Pro Gly Leu Ser Pro Pro Arg Glu Asp Gln Ala
```

675 680 685

Gln Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Thr Arg Glu Phe Leu Val
690 695 700

His Glu Asn Ile Pro Glu His Ser Lys Gly Glu Val
705 710 715

<210> 82
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 82

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 83
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 83

Ser Gly Gly Gly
1

<210> 84
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 84

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 85
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 85

Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 86
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 86

Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 87
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 87

Ser Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 88
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 88

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 89
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 89

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 90
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> an 人工序列 ly synthesized primer sequence

<400> 90
taatagcggc cgctcattat ttaccaggag agtgggagag 40

<210> 91
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> an 人工序列 ly synthesized primer sequence

<400> 91

taatagcggc cgctcattaa cactcattcc tgttgaagct 40

<210> 92
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> an 人工序列 ly synthesized primer sequence

<400> 92
gacgaattcc accatgggat ggagctggat ctt 33

<210> 93
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> an 人工序列 ly synthesized primer sequence

<400> 93
gacgaattcc accatgagtg tgcccactca ggt 33

<210> 94
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> an 人工序列 ly synthesized primer sequence

<400> 94
gacgaattcc accatggaat gtaactggat act 33

<210> 95
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> an 人工序列 ly synthesized primer sequence

<400> 95

gacgaattcc accatggatt ttctggtgca gat 33

<210> 96
<211> 30
<212> PRT
<213> 人類

<400> 96

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 97
<211> 14
<212> PRT
<213> 人類

<400> 97

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 98
<211> 32
<212> PRT
<213> 人類

<400> 98

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 99
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類

<400> 99

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 100
<211> 23
<212> PRT
<213> 人類

<400> 100

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 101
<211> 15
<212> PRT
<213> 人類

<400> 101

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 102
<211> 32
<212> PRT
<213> 人類

<400> 102

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 103
<211> 10
<212> PRT
<213> 人類

<400> 103

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 104
<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 104

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Pro Met Ile Thr Thr Asp Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 105
<211> 6
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 105

Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5

<210> 106
<211> 15
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 106

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

<210> 107
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 107

Met Ile Thr Thr Asp Trp Phe Phe Asp Val
1 5 10

<210> 108
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 108

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

Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Asp Ile Ser Asp Phe
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 109
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 109

Arg Ala Ser His Asp Ile Ser Asp Phe Leu His
1 5 10

<210> 110
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 110

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 111

Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 112
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 112

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 113
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 113

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

Gly

<210> 114

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 114

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

Gly

<210> 115
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 115

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

Gly

<210> 116
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 116

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

Gly

<210> 117
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 117

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

Gly

<210> 118
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 118

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

Asp

<210> 119
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 119

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

Asp

<210> 120
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 120

Trp Val Gln Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 121
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 121

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

<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 122

Arg Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 123
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 123

Asp Ala Lys Thr Leu Ala Lys
1 5

<210> 124
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 124

Asn Ala Gln Thr Leu Ala Lys
1 5

<210> 125
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 125

Asn Ala Lys Thr Glu Ala Lys
1 5

<210> 126
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 126

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Gln
1 5

<210> 127
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 127

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
1 5

<210> 128
<211> 324
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 128

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

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

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro

<210> 129
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 129

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

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

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

```
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 130
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 130

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 131

<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 131

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 132
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 132

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

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

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 133
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 133

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

```
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415
```

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 134
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 134

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 135
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 135

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly

```
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
```

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 136
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 136

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

```
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 137
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 137

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30
```

Ile Met Asn Trp Val Gln Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 138
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 138

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 139
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 139

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 140
<211> 121

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 140

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 141
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 141

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 142
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 142

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 143
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 143

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 144

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 145
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 145

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 146
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 146

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 147
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 147

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 148

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Glu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 149

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 150
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 150

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 151

<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 151

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
```

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 152
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 152

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 153
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 153

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

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

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

```
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 154
<211> 326

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 154

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

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

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 155
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 155

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 156
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 156

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 157
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 157

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

```
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400
```

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 158
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 158

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

```
Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365
```

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 159
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 159

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
```

```
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 160
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 160

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45
```

```
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285
```

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 161
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 161

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255
```

```
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 162
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 162

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 163
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 163

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

```
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415
```

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 164
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 164

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

```
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380
```

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 165
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 165

Ala Glu Ser His Leu Ser Leu Leu Tyr His Leu Thr Ala Val Ser Ser
1 5 10 15

Pro Ala Pro Gly Thr Pro Ala Phe Trp Val Ser Gly Trp Leu Gly Pro
20 25 30

Gln Gln Tyr Leu Ser Tyr Asn Ser Leu Arg Gly Glu Ala Glu Pro Cys
35 40 45

Gly Ala Trp Val Trp Glu Asn Gln Val Ser Trp Tyr Trp Glu Lys Glu
50 55 60

Thr Thr Asp Leu Arg Ile Lys Glu Lys Leu Phe Leu Glu Ala Phe Lys
65 70 75 80

Ala Leu Gly Gly Lys Gly Pro Tyr Thr Leu Gln Gly Leu Leu Gly Cys
85 90 95

Glu Leu Gly Pro Asp Asn Thr Ser Val Pro Thr Ala Lys Phe Ala Leu
100 105 110

Asn Gly Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp Leu Lys Gln Gly Thr Trp Gly
115 120 125

Gly Asp Trp Pro Glu Ala Leu Ala Ile Ser Gln Arg Trp Gln Gln Gln
130 135 140

Asp Lys Ala Ala Asn Lys Glu Leu Thr Phe Leu Leu Phe Ser Cys Pro
145 150 155 160

His Arg Leu Arg Glu His Leu Glu Arg Gly Arg Gly Asn Leu Glu Trp
165 170 175

Lys Glu Pro Pro Ser Met Arg Leu Lys Ala Arg Pro Ser Ser Pro Gly
180 185 190

Phe Ser Val Leu Thr Cys Ser Ala Phe Ser Phe Tyr Pro Pro Glu Leu
195 200 205

Gln Leu Arg Phe Leu Arg Asn Gly Leu Ala Ala Gly Thr Gly Gln Gly
210 215 220

Asp Phe Gly Pro Asn Ser Asp Gly Ser Phe His Ala Ser Ser Ser Leu
225 230 235 240

Thr Val Lys Ser Gly Asp Glu His His Tyr Cys Cys Ile Val Gln His
245 250 255

Ala Gly Leu Ala Gln Pro Leu Arg Val Glu Leu
260 265

<210> 166
<211> 99
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 166

Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu
1 5 10 15

Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro

20 25 30

Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys
35 40 45

Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu
50 55 60

Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys
65 70 75 80

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp
85 90 95

Arg Asp Met

<210> 167
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 167

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 168

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 169

Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 170
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 170

Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln
1 5

<210> 171
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 171

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

Asp

<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 172

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

Asp

<210> 173
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 173

Gly Tyr Val Met Asn
1 5

<210> 174
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 174

Gly Tyr Ile Ile Asn
1 5

<210> 175
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 175

Gly Tyr Ile Leu Asn
1 5

<210> 176
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 176

Gly Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 177
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 177

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

Gly

<210> 178
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 178

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

Gly

<210> 179
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 179

Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 180
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 180

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 181
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 181

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Tyr
1 5 10

<210> 182
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 182

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Thr
1 5 10

<210> 183
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 183

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Ser
1 5 10

<210> 184
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 184

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr
1 5 10

<210> 185
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 185

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr
1 5 10

<210> 186
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 186

Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr
1 5 10

<210> 187
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 187

Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Ser
1 5 10

<210> 188
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 188

Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 189
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 189

Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Val Ala
1 5 10

<210> 190
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 190

Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe Val Ala
1 5 10

<210> 191
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 191

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 192
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 192

Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 193
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 193

Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 194
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 194

Gln His His Tyr Glu Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 195

Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu Phe
1 5

<210> 196
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 196

Gly Tyr Val Leu Asn
1 5

<210> 197
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 197

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 198
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 198

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 199
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 199

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

Asp

<210> 200
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 200

Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Arg Phe Val Ala
1 5 10

<210> 201
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 201

Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe Val Ala
1 5 10

<210> 202
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 202

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe Val Ala
1 5 10

<210> 203
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 203

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 204
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 204

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Val Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 205
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 205

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 206
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 206

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Val Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 207

<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 207

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 208
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 208

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 209
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 209

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Val Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
```

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 210
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 210

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 211
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 211

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 212
<211> 121

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 212

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 213
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 213

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 214
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 214

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 215
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 215

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 216
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 216

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 217
<211> 121
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 217

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 218
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 218

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Arg Phe
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 219
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 219

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 220
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 220

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 221
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 221

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 222
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 222

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

```
Val Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
```

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 223
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 223

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
```

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 224
<211> 445

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 224

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Val Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

```
Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430
```

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 225
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 225

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

```
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
```

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 226
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 226

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

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

```
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350
```

```
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 227
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 227

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Val Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320
```

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 228
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 228

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

```
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
```

```
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 229
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 229

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
```

```
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
```

```
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 230
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 230

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

<210> 231
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 231

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 232
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 232

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

```
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
```

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 233
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 233

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
```

325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 234
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 234

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe

```
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285
```

```
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 235
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 235

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

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
```

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 236
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 236

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Arg Phe
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 237
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 237

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 238
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 238

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 239
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 239

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 240
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 240

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

```
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 241
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 241

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

```
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 242
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 242

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

```
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
```

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 243
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 243

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

```
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
```

```
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 244
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 244

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
Ala Arg Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
```

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 245
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 245

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

```
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Ser Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
```

290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 246
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 246

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

```
            20                  25                  30

Val Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
```

```
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 247
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 247

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220
```

```
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 248
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 248

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

```
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415
```

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 249
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 249

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

```
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380
```

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 250
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 250

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

```
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
```

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 251
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 251

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 252
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 252

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 253
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 253

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
```

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 254
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 254

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Asp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 255
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 255

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Val Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

```
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350
```

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 256
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 256

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 257
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 257

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

```
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
```

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 258
<211> 530
<212> PRT
<213> 人類

<400> 258

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
1 5 10 15

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr

```
            20                  25                  30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
        35                  40                  45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
    50                  55                  60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
65                  70                  75                  80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
                85                  90                  95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
            100                 105                 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe
        115                 120                 125

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp
    130                 135                 140

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu
145                 150                 155                 160

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala
                165                 170                 175

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln
            180                 185                 190

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser
        195                 200                 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu
    210                 215                 220

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu
225                 230                 235                 240

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
                245                 250                 255
```

```
Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro
            260                 265                 270

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln
        275                 280                 285

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser
    290                 295                 300

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala
305                 310                 315                 320

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val
                325                 330                 335

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val
            340                 345                 350

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr
        355                 360                 365

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln
    370                 375                 380

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro
385                 390                 395                 400

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala
                405                 410                 415

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile
            420                 425                 430

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu
        435                 440                 445

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly
    450                 455                 460

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly
465                 470                 475                 480

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala
                485                 490                 495
```

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
500 505 510

Leu Ser His His His His His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu
515 520 525

Asp Leu
530

<210> 259
<211> 517
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 259

Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser
1 5 10 15

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr
20 25 30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn
35 40 45

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn
50 55 60

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys
65 70 75 80

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly
85 90 95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile
100 105 110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile Leu Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn
115 120 125

Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys Pro Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe
130 135 140

```
Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp
145                 150                 155                 160

Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys Lys Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly
                165                 170                 175

Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val Leu Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn
            180                 185                 190

Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp Ser Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr
        195                 200                 205

Met Glu Glu Val Pro His Val Leu Asp Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro
    210                 215                 220

Ala Asp Met Asn Gly Asp Arg Lys Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr
                245                 250                 255

Phe Ala Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr
            260                 265                 270

Gln Gln Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser Gln Ala His Ser Val Ser Val
        275                 280                 285

Thr Ser Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser Gln Glu Thr Ile Leu Arg Ile
    290                 295                 300

Pro Asp Val His Glu Lys Thr Phe Gln Tyr Ile Lys Ser Met Gln Ala
305                 310                 315                 320

Tyr Ile Ala Glu Pro Leu Leu Val Val Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro
                325                 330                 335

Ala Val Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser
            340                 345                 350

Lys Phe Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Val Thr Asn Trp
        355                 360                 365

Thr Ile Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser
    370                 375                 380
```

Val Tyr Pro Val Leu Gly His Arg Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln
385 390 395 400

Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val
405 410 415

Glu Asn Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro
420 425 430

Lys Ser Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln
435 440 445

Ala Glu Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys Thr Val Asn Ser His Ala Leu
450 455 460

Gln Cys Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp
465 470 475 480

Val Met Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn
485 490 495

Phe Lys Thr Leu Ser His His His His His His Glu Gln Lys Leu Ile
500 505 510

Ser Glu Glu Asp Leu
515

<210> 260
<211> 531
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 260

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
1 5 10 15

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
20 25 30

```
Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
        35                  40                  45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
    50                  55                  60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
65                  70                  75                  80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
                85                  90                  95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
            100                 105                 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe
        115                 120                 125

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp
    130                 135                 140

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu
145                 150                 155                 160

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala
                165                 170                 175

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln
            180                 185                 190

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser
        195                 200                 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu
    210                 215                 220

Glu Ala Pro His Val Leu Asp Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro Ala Asp
225                 230                 235                 240

Met Asn Gly Asp Arg Lys Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
                245                 250                 255

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr Phe Ala
            260                 265                 270
```

```
Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr Gln Gln
        275                 280                 285

Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser Gln Ala His Ser Val Ser Val Thr Ser
    290                 295                 300

Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser Gln Glu Thr Ile Leu Arg Ile Pro Asp
305                 310                 315                 320

Val His Glu Lys Thr Phe Gln Tyr Ile Lys Ser Met Gln Ala Tyr Ile
                325                 330                 335

Ala Glu Pro Leu Leu Val Val Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro Ala Val
            340                 345                 350

Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser Lys Phe
        355                 360                 365

Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Val Thr Asn Trp Thr Ile
    370                 375                 380

Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Gly His Arg Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr
                405                 410                 415

Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val Glu Asn
            420                 425                 430

Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser
        435                 440                 445

Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln Ala Glu
    450                 455                 460

Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys Thr Val Asn Ser His Ala Leu Gln Cys
465                 470                 475                 480

Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp Val Met
                485                 490                 495

Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn Phe Lys
```

500 505 510

Thr Leu Ser His His His His His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
515 520 525

Glu Asp Leu
530

<210> 261
<211> 516
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 261

Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser
1 5 10 15

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr
20 25 30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn
35 40 45

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn
50 55 60

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys
65 70 75 80

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly
85 90 95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile
100 105 110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile Leu Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn
115 120 125

Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys Pro Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe
130 135 140

