

申請日期	86.7.03.
案 號	86109394
類 別	C12N ¹⁵ / ₄₉ , C07K ¹⁴ / ₁₆ .

公告本

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

A61K³⁹/₅₁

發明
新 型

專 利 說 明 書

I221846

一、發明 新 型 名稱	中 文	HIV被膜多肽及疫苗
	英 文	HIV ENVELOPE POLYPEPTIDES AND VACCINE
二、發明 創 作 人	姓 名	菲利浦 W. 伯曼
	國 籍	美國
	住、居所	美國加利福尼亞州波杜拉谷市奇耶尼街95號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商建南德克公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國加利福尼亞州南舊金山市坡德山布倫諾大街460號
	代 表 人 姓 名	史亞芬 雷恩

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地區) 申請專利，申請日期：1996.7.8. 案號：08/676,737 ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明背景

發明領域

本發明是有關HIV被膜多肽及含此多肽之疫苗。

相關技藝之說明

後天免疫缺失症候群(AIDS)是由鑑知為人類免疫缺失病毒(HIV)之反轉錄病毒所引起的。在此已投注極多的努力發展出以抗體或細胞反應之誘導為基礎之可誘導保護性免疫反應之疫苗。近來基於安全理由，已使用亞單位疫苗，其中以HIV蛋白質而非經減弱的或殺死之病毒為疫苗中之免疫原。亞單位疫苗通常包括gp120，其為在病毒表面上之HIV被膜蛋白質部份。

關於HIV被膜蛋白質已有充份描述，且編碼許多HIV株之HIV被膜之胺基酸及核酸序列是已知的(Myers, G. et al., 1992. Human Retroviruses and AIDS。核酸及胺基酸序列之編輯及分析。Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, New Mexico)。HIV被膜蛋白質是約160 kd (gp160)之糖蛋白，其以羧基末端區固定在膜雙層上。突出至水性環境包圍病毒粒子之N-末端片段，gp120，及C-末端片段，gp41，橫跨膜。經由宿主-細胞調介之過程，gp160可解離形成gp120及完整的膜蛋白gp41。由於在gp120及gp41間無共價之粘附，自由態gp120有時會自病毒粒子及受感染細胞之表面釋出。

gp120分子由60,000道耳吞之多肽核心組成，其以N-鏈結之糖基化作用充份修飾，以增加分子之表現分子量至

五、發明說明(2)

120,000道耳吞。gp120之胺基酸序列含有5個相當固有的區域，散置有5個高度可變區域。於gp120一級序列中18個半胱胺酸殘基之位置及gp120序列中約24個N-鏈結之糖基化作用位置中的13個位置為所有gp120序列共有的。高可變區域含有充份的胺基酸置換，嵌入及刪除。在這些區域中序列的變化，造成各種病毒分離物之gp120分子間高達30%的整體序列變異性。估不論此變異，所有的gp120序列均保有病毒與病毒受體CD4結合，及與gp41交互作用誘導病毒及宿主細胞膜融合之能力。

gp120是充作亞單位疫苗候選者，病毒蛋白質(最易受免疫侵襲影響者)之充份研究之主題。目前，利用gp120 MN株之臨床試驗正在進行中。然而，在證實或反駁疫苗效力上迄今尚無人類疫苗有足夠量以供研究。

候選HIV-1疫苗發展受阻於HIV-1感染活體內或試管內模式之缺乏，其可確實接近人類自然感染之狀況。已描述許多候選HIV-1疫苗[Berman et al. ; J. Virol. 7 : 4464-9 (1992) ; Haigwood et al. ; J. Virol. 66 : 172-82 (1992) ; Salmon-Ceron et al. ; AIDS Res. and Human Retroviruses 11 : 1479-86 (1995)]，其可誘生可廣泛交叉反應之抗體以中和試管內各式各樣的HIV-1分離物。然而，試管內分析法到活體內保護性免疫之關聯性並未確定。雖然許多疫苗已對黑猩猩提供為同質及異質HIV-1株之保護作用，但在T細胞株，或經外源凝集素-及細胞動素-活化之周邊血液單核細胞(PBMCs)上所進行之試管內中和作用分析，則保護作用

五、發明說明(3)

始終無法與之互有關係。[Berman et al. ; Nature 345 : 622-5 (1990) ; Bruck et al. ; Vaccine 12(12) : 1141-8 (1994) ; El-Amad et al. ; AIDS 9 : 1313-22 (1995) ; Girard et al. ; J. Virol. 69 : 6239-48 (1995) ; 及 Fulz et al ; Science 256 : 1687-1690 (1992)]。雖然在黑猩猩身上成功的保護作用是一種鼓舞，且已有歷史證明是疫苗效力可信賴之指示，但在所有 HIV-1 感染之實驗室模式中，感染條件仍與人體中自然感染顯著地不同。