```
Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp
145                 150                 155                 160

Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys Lys Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly
                165                 170                 175

Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val Leu Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn
            180                 185                 190

Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp Ser Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr
        195                 200                 205

Met Glu Glu Val Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro
    210                 215                 220

Ala Glu Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr
                245                 250                 255

Tyr Pro Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn
            260                 265                 270

Gln Gln Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met
        275                 280                 285

Ile Ser Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile
    290                 295                 300

Pro Ala Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala
305                 310                 315                 320

Cys Val Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu
                325                 330                 335

Asp Val Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu
            340                 345                 350

Pro Thr Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr
        355                 360                 365

Ile Gln Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val
```

370 375 380

Tyr Pro Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala
385 390 395 400

Tyr Ala Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu
405 410 415

Asn Ile Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys
420 425 430

Ser Glu Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala
435 440 445

Glu Gly Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln
450 455 460

Tyr Gly Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val
465 470 475 480

Met Ala Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe
485 490 495

Lys Thr Leu Ser His His His His His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser
500 505 510

Glu Glu Asp Leu
515

<210> 262
<211> 524
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 262

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
1 5 10 15

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
20 25 30

```
Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
        35                  40                  45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
    50                  55                  60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
65                  70                  75                  80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
                85                  90                  95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
            100                 105                 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile Leu
        115                 120                 125

Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys Pro
    130                 135                 140

Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe Arg
145                 150                 155                 160

Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys Lys
                165                 170                 175

Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val Leu
            180                 185                 190

Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp Ser
        195                 200                 205

Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr Met Glu Glu Val Pro His Val Leu Asp
    210                 215                 220

Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro Ala Asp Met Asn Gly Asp Arg Lys Val
225                 230                 235                 240

Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr
                245                 250                 255

Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr Phe Ala Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr
```

260 265 270

Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr Gln Gln Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser
275 280 285

Gln Ala His Ser Val Ser Val Thr Ser Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser
290 295 300

Gln Glu Thr Ile Leu Arg Ile Pro Asp Val His Glu Lys Thr Phe Gln
305 310 315 320

Tyr Ile Lys Ser Met Gln Ala Tyr Ile Ala Glu Pro Leu Leu Val Val
325 330 335

Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro Ala Val Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp
340 345 350

Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser Lys Phe Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser
355 360 365

Val Ser Gln Val Thr Asn Trp Thr Ile Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro
370 375 380

Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro Val Leu Gly His Arg Val
385 390 395 400

Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu
405 410 415

Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val Glu Asn Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr
420 425 430

Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn
435 440 445

Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln Ala Glu Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys
450 455 460

Thr Val Asn Ser His Ala Leu Gln Cys Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg
465 470 475 480

Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp Val Met Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly
485 490 495

Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn Phe Lys Thr Leu Ser His His His His
500 505 510

His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
515 520

<210> 263
<211> 524
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 263

Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser
1 5 10 15

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr
20 25 30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn
35 40 45

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn
50 55 60

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys
65 70 75 80

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly
85 90 95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile
100 105 110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe Arg Val Lys Pro Val Leu Gly
115 120 125

Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro
130 135 140

Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser

145 150 155 160

Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn
165 170 175

Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile
180 185 190

Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser
195 200 205

Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu Glu Ala Pro His Val Leu Asp
210 215 220

Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro Ala Asp Met Asn Gly Asp Arg Lys Val
225 230 235 240

Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr
245 250 255

Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr Phe Ala Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr
260 265 270

Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr Gln Gln Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser
275 280 285

Gln Ala His Ser Val Ser Val Thr Ser Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser
290 295 300

Gln Glu Thr Ile Leu Arg Ile Pro Asp Val His Glu Lys Thr Phe Gln
305 310 315 320

Tyr Ile Lys Ser Met Gln Ala Tyr Ile Ala Glu Pro Leu Leu Val Val
325 330 335

Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro Ala Val Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp
340 345 350

Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser Lys Phe Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser
355 360 365

Val Ser Gln Val Thr Asn Trp Thr Ile Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro
370 375 380

Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro Val Leu Gly His Arg Val
385 390 395 400

Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu
405 410 415

Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val Glu Asn Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr
420 425 430

Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn
435 440 445

Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln Ala Glu Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys
450 455 460

Thr Val Asn Ser His Ala Leu Gln Cys Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg
465 470 475 480

Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp Val Met Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly
485 490 495

Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn Phe Lys Thr Leu Ser His His His His
500 505 510

His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
515 520

<210> 264
<211> 523
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 264

Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser
1 5 10 15

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr
20 25 30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn

```
        35                  40                  45

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn
    50                  55                  60

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys
65                  70                  75                  80

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly
                85                  90                  95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile
            100                 105                 110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe Arg Val Lys Pro Val Leu Gly
        115                 120                 125

Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro
    130                 135                 140

Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser
145                 150                 155                 160

Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn
                165                 170                 175

Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile
            180                 185                 190

Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser
        195                 200                 205

Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu
    210                 215                 220

Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val
225                 230                 235                 240

Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr
                245                 250                 255

Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr
            260                 265                 270
```

```
Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln Leu Glu Leu His Leu Gly Gly
        275                 280                 285

Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser
    290                 295                 300

Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln
305                 310                 315                 320

Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val Ala Glu Asp Gln Leu Val Val
                325                 330                 335

Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp
            340                 345                 350

Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val
        355                 360                 365

Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe
    370                 375                 380

Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro Met Leu His Asp Lys Val Gly
385                 390                 395                 400

Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu
                405                 410                 415

Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile Gly Val Lys Thr Val Thr Ile
            420                 425                 430

Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn
        435                 440                 445

Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr
    450                 455                 460

Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys
465                 470                 475                 480

Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr
                485                 490                 495

Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr Leu Ser His His His His His
            500                 505                 510
```

His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
515 520

<210> 265
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 265

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 266
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 266

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr
1 5 10

<210> 267
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 267

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr
1 5 10

<210> 268
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 268

Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr
1 5 10

<210> 269
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 269

Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Ser
1 5 10

<210> 270
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 270

Gly Tyr Ile Met Asn
1 5

<210> 271
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 271

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

Gly

<210> 272
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 272

Gly Tyr Val Met Asn
1 5

<210> 273
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 273

Gly Tyr Ile Ile Asn
1 5

<210> 274
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 274

Gly Tyr Ile Leu Asn
1 5

<210> 275
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 275

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

Gly

<210> 276
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 276

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

Gly

<210> 277
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 277

Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 278
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 278

Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 279
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 279

Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 280
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 280

Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe Val Ala
1 5 10

<210> 281
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 281

Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 282
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 282

Gln His His Tyr Glu Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 283
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 283

Gln His His Thr Glu Ser Pro Leu Phe
1 5

<210> 284
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 284

Gly Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 285
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 285

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 286
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之胜肽序列

<400> 286

Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 287
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成之序列

<400> 287

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

申請專利範圍

1. 一種抗體，辨識 NR10 之結構域 1。

2. 如申請專利範圍第 1 項之抗體，其具有中和活性。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之抗體，其為人類化抗體。

4. 一種抗 NR10 抗體，為以下(1)～(8)中任一項：

(1) 具有重鏈可變區的抗體，該重鏈可變區包含：具序列識別號：1 記載之胺基酸序列的 CDR1，具序列識別號：2 記載之胺基酸序列的 CDR2，具序列識別號：3 記載之胺基酸序列的 CDR3；

(2) 具有序列識別號：4 之重鏈可變區的抗體；

(3) 具有輕鏈可變區的抗體，該輕鏈可變區包含：具序列識別號：5 記載之胺基酸序列的 CDR1，具序列識別號：6 記載之胺基酸序列的 CDR2，具序列識別號：7 記載之胺基酸序列的 CDR3；

(4) 具有序列識別號：8 之輕鏈可變區的抗體；

(5) 具有(1)之重鏈可變區及(3)之輕鏈可變區的抗體；

(6) 具有(2)之重鏈可變區及(4)之輕鏈可變區的抗體；

(7) 與(1)～(6)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其中(1)～(6)中任一項之抗體中 1 或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入；

(8) 與(1)～(7)中任一項之抗體所結合之抗原決定位為相同之抗原決定位結合的抗體。

5. 一種抗 NR10 抗體，為以下(1)～(8)中任一項：

(1) 一種具有重鏈可變區的抗體，該重鏈可變區包含：具序

列識別號：9 記載之胺基酸序列的 CDR1，具序列識別號：10 記載之胺基酸序列的 CDR2，具序列識別號：11 記載之胺基酸序列的 CDR3，

(2) 一種具序列識別號：12 之重鏈可變區的抗體；

(3) 一種具有輕鏈可變區的抗體，包含：具序列識別號：13 記載之胺基酸序列的 CDR1，具序列識別號：14 記載之胺基酸序列的 CDR2，具序列識別號：15 記載之胺基酸序列的 CDR3，

(4) 一種具序列識別號：16 之輕鏈可變區的抗體；

(5) 一種具(1)之重鏈可變區及(3)之輕鏈可變區的抗體；

(6) 一種具有(2)之重鏈可變區及(4)之輕鏈可變區的抗體；

(7) 一種與(1)～(6)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其中(1)～(6)中任一項之抗體中 1 或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入；

(8) 一種與(1)～(7)中任一項之抗體所結合之抗原決定位為相同之抗原決定位結合的抗體。

6. 一種抗 NR10 抗體，為以下(1)～(8)中任一項：

(1) 一種具有重鏈可變區的抗體，該重鏈可變區包含：具序列識別號：17 記載之胺基酸序列的 CDR1，具序列識別號：18 記載之胺基酸序列的 CDR2，具序列識別號：19 記載之胺基酸序列的 CDR3，

(2) 一種具有序列識別號：20 之重鏈可變區的抗體；

(3) 一種具有輕鏈可變區的抗體，該輕鏈可變區包含：具序列識別號：21 記載之胺基酸序列的 CDR1，具序列識別號：

22 記載之胺基酸序列的 CDR2，具序列識別號：23 記載之胺基酸序列的 CDR3，

(4) 一種具有序列識別號：24 之輕鏈可變區的抗體；

(5) 一種具有(1)之重鏈可變區及(3)之輕鏈可變區的抗體；

(6) 一種具有(2)之重鏈可變區及(4)之輕鏈可變區的抗體；

(7) 一種與(1)～(6)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其中(1)～(6)中任一項之抗體中 1 或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入；

(8) 一種與(1)～(7)中任一項之抗體所結合之抗原決定位為相同之抗原決定位結合的抗體。

7. 一種抗 NR10 抗體，具以下(1)～(8)中任一項：

(1) 一種具有重鏈可變區的抗體，該重鏈可變區包含：具序列識別號：25 記載之胺基酸序列的 CDR1，具序列識別號：26 記載之胺基酸序列的 CDR2，具序列識別號：27 記載之胺基酸序列的 CDR3；

(2) 一種具有序列識別號：28 之重鏈可變區的抗體；

(3) 一種具有輕鏈可變區的抗體，該輕鏈可變區包含：具序列識別號：29 記載之胺基酸序列的 CDR1，具序列識別號：30 記載之胺基酸序列的 CDR2，具序列識別號：31 記載之胺基酸序列的 CDR3；

(4) 一種具有序列識別號：32 之輕鏈可變區的抗體；

(5) 一種具有(1)之重鏈可變區及(3)之輕鏈可變區的抗體；

(6) 一種具有(2)之重鏈可變區及(4)之輕鏈可變區的抗體；

(7) 一種與(1)～(6)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其

中(1)～(6)中任一項之抗體中 1 或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入;

(8) 一種與(1)～(7)中任一項之抗體所結合之抗原決定位為相同之抗原決定位結合的抗體。

8. 一種以下(1)～(20)中任一項之抗體可變區，或抗體：

(1) 一種重鏈可變區(H17)，包含序列識別號：196 之 CDR1、序列識別號：197 之 CDR2、序列識別號：11 之 CDR3;

(2) 一種重鏈可變區(H19)，包含序列識別號：176 之 CDR1、序列識別號：197 之 CDR2、序列識別號：11 之 CDR3;

(3) 一種重鏈可變區(H28、H42)，包含序列識別號：196 之 CDR1、序列識別號：197 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3;

(4) 一種重鏈可變區(H30、H44)，包含序列識別號：9 之 CDR1、序列識別號：197 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3;

(5) 一種重鏈可變區(H34、H46)，包含序列識別號：176 之 CDR1、序列識別號：197 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3;

(6) 一種重鏈可變區(H57、H78)，包含序列識別號：9 之 CDR1、序列識別號：198 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3;

(7) 一種重鏈可變區(H71、H92)，包含序列識別號：176 之 CDR1、序列識別號：198 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3;

(8) 一種重鏈可變區(H97、H98)，包含序列識別號：9 之 CDR1、序列識別號：199 之 CDR2、序列識別號：184 之 CDR3;

(9) 一種輕鏈可變區(L11)，包含序列識別號：200 之 CDR1、序列識別號：170 之 CDR2、序列識別號：193 之 CDR3;

(10) 一種輕鏈可變區(L12)，包含序列識別號：201 之 CDR1、序列識別號：170 之 CDR2、序列識別號：193 之 CDR3;

(11) 一種輕鏈可變區(L17)，包含序列識別號：202 之 CDR1、序列識別號：170 之 CDR2、序列識別號：193 之 CDR3;

(12) 一種輕鏈可變區(L50)，包含序列識別號：203 之 CDR1、序列識別號：170 之 CDR2、序列識別號：193 之 CDR3;

(13) 一種抗體，包含(3)之重鏈可變區及(11)之輕鏈可變區;

(14) 一種抗體，包含(4)之重鏈可變區及(11)之輕鏈可變區;

(15) 一種抗體，包含(5)之重鏈可變區及(11)之輕鏈可變區;

(16) 一種抗體，包含(6)之重鏈可變區及(11)之輕鏈可變區;

(17) 一種抗體，包含(7)之重鏈可變區及(11)之輕鏈可變區;

(18) 一種抗體，包含(8)之重鏈可變區及(12)之輕鏈可變區;

(19) 一種與(13)～(18)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其中(13)～(18)中任一項之抗體中 1 或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入;

(20) 一種與(13)～(18)中任一項之抗體所結合之抗原決定

位為相同之抗原決定位結合的抗體。

9. 一種抗體可變區或抗體，包括以下(1)～(32)中任一項：

(1) 一種包含序列識別號：204之胺基酸序列的重鏈可變區(H17);

(2) 一種包含序列識別號：205之胺基酸序列的重鏈可變區(H19);

(3) 一種包含序列識別號：206之胺基酸序列的重鏈可變區(H28);

(4) 一種包含序列識別號：207之胺基酸序列的重鏈可變區(H30);

(5) 一種包含序列識別號：208之胺基酸序列的重鏈可變區(H34);

(6) 一種包含序列識別號：209之胺基酸序列的重鏈可變區(H42);

(7) 一種包含序列識別號：210之胺基酸序列的重鏈可變區(H44);

(8) 一種包含序列識別號：211之胺基酸序列的重鏈可變區(H46);

(9) 一種包含序列識別號：212之胺基酸序列的重鏈可變區(H57);

(10) 一種包含序列識別號：213之胺基酸序列的重鏈可變區(H71);

(11) 一種包含序列識別號：214之胺基酸序列的重鏈可變區(H78);

(12) 一種包含序列識別號：215 之胺基酸序列的重鏈可變區(H92);

(13) 一種包含序列識別號：216 之胺基酸序列的重鏈可變區(H97);

(14) 一種包含序列識別號：217 之胺基酸序列的重鏈可變區(H98);

(15) 一種包含序列識別號：218 之胺基酸序列的輕鏈可變區(L11);

(16) 一種包含序列識別號：219 之胺基酸序列的輕鏈可變區(L12);

(17) 一種包含序列識別號：220 之胺基酸序列的輕鏈可變區(L17);

(18) 一種包含序列識別號：221 之胺基酸序列的輕鏈可變區(L50);

(19) 一種包含(3)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區的抗體(H28L17);

(20) 一種包含(4)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區的抗體(H30L17);

(21) 一種包含(5)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區的抗體(H34L17);

(22) 一種包含(6)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區的抗體(H42L17);

(23) 一種包含(7)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區的抗體(H44L17);

(24) 一種包含(8)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區的抗體(H46L17);

(25) 一種包含(9)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區的抗體(H57L17);

(26) 一種包含(10)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區的抗體(H71L17);

(27) 一種包含(11)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區的抗體(H78L17);

(28) 一種包含(12)之重鏈可變區及(17)之輕鏈可變區的抗體(H92L17);

(29) 一種包含(13)之重鏈可變區及(18)之輕鏈可變區的抗體(H97L50);

(30) 一種包含(14)之重鏈可變區及(18)之輕鏈可變區的抗體(H98L50);

(31) 一種與(19)～(30)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其中(19)～(30)中任一項之抗體中 1 或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入;

(32) 一種與(19)～(30)中任一項之抗體所結合之抗原決定位為相同之抗原決定位結合的抗體。

10.如申請專利範圍第 4 至 9 項中任一項之抗 NR10 抗體，為人類化抗體。

11.一種抗體重鏈、抗體輕鏈、或抗體，包括以下(1)～(32)中任一項：

(1) 一種重鏈(H17)，包含序列識別號：222 之胺基酸序列;

(2) 一種重鏈(H19)，包含序列識別號：223之胺基酸序列；

(3) 一種重鏈(H28)，包含序列識別號：224之胺基酸序列；

(4) 一種重鏈(H30)，包含序列識別號：225之胺基酸序列；

(5) 一種重鏈(H34)，包含序列識別號：226之胺基酸序列；

(6) 一種重鏈(H42)，包含序列識別號：227之胺基酸序列；

(7) 一種重鏈(H44)，包含序列識別號：228之胺基酸序列；

(8) 一種重鏈(H46)，包含序列識別號：229之胺基酸序列；

(9) 一種重鏈(H57)，包含序列識別號：230之胺基酸序列；

(10) 一種重鏈(H71)，包含序列識別號：231之胺基酸序列；

(11) 一種重鏈(H78)，包含序列識別號：232之胺基酸序列；

(12) 一種重鏈(H92)，包含序列識別號：233之胺基酸序列；

(13) 一種重鏈(H97)，包含序列識別號：234之胺基酸序列；

(14) 一種重鏈(H98)，包含序列識別號：235之胺基酸序列；

(15) 一種輕鏈(L11)，包含序列識別號：236之胺基酸序列；

(16) 一種輕鏈(L12)，包含序列識別號：237之胺基酸序列；

(17) 一種輕鏈(L17)，包含序列識別號：238之胺基酸序列；

(18) 一種輕鏈(L50)，包含序列識別號：239之胺基酸序列；

(19) 一種包含(3)之重鏈及(17)之輕鏈的抗體(H28L17)；

(20) 一種包含(4)之重鏈及(17)之輕鏈的抗體(H30L17)；

(21) 一種包含(5)之重鏈及(17)之輕鏈的抗體(H34L17)；

(22) 一種包含(6)之重鏈及(17)之輕鏈的抗體(H42L17)；

(23) 一種包含(7)之重鏈及(17)之輕鏈的抗體(H44L17)；

(24) 一種包含(8)之重鏈及(17)之輕鏈的抗體(H46L17)；

(25) 一種包含(9)之重鏈及(17)之輕鏈的抗體(H46L17)；

(26) 一種包含(10)之重鏈及(17)之輕鏈的抗體(H71L17);

(27) 一種包含(11)之重鏈及(17)之輕鏈的抗體(H78L17);

(28) 一種包含(12)之重鏈及(17)之輕鏈的抗體(H92L17);

(29) 一種包含(13)之重鏈及(18)之輕鏈的抗體(H97L50);

(30) 一種包含(14)之重鏈及(18)之輕鏈的抗體(H98L50);

(31) 一種與(19)～(30)中任一項之抗體具同等活性之抗體，其中(19)～(30)中任一項之抗體中 1 或多數胺基酸經取代、缺失、加成及/或插入;

(32) 一種與(19)～(30)中任一項之抗體所結合之抗原決定位為相同之抗原決定位結合的抗體。

12.一種醫藥組成物，包含申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之抗體。

13.如申請專利範圍第 12 項之醫藥組成物，其為一發炎性疾病治療劑。

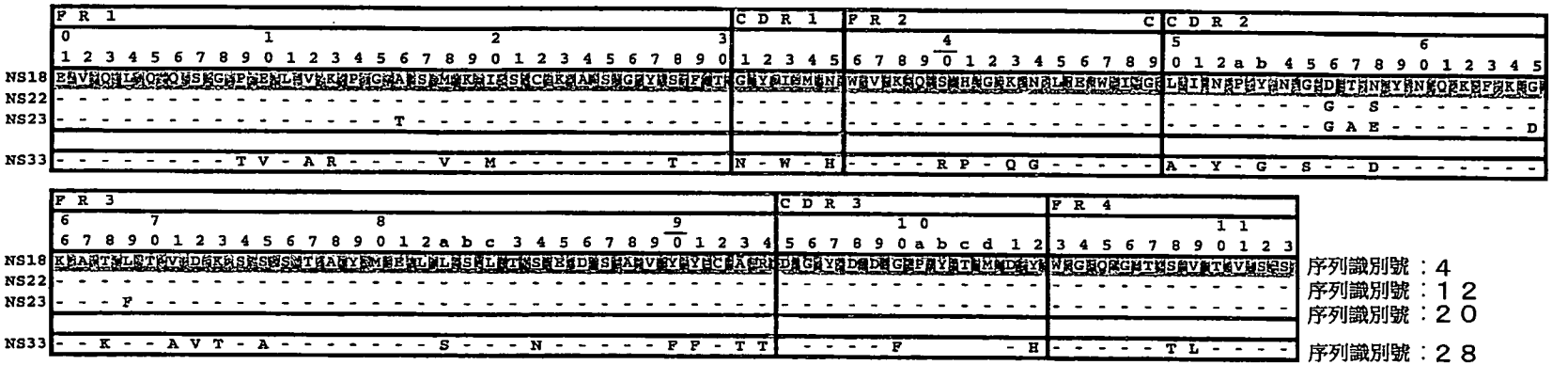


圖1

201634479

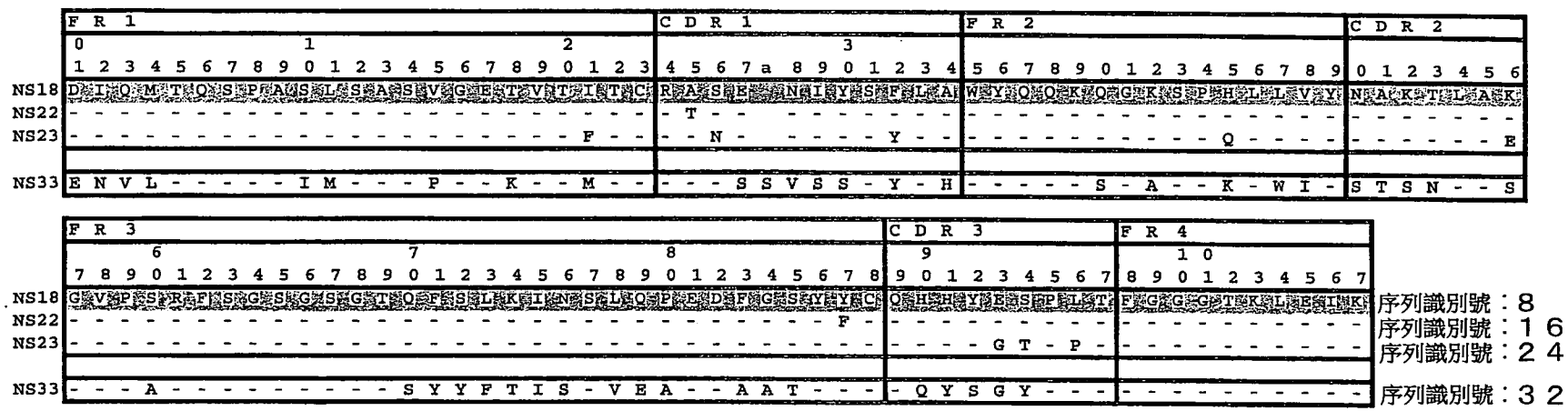


圖2

201634479

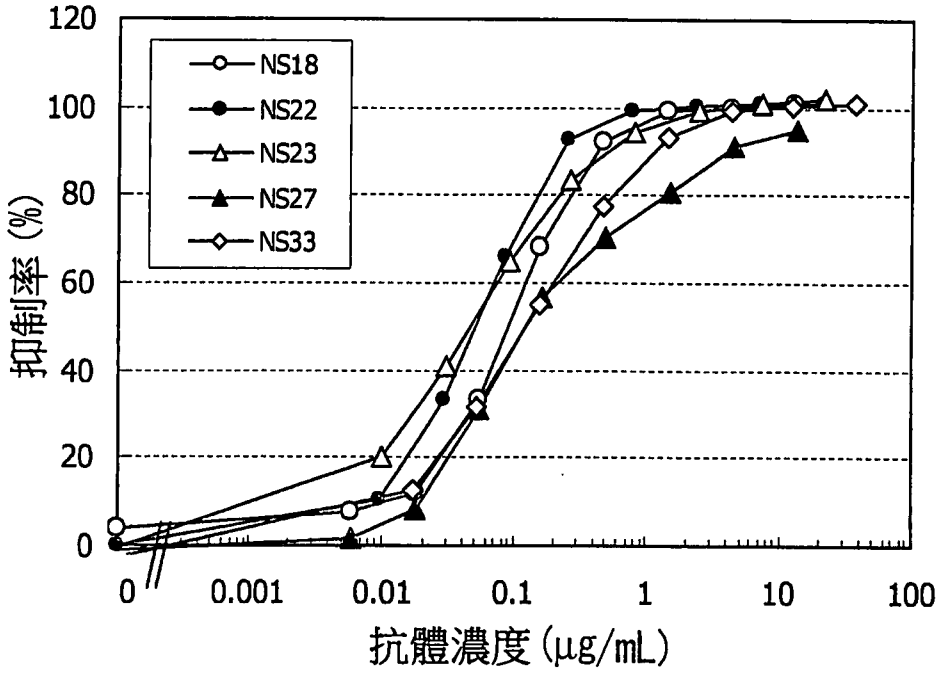

120
100
80
60
40
20
0
抑制率 (%)
NS18
NS22
NS23
NS27
NS33
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗體濃度 (μg/mL)

圖3

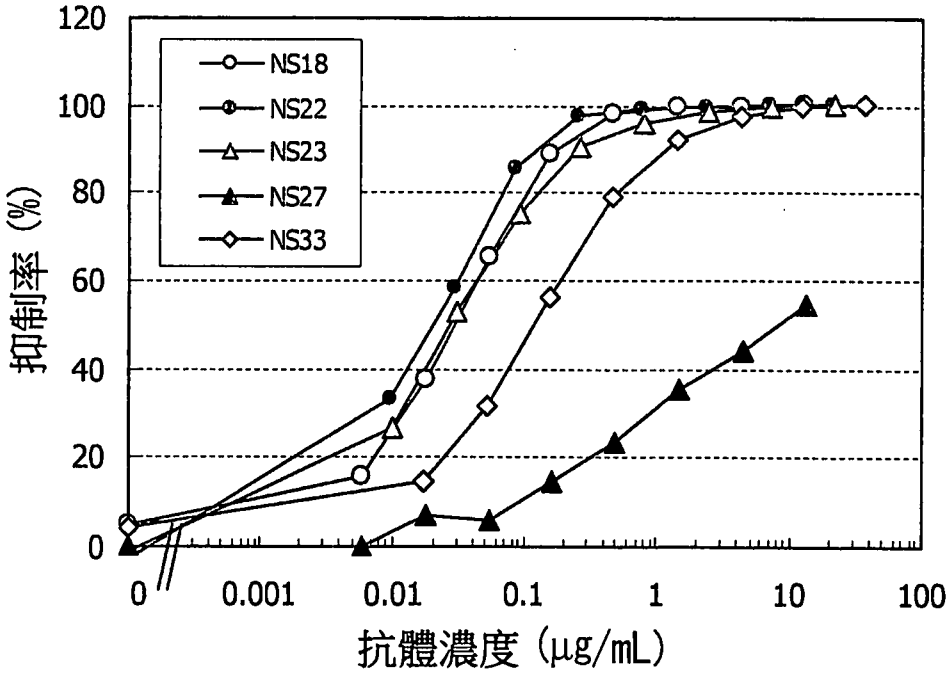

120
100
80
60
40
20
0
抑制率 (%)
NS18
NS22
NS23
NS27
NS33
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗體濃度 (μg/mL)

圖4

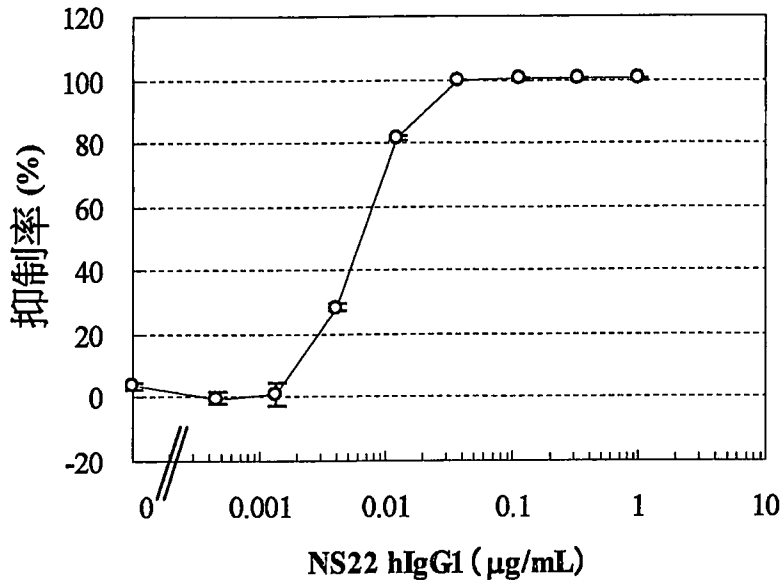

120
100
80
60
40
20
0
-20
抑制率 (%)
0
0.001
0.01
0.1
1
10
NS22 hIgG1 (μg/mL)

圖5

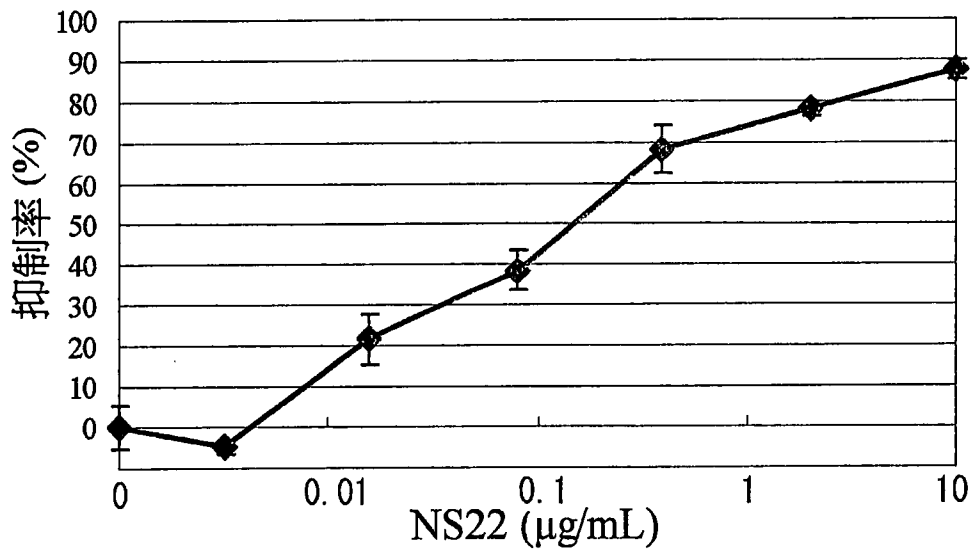

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
抑制率 (%)
0
0. 01
0. 1
1
10
NS22 (μg/mL)

圖6

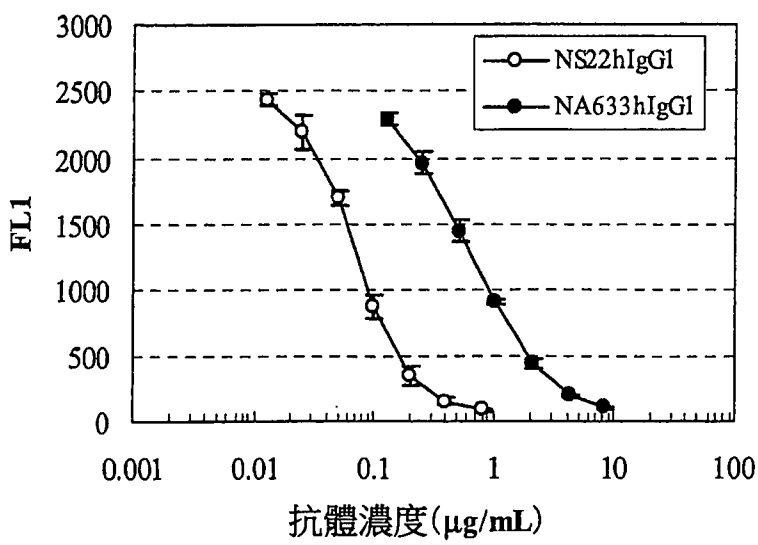

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
FL1
NS22hIgG1
NA633hIgG1
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗體濃度(μg/mL)

圖7

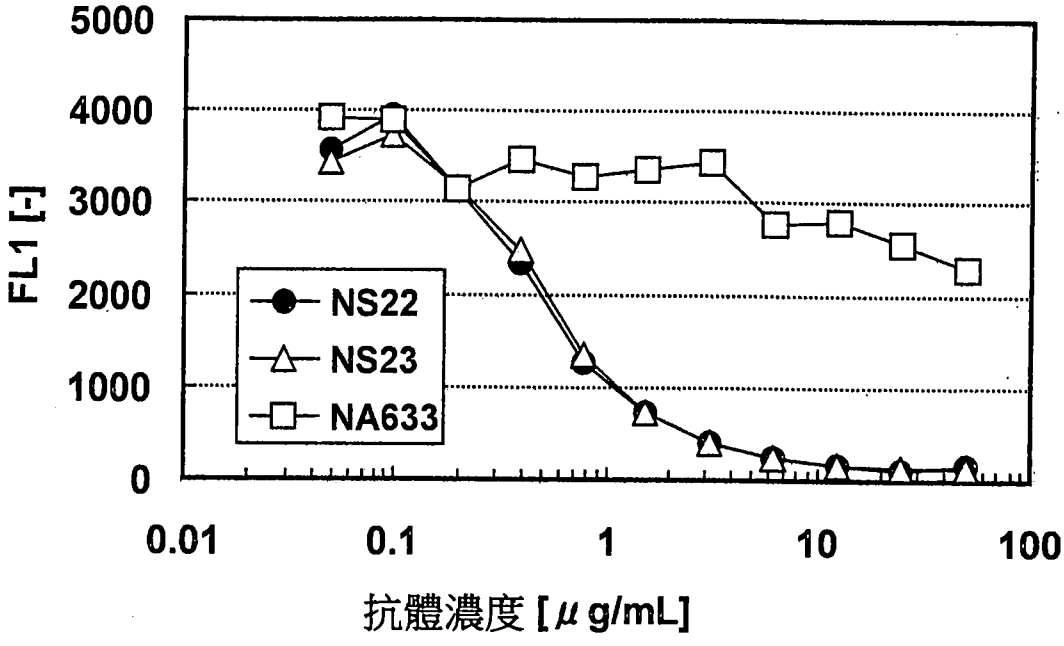
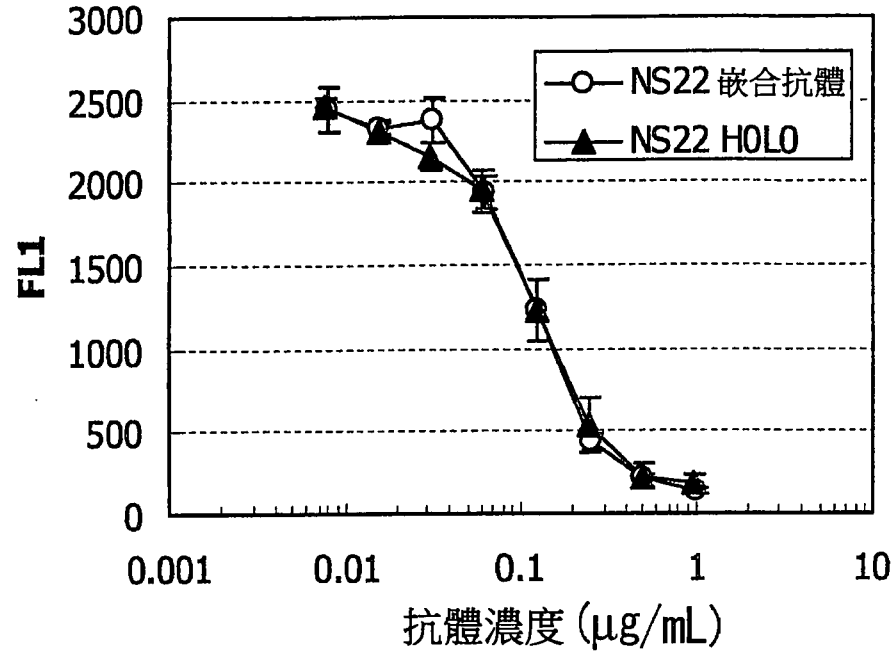

5000
4000
3000
2000
1000
0
FL1 [-]
NS22
NS23
NA633
0.01
0.1
1
10
100
抗體濃度 [μg/mL]

圖8


3000
2500
2000
1500
1000
500
0
FL1
NS22 嵌合抗體
NS22 H0L0
0.001
0.01
0.1
1
10
抗體濃度 (μg/mL)

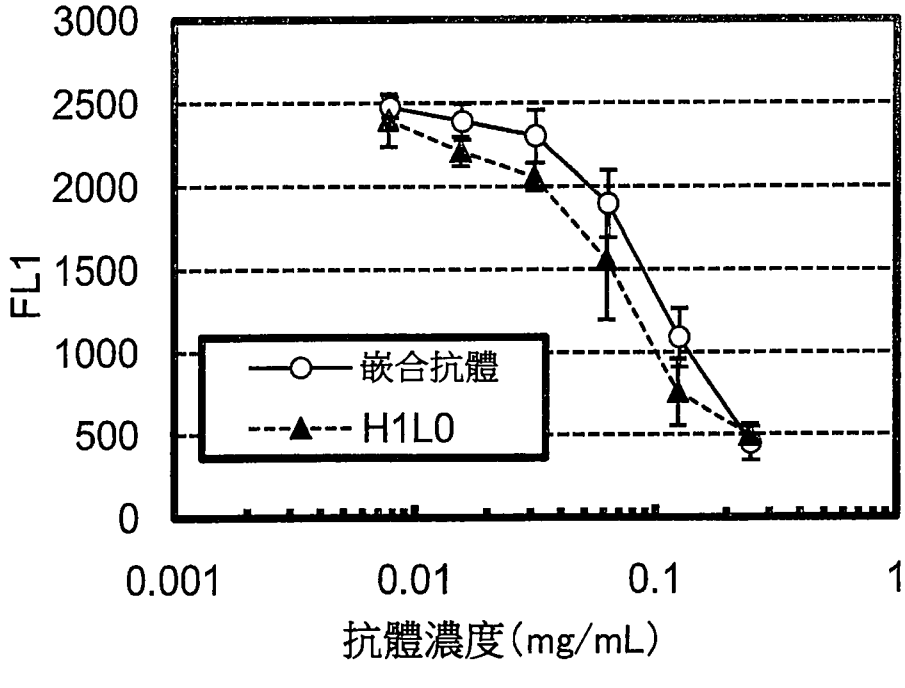

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
FL1
嵌合抗體
H1L0
0.001
0.01
0.1
1
抗體濃度(mg/mL)

圖9

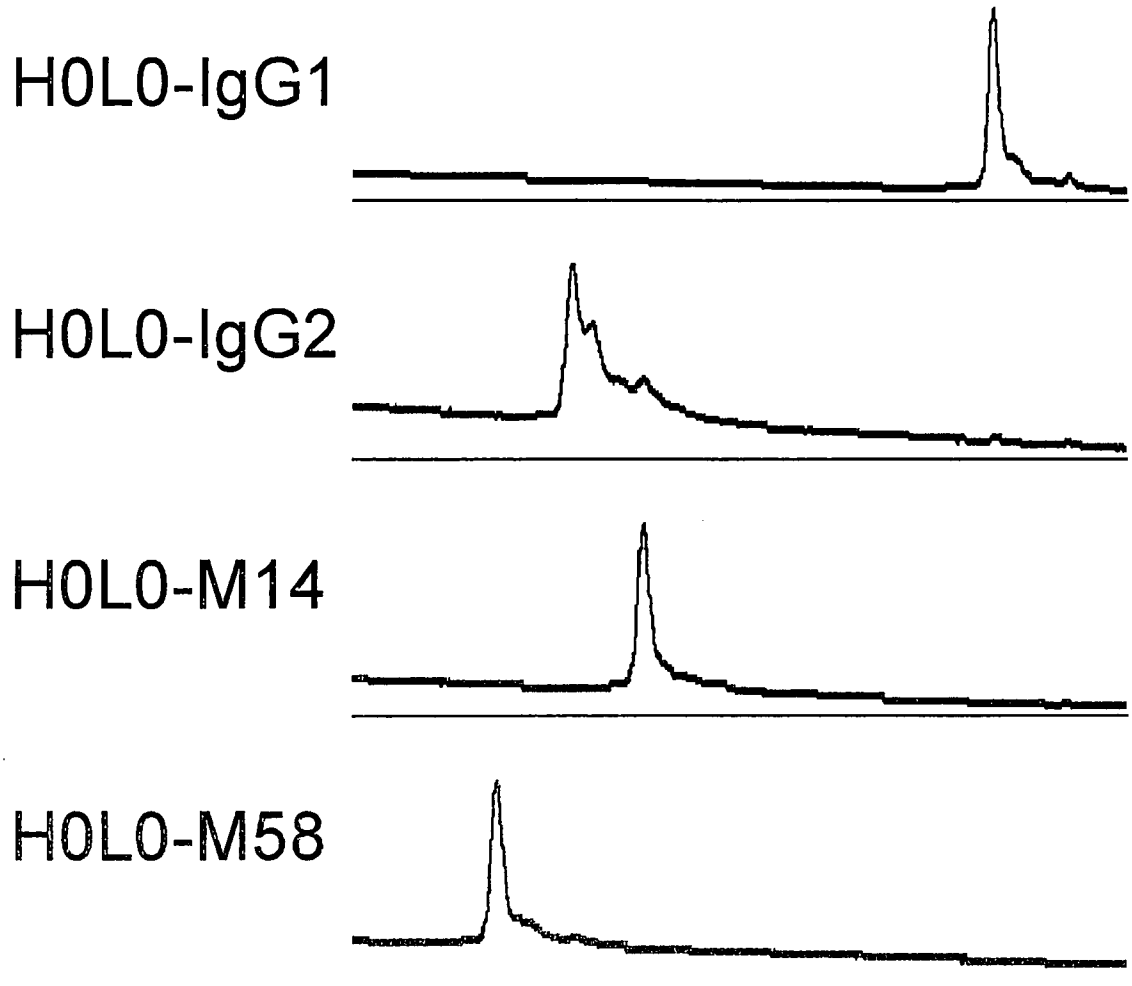


圖10

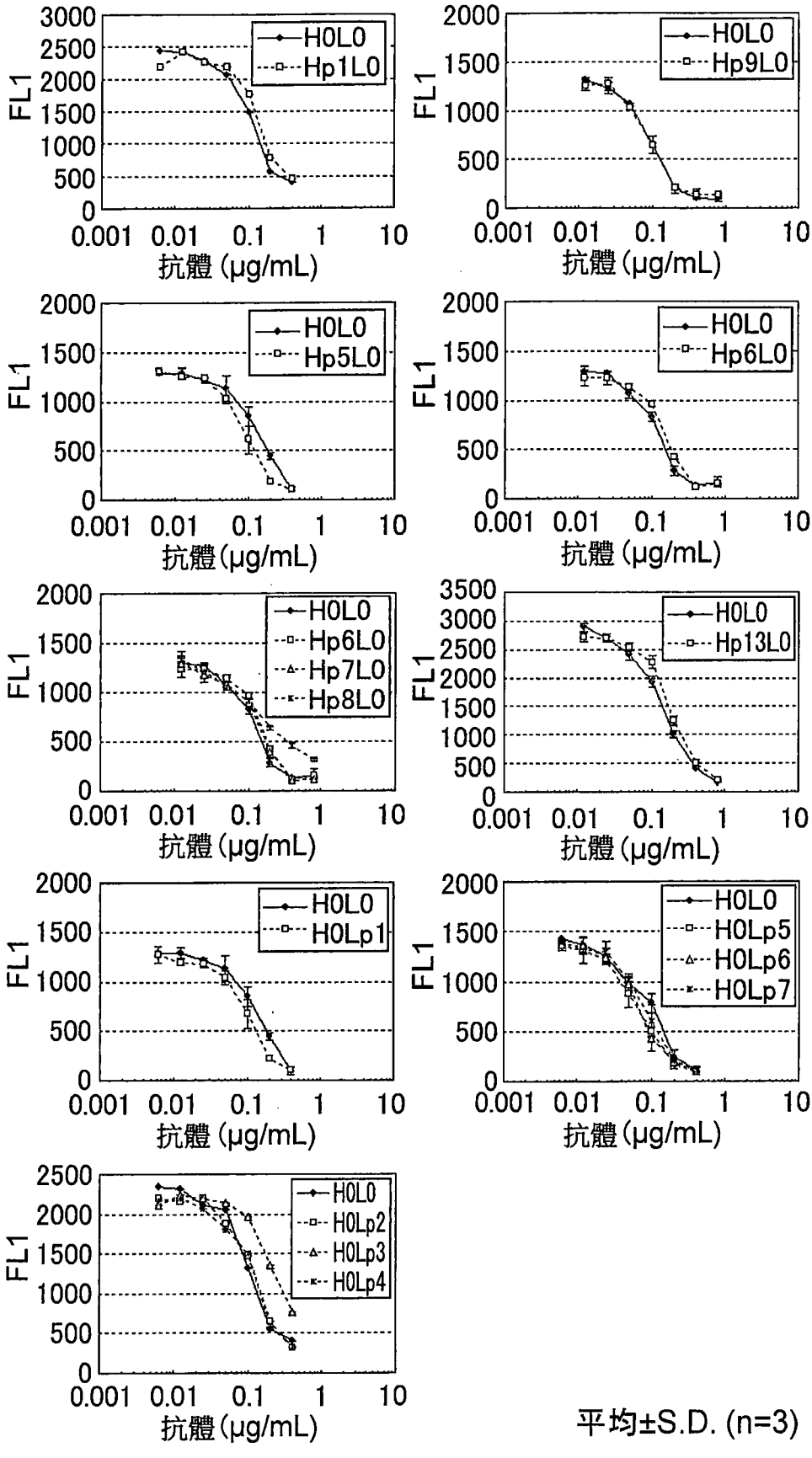

FL1
抗體 (μg/mL)
H0L0
Hp1L0
Hp9L0
Hp5L0
Hp6L0
Hp7L0
Hp8L0
Hp13L0
H0Lp1
H0Lp5
H0Lp6
H0Lp7
H0Lp2
H0Lp3
H0Lp4
平均±S.D. (n=3)

圖11

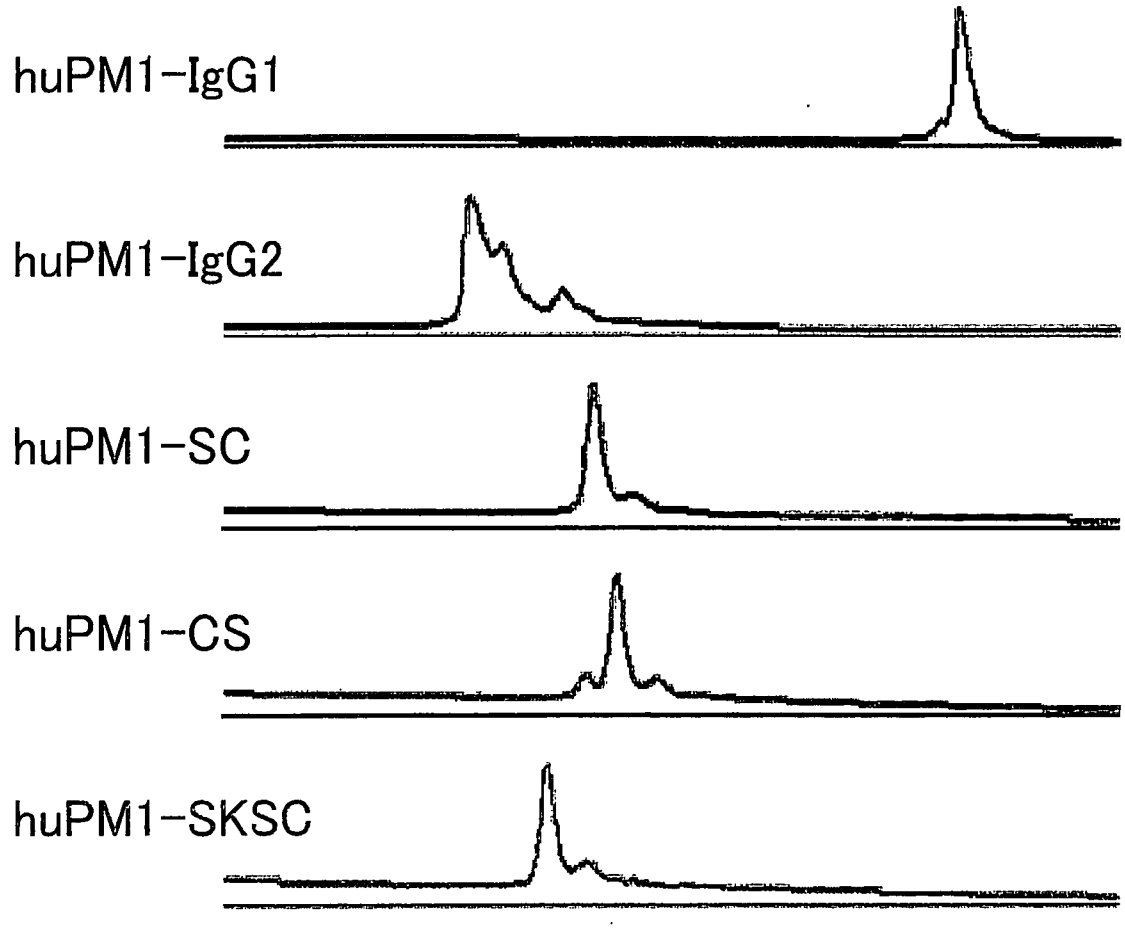


圖12

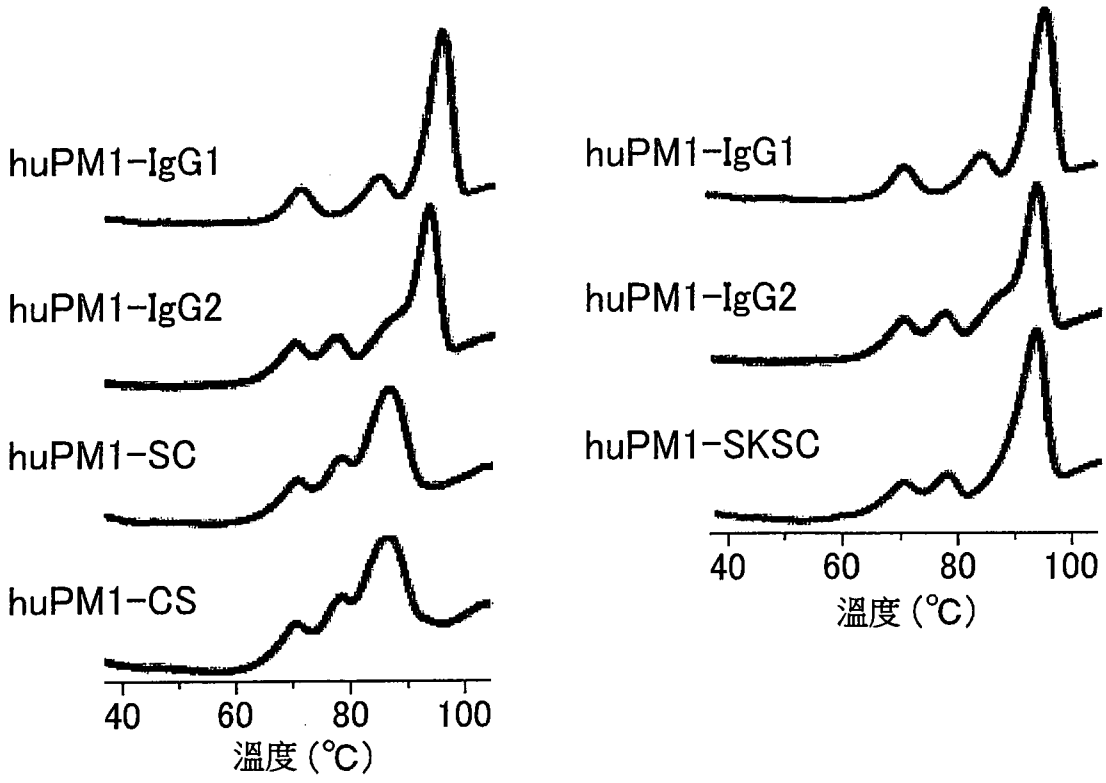

huPM1-IgG1
huPM1-IgG2
huPM1-SC
huPM1-CS
40
60
80
100
溫度 (℃)
huPM1-IgG1
huPM1-IgG2
huPM1-SKSC
40
60
80
100
溫度 (℃)

圖13

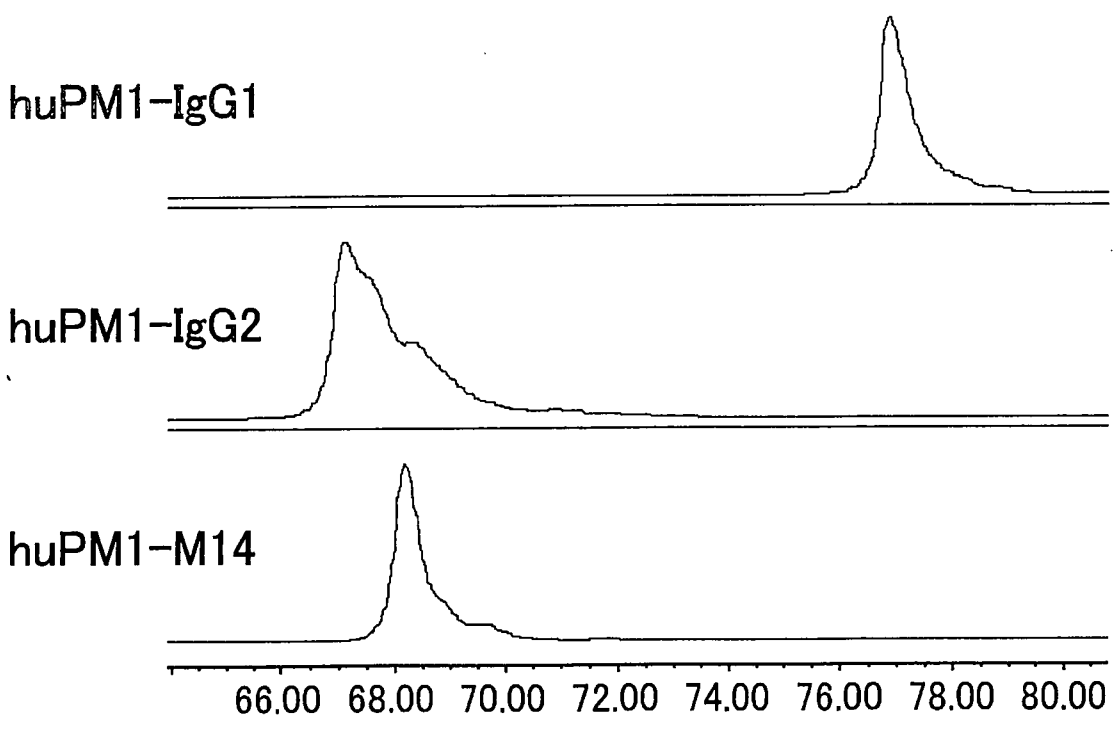

huPM1-IgG1
huPM1-IgG2
huPM1-M14
66.00
68.00
70.00
72.00
74.00
76.00
78.00
80.00

圖14

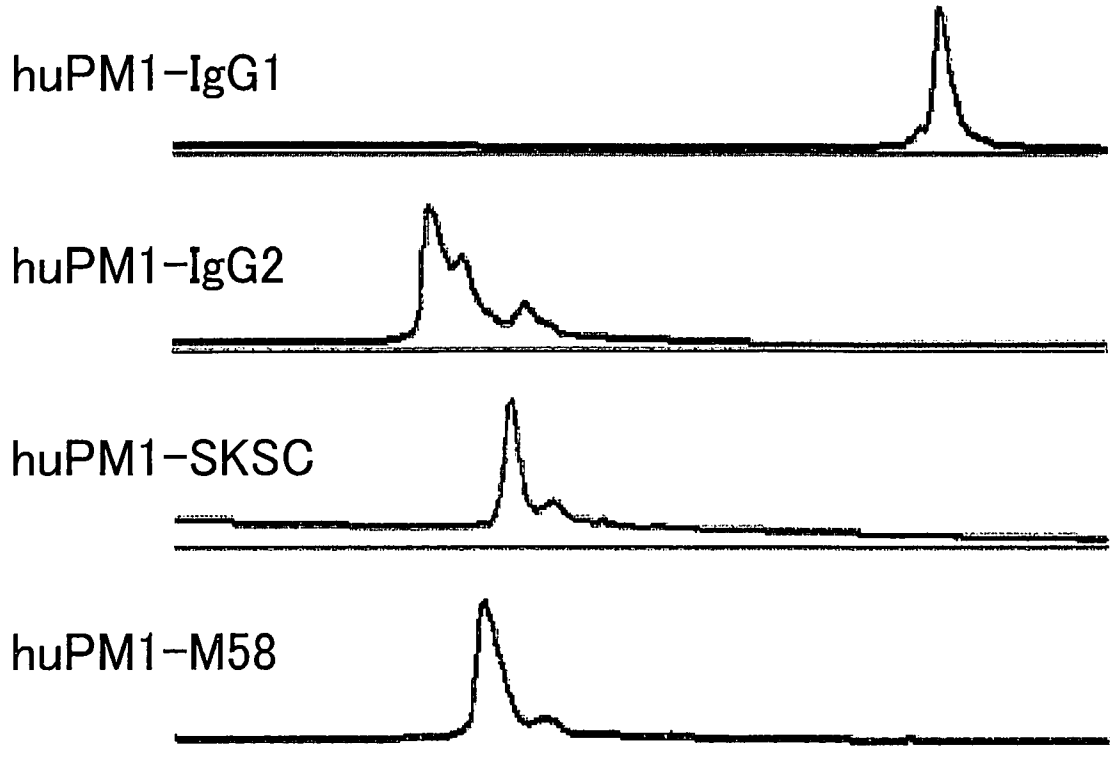


圖15

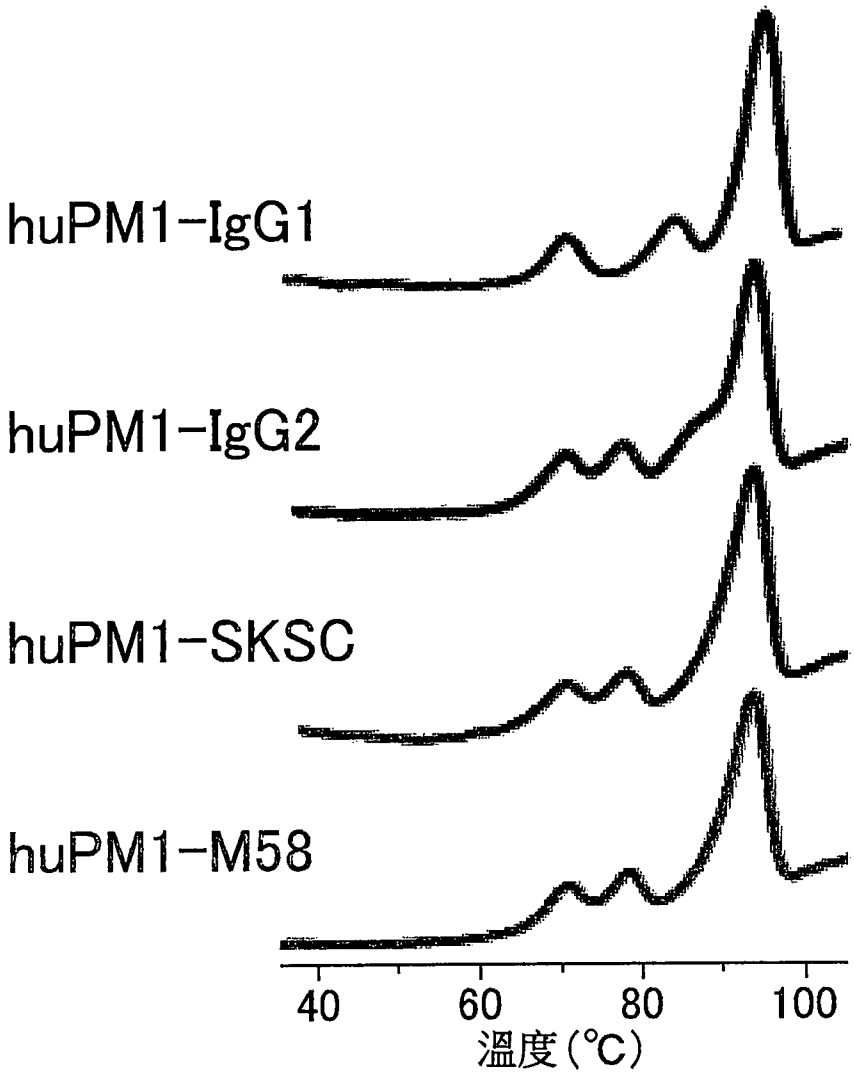

huPM1-IgG1
huPM1-IgG2
huPM1-SKSC
huPM1-M58
40
60
80
100
溫度(℃)

圖16

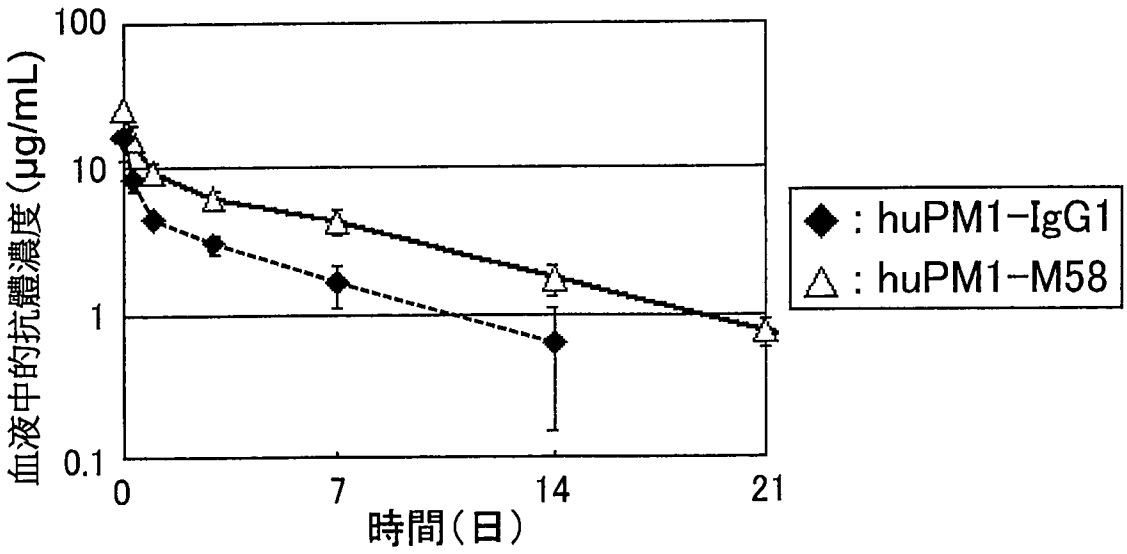
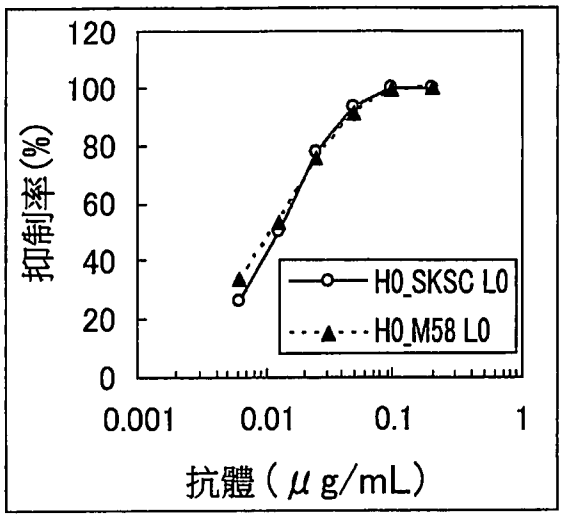
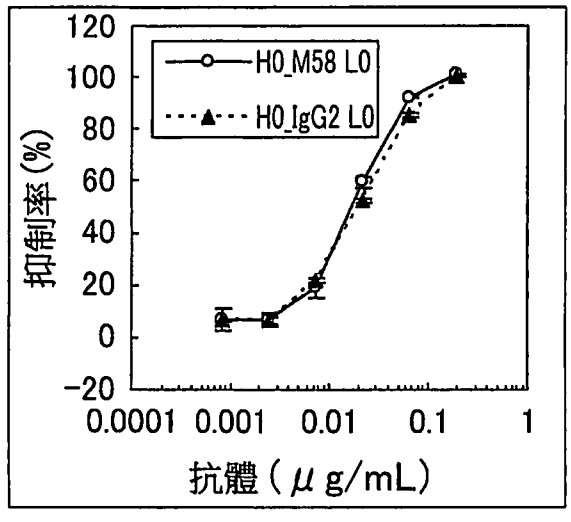

100
10
1
0.1
血液中的抗體濃度(μg/mL)
0
7
14
21
時間(日)
◆ : huPM1-IgG1
△ : huPM1-M58

圖17


120
100
80
60
40
20
0
抑制率(%)
H0_SKSC L0
H0_M58 L0
0.001
0.01
0.1
1
抗體(μg/mL)


120
100
80
60
40
20
0
-20
抑制率(%)
H0_M58 L0
H0_IgG2 L0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
抗體(μg/mL)

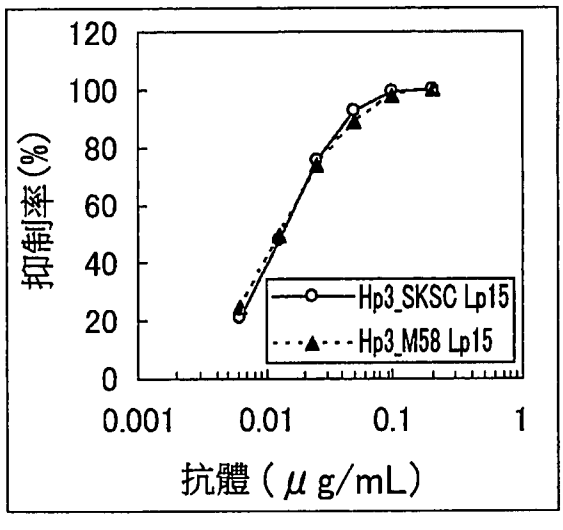

120
100
80
60
40
20
0
抑制率(%)
Hp3_SKSC Lp15
Hp3_M58 Lp15
0.001
0.01
0.1
1
抗體(μg/mL)

圖18

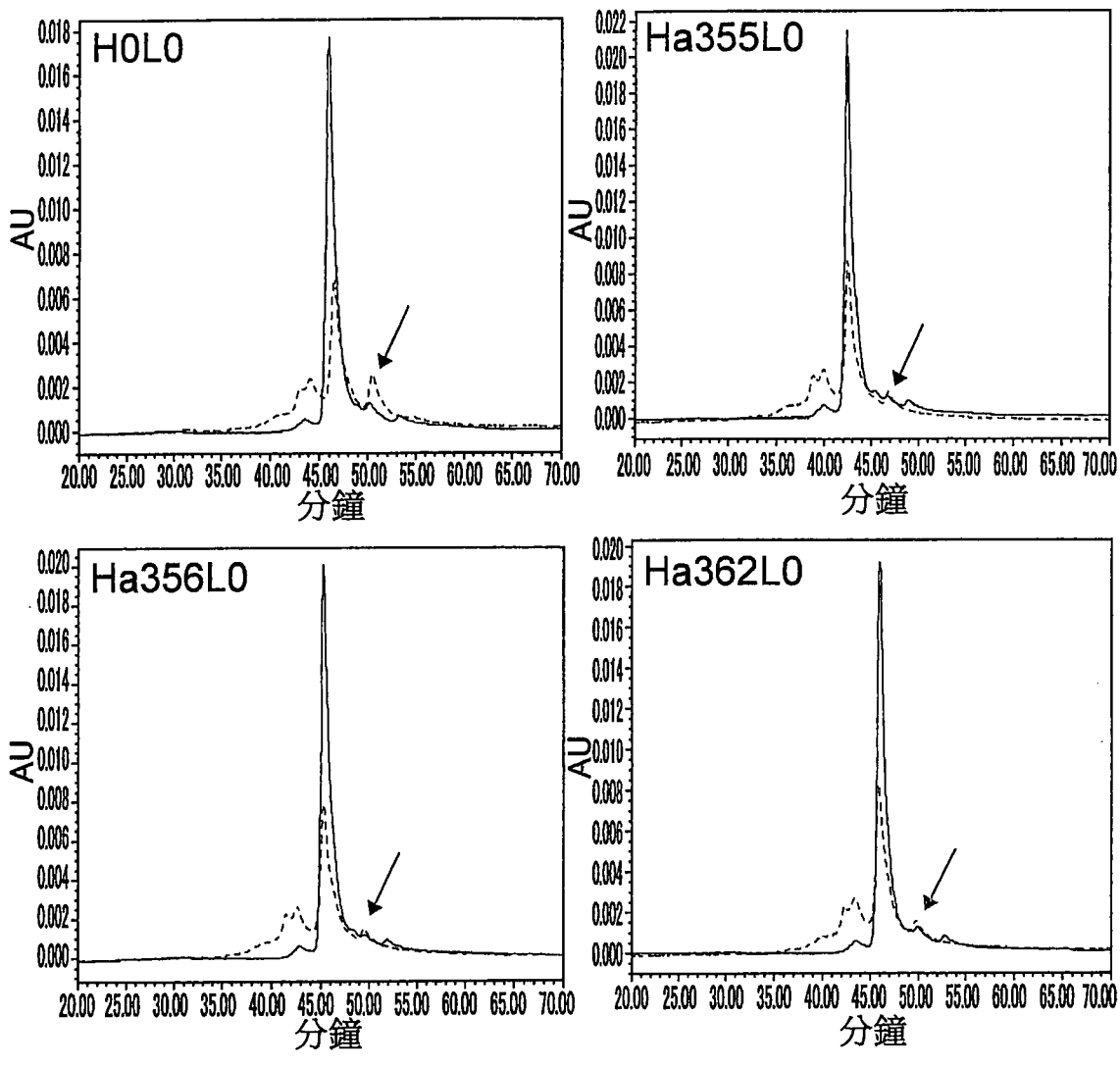

H0L0
Ha355L0
Ha356L0
Ha362L0
AU
分鐘
20.00 25.00 30.00 35.00 40.00 45.00 50.00 55.00 60.00 65.00 70.00

圖19

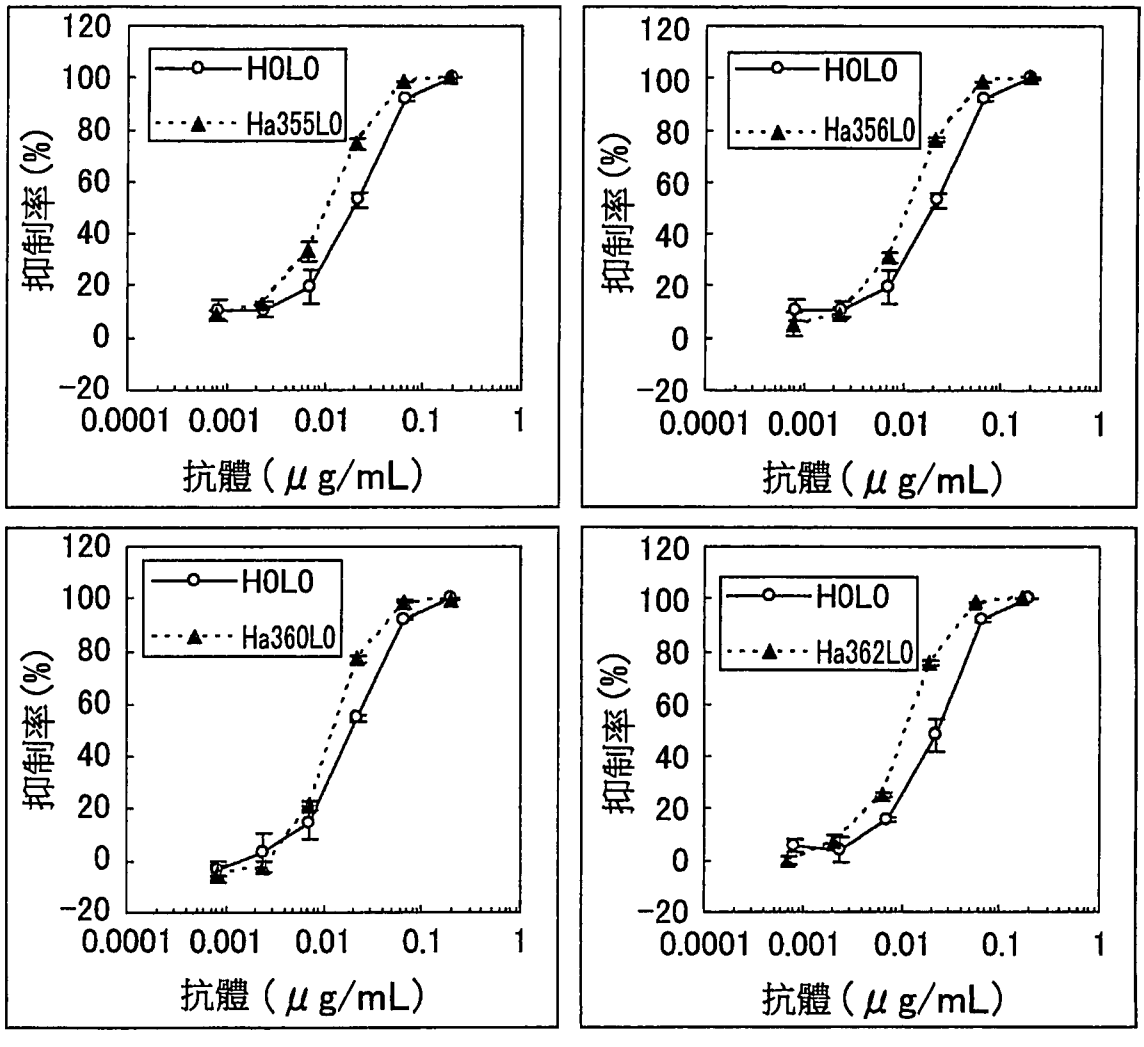

120
100
80
60
40
20
0
-20
抑制率 (%)
0.0001 0.001 0.01 0.1 1
抗體 (μg/mL)
HOLO
Ha355LO
Ha356LO
Ha360LO
Ha362LO

圖20

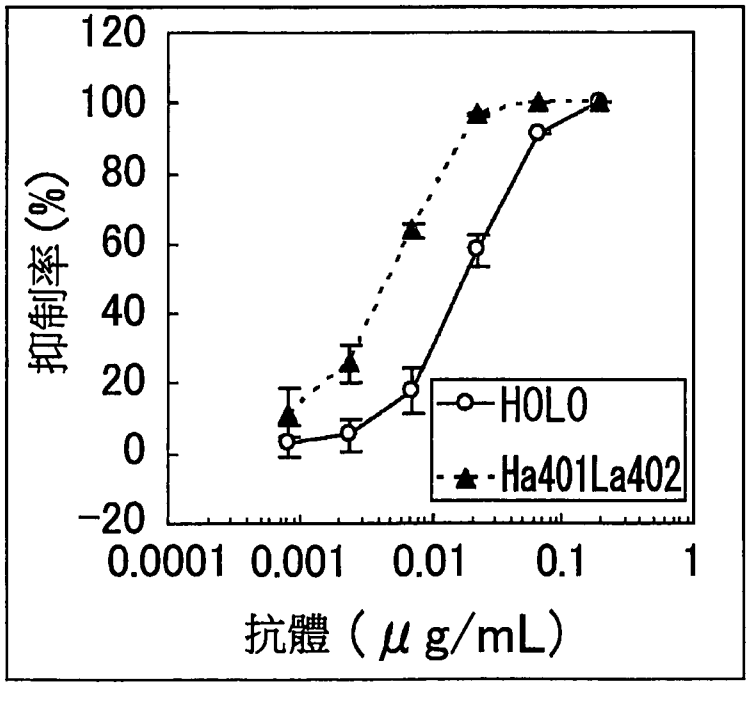

120
100
80
60
40
20
0
-20
抑制率 (%)
0.0001 0.001 0.01 0.1 1
抗體 (μg/mL)
HOLO
Ha401La402

圖21

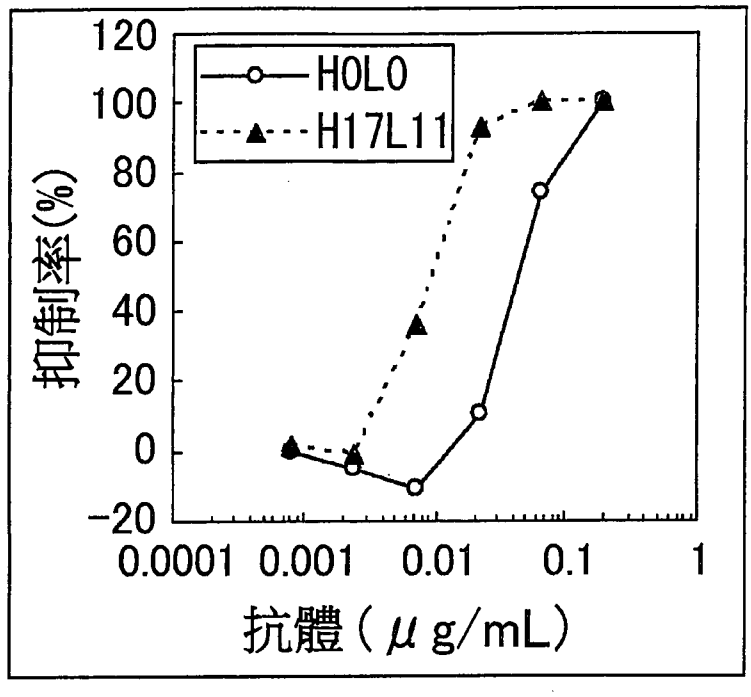

120
100
80
60
40
20
0
-20
抑制率(%)
H0L0
H17L11
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
抗體(μg/mL)

圖22

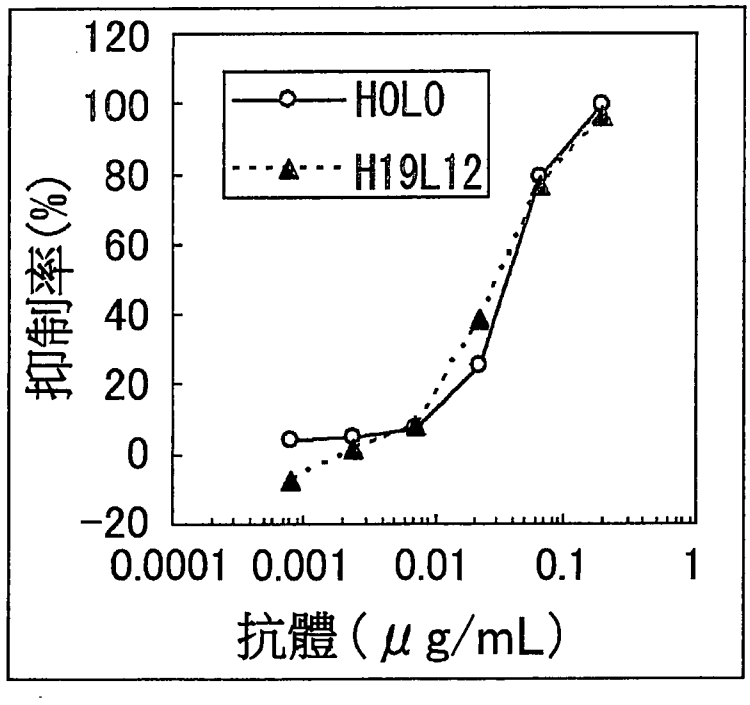

120
100
80
60
40
20
0
-20
抑制率(%)
H0L0
H19L12
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
抗體(μg/mL)

圖23

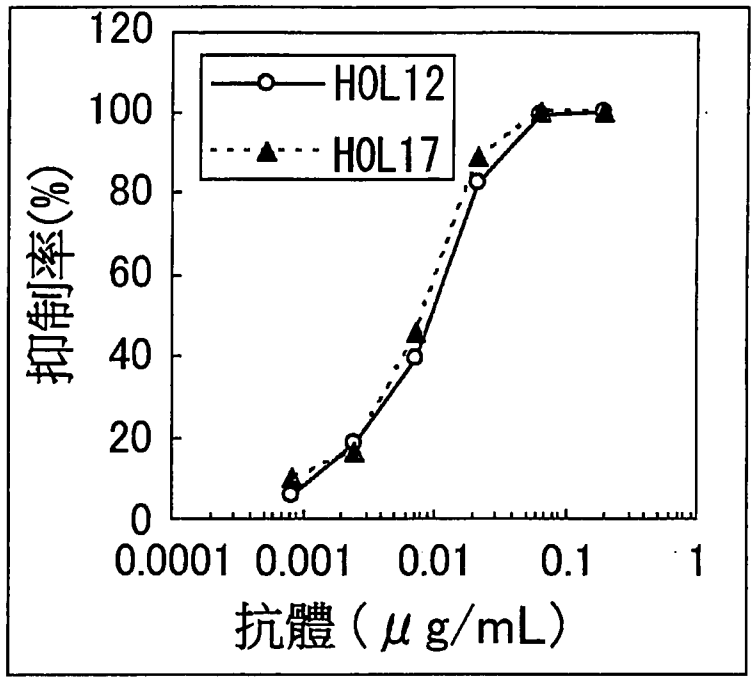


圖24

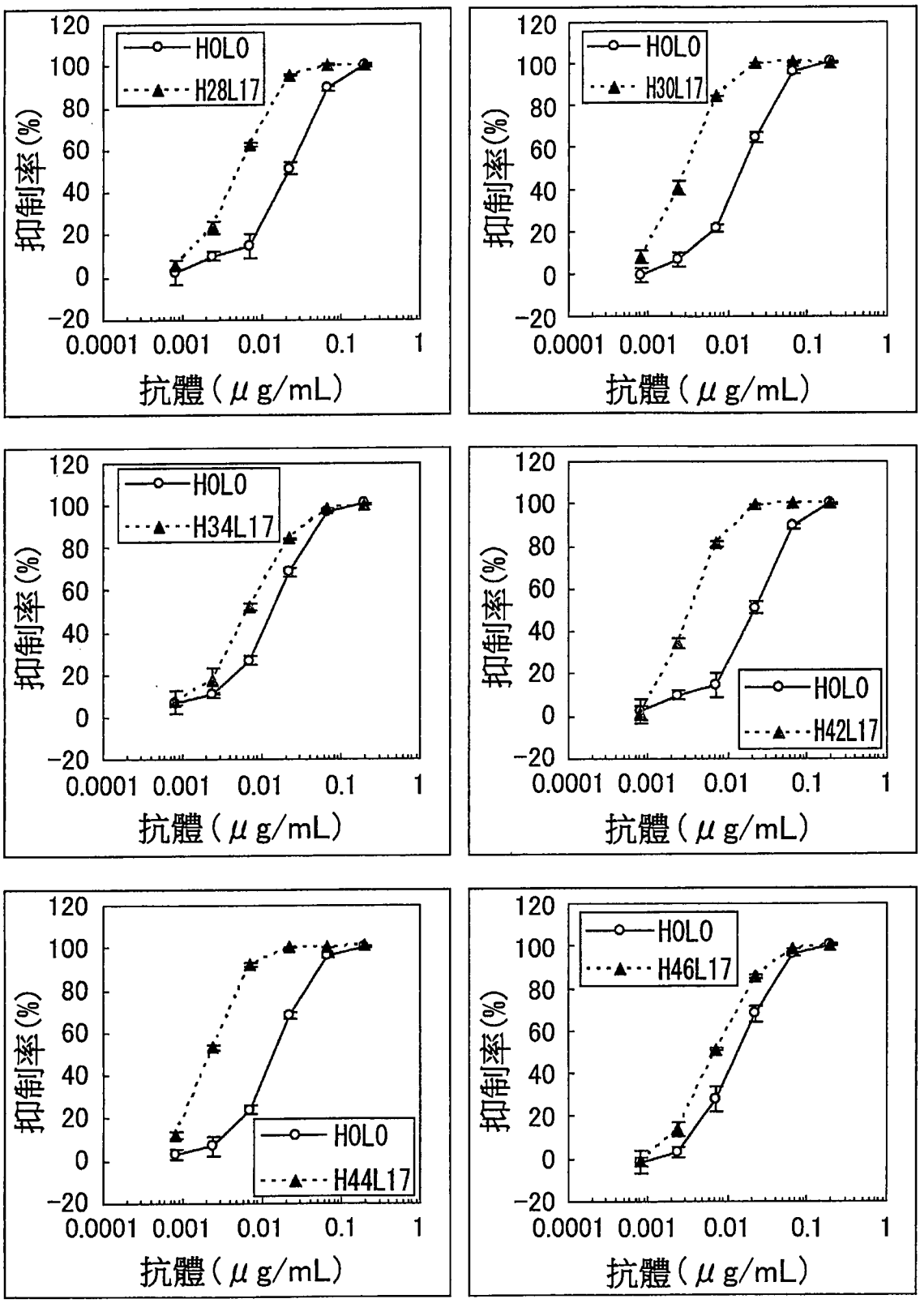

120
100
80
60
40
20
0
-20
抑制率(%)
0.0001 0.001 0.01 0.1 1
抗體(μg/mL)
HOLO
H28L17
H30L17
H34L17
H42L17
H44L17
H46L17

圖25-1

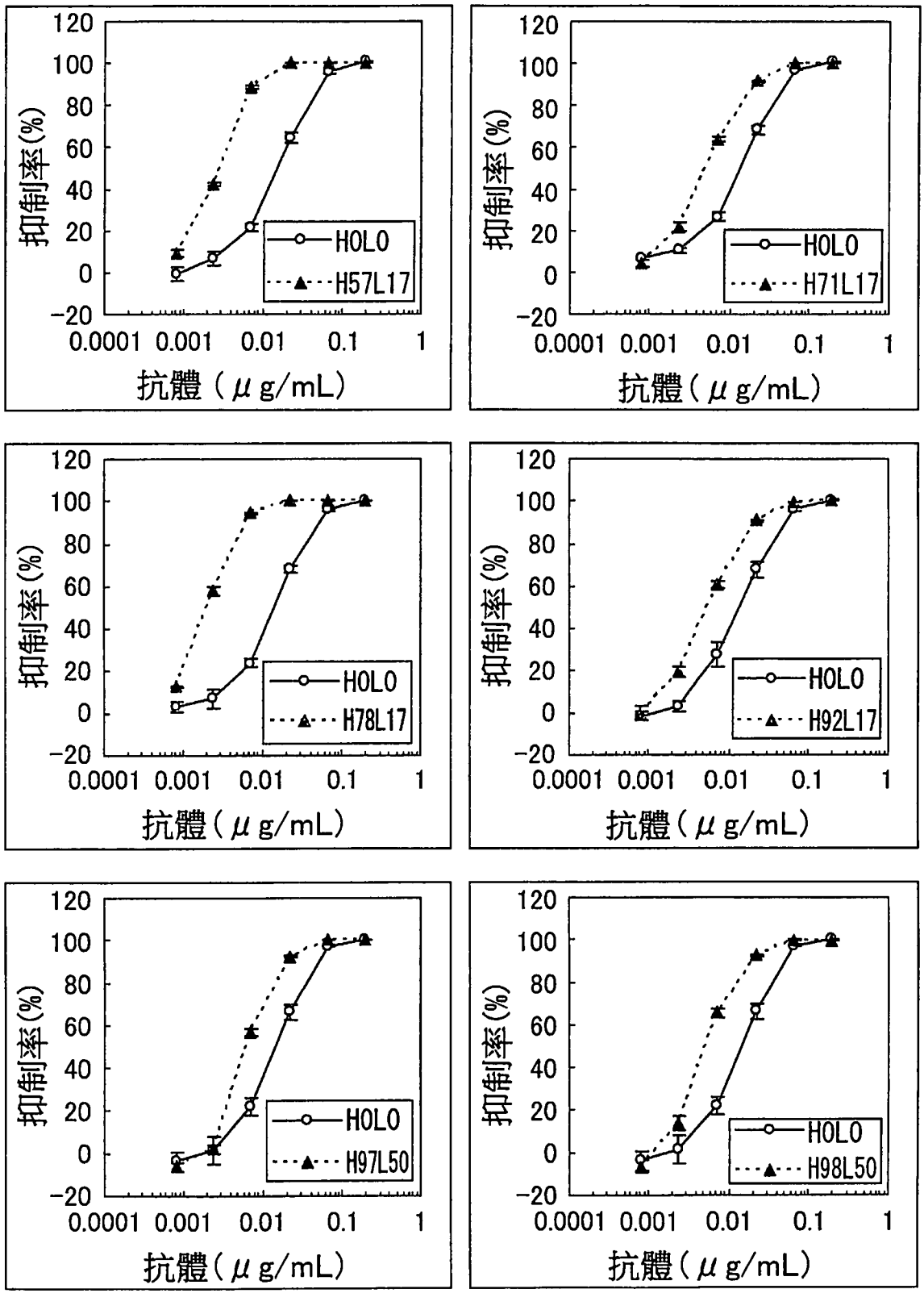

120
100
80
60
40
20
0
-20
抑制率(%)
0.0001 0.001 0.01 0.1 1
抗體（μg/mL）
H0L0
H57L17
H71L17
H78L17
H92L17
H97L50
H98L50

圖25-2

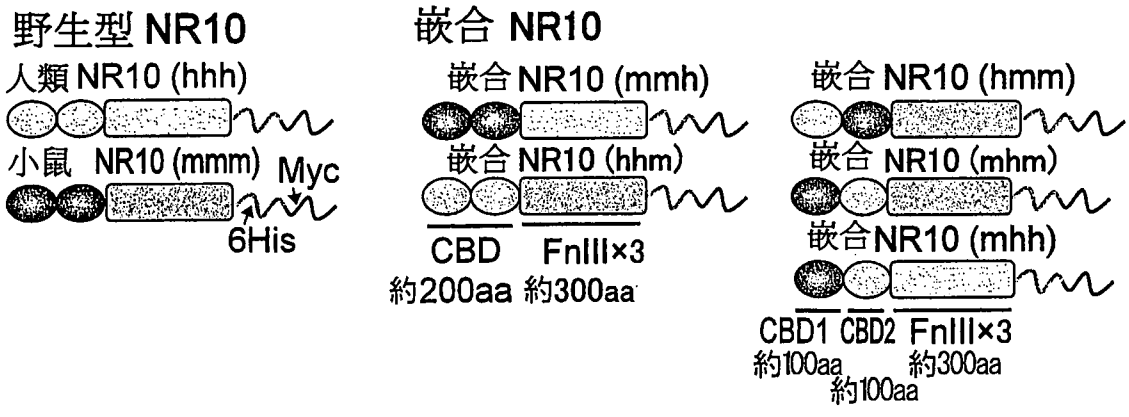

野生型 NR10
人類 NR10 (hhh)
小鼠 NR10 (mmm)
Myc
6His
嵌合 NR10
嵌合 NR10 (mmh)
嵌合 NR10 (hhm)
CBD
FnIII×3
約200aa
約300aa
嵌合 NR10 (hmm)
嵌合 NR10 (mhm)
嵌合NR10 (mhh)
CBD1
CBD2
FnIII×3
約100aa
約100aa
約300aa

圖26

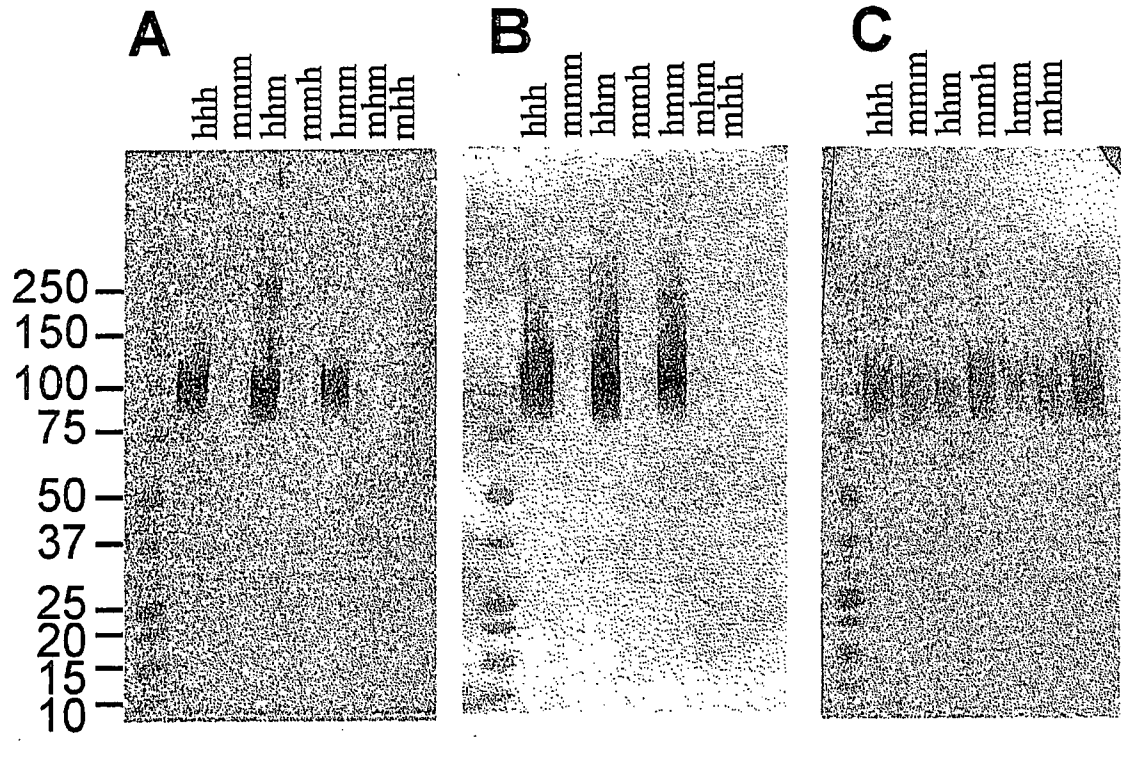

A
B
C
hhh
mmm
hhm
mmh
hmm
mhm
mhh
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

圖27

人類化

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4
	0 1 2 3		4	5 6	6 7 8 9	10	11
	1234567890123456789012345678901234567890	12345	6789012345678901	2ab4567890123456	7890123456789012abc345678901234	5678901abcd23456789012	3
HO	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	GYIMN	WVRQAPGQGLEWMG	LINPYNGGTSYNQKFKG	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	DGYDDGPYTMDY	WGQGTLVTVSS
Hp5			-Q-S				
Hp7				E			
Hp8				-D			
Hp6				D			
Hp9				Q			
Hp1				Q			
Hp13				QD			
Hp3				Q-QD			

序列識別號：50

圖28-1

201634479

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	
	0 1 2 3		4	5 6	6 7 8 9	10	11	
	123456789012345678901234567890	12345	67890123456789	012ab456789012345	67890123456789012abc3456789012 34	567890abcd12	34567890123	
H0	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	GYIMN	WVRQAPGQGLEWMG	LINPYNGGTSYNQKFKG	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	DGYDDGPYTMDY	WGQGTLVTVSS	序列識別號：50
Ha355	------------------------------	-----	--------------	-----------------	--------------------------------	---------LET	-----------	
Ha356	------------------------------	-----	--------------	-----------------	--------------------------------	----------ET	-----------	
Ha360	------------------------------	-----	--------------	-----------------	--------------------------------	-L--------ET	-----------	
Ha362	------------------------------	-----	--------------	-----------------	--------------------------------	-L--------ES	-----------	
Ha101	------------------------------	--V--	--------------	-----------------	--------------------------------	------------	-----------	
Ha103	------------------------------	---I-	--------------	-----------------	--------------------------------	------------	-----------	
Ha111	------------------------------	---L-	--------------	-----------------	--------------------------------	------------	-----------	
Ha204	------------------------------	-----	--------------	---------D-------	--------------------------------	------------	-----------	
Ha219	------------------------------	-----	--------------	------------P----	--------------------------------	------------	-----------	
Ha401	------------------------------	--VI-	--------------	---------D-------	--------------------------------	------------	-----------	
H17	------------------------------	--VL-	--------------	---------D--PQ-QD	--------------------------------	------------	-----------	
H19	------------------------------	--A--	--------------	---------D--PQ-QD	--------------------------------	------------	-----------	

圖28-2

	FR1				CDR1	FR2		CDR2		FR3				CDR3	FR4	
	0	1	2	3		4		5	6	6	7	8	9	10	11	
	1234567890123456789012345678901				12345	6789012345678	9	012ab456789012345		6789012345678901abc34567890123456				7890abcd123	4567890123	
H0	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT				GYIWN	WVRQAPGQGLEWMG		LINPYNGGTSYNQKFKG		RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR				DGYDDGPYTMDY	WGQGTLVTVSS	序列識別號：50
H28					-VL-			D--PQ-QD						LET		
H30								D--PQ-QD						LET		
H34					-A-			D--PQ-QD						LET		
H42					-VL-			D--PQ-QD		K				LET		
H44								D--PQ-QD		K				LET		
H46					-A-			D--PQ-QD		K				LET		
H57								D--PQ-Q						LET		
H71					-A-			D--PQ-Q						LET		
H78								D--PQ-Q		K				LET		
H92					-A-			D--PQ-Q		K				LET		
H97								Q-QD						LET		
H98								Q-QD		K				LET		

圖28-3

201634479

人類化

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	
	0 1 2 1234567890123456789012 3	3 4567ab01234	4 5678901234567 89	5 0123456	6 7 8 7890123456789012345678	9 90123456 7	
LO	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RTSENIYSFLA	WYQQKPGKAPKLLIY	NAKTLAK	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	QHHYESPLT	序列識別號：52
Lp1	----------	Q----------	----------	-------	----------	---------	
Lp2	----------	----D------	----------	-------	----------	---------	
Lp3	----------	----------	----------	D------	----------	---------	
Lp4	----------	----------	----------	--Q----	----------	---------	
Lp7	----------	----------	----------	-----E-	----------	---------	
Lp5	----------	----------	----------	------Q	----------	---------	
Lp6	----------	----------	----------	------D	----------	---------	
Lp15	----------	Q---D------	----------	--Q-E-Q	----------	---------	

圖29-1

201634479

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3
	0 1 2 1234567890123456789012 3	3 4567ab01234	4 5678901234567890	5 01234567	6 7 8 7890123456789012345678901234567 8	9 90123456 7
L0	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RTSENIYSFLA	WYQQKPGKAPKLLIY	NAKTLAK	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	QHHYESPLT
La134	----------	-------R---	----------	----------	----------	---------
La130	----------	-------R-V	----------	----------	----------	---------
La303	----------	----------	----------	----------	----------	----D----
La328	----------	----------	----------	----------	----------	-----D---
La326	----------	----------	----------	----------	----------	--------F
La402	----------	Q------R-V	----------	----------	----------	----D----
L11	----------	Q---D--R-V	----------	--Q-E-Q	----------	----D----
L12	----------	Q---D----V	----------	--Q-E-Q	----------	----D----
L17	----------	QA--D----V	----------	--Q-E-Q	----------	----D----
L50	----------	QA--D-----	----------	--Q-E-Q	----------	----D----

序列識別號：52

圖29-2

201634479