活體內及試管內實驗性 HIV-1 感染均有所限制，即製備病毒貯液以供試管內或活體內感染力實驗所必需之 HIV 試管內之擴大作用有遺傳選擇性，所造成的病毒類似種類範圍和用來發展培養物之臨床檢品中存在之變異株範圍有異 [Kusumi et al. ; J. Virol. 66 : 875 (1992) ; Meyerhans et al. ; Cell 58 : 901-10 (1989)]。由於這些不確定性，以及甚至和病毒傳染之量，涉及於最初複製中之位置及細胞型式，及病毒傳播之動力學，目前可運用於試管內或活體內分析法中以可信賴地預測疫苗效力有關之更大的不確定性均是令人置疑的。

已進入人體臨床試驗的候選 HIV-1 疫苗之一為在中國含鼠卵 (CHO) 細胞中製備之來自 HIV-1 MN 株之重組體 gp120 (MN-rgp120) (Berman et al. ; J. Virol. 7 : 4464-9 (1992))。迄今，約有 499 位成人參與此疫苗的 1 及 2 期免疫力及安全性試驗。收集至今之資料顯示，MN-rgp120 是安全的，具免疫原性的，且依至 0，1 及 6 個月之免疫接種程式可在 95%

五、發明說明(4)

以上之經免疫個體中誘生高效價之中和抗體[Belshe et al.; JAMA 272(6) : 475-80 (1994) ; McElrath ; Seminars in Cancer Biol. 6 : 1-11 (1995)]。然而，在這些試驗過程中，接受MN-rgp120的9位志願者中，經為高危險性行為已被HIV-1所感染。諸如此類的小的試驗，具低感染率之族群及最低量安慰劑之對照組，均無法提供充份之統計力來證實或反駁疫苗效力。

然而，以gp120或另外的HIV蛋白質為基礎之有效疫苗，在提供對額外HIV株保護作用上仍待探求，以避免此疾病之散佈。

背景技藝之說明

重組體亞單位疫苗述於Berman et al., PCT/US91/02250(以WO91/15238號發表，於1991年10月17日)。也見如，Hu et al., Nature 328 : 721-724 (1987)(牛痘病毒-HIV被膜重組體疫苗)；Arthur et al., J. Virol. 63(12) : 5046-5053 (1989)(經純化之gp120)；及Berman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 : 5200-5204 (1988)(重組體被膜糖蛋白gp120)。

gp120之許多序列是已知的。此中所指之來自HIV-1_{LAI} IIIB亞株之gp120序列，係由Muesing et al.,所決定的"Nucleic acid structure and expression of the human AIDS/lymphadenopathy retrovirus, Nature 313 : 450-458 (1985)。來自HIV-1 NY-5, Jrscf, Z6, Z321及HXB2株之gp120序列，由Myers et al.,列於"Human Retroviruses and AIDS : A compilation and analysis of nucleic acid and amino acid

五、發明說明 (6)

圖2說明於HIV-1感染之種痘者中CD4阻斷抗體反應之動力學。於所示之時間點收集血清，並分析可阻斷 $[^{125}\text{I}]$ -標記之MN-rgp120與細胞表面CD4結合之抗體。箭頭表示注射日期。加號表示所偵測之HIV-1感染第一次時間。陰影區表示於HIV-1感染後收集之資料。來自種痘者C6之資料示於A圖；C8於B圖；C7，C圖；C11，D圖；C10，E圖；C17，F圖；及C15，G圖。

圖3說明來自病毒被膜糖蛋白(gp120)之預測的胺基酸序列。原病毒DNA序列以PCR自PBMCs中擴大，再選殖至PRK5表現質體。自各受感染種痘者中，由雙股質體DNA可定序二個純系。序列編號參考gp120開始的中硫胺酸殘基。基於比較目的，所示之序列始於成熟的，完全經處理修飾之被膜糖蛋白第12號胺基酸(相當於gp120開放讀譯架構41號位置)。陰影區表示在中和表位上之序列，深色框表示多形性，被視為在可與MN-rgp120反應之病毒中和MAbs結合上十分重要。保留性(C)區以及可變(V)區示於序列上。框出處為序列同質及多形性。

圖4說明製備自病毒之重組體gp120之免疫沉澱作用。重組體gp120s來自七個病毒，係由293s細胞之瞬時轉感作用所製備。細胞以 ^{35}S 甲硫胺酸代謝地標記，且生長之調適細胞培養物上清液與MN-rgp120之多株抗血清免疫沉澱。以SDS-PAGE解析免疫沉澱物，並由放射自顯術具象化。C8之a及b列相當於純系C8.3及C8.6；C6之a及b列相當於純系C6.1及C6.5；C7之a及b列相當於純系C7.2及C7.10；

五、發明說明 (12)

表 1

純系 C6.1

GGG	GTA	CCT	GTG	TGG	AAG	GAA	GCA	ACC	ACC	ACT	CTA	36
Gly	Val	Pro	Val	Trp	Lys	Glu	Ala	Thr	Thr	Thr	Leu	
1				5				10				
TTT	TGT	GCA	TCA	GAT	GCT	AAA	GCA	TAT	GAC	ACA	GAG	75
Phe	Cys	Ala	Ser	Asp	Ala	Lys	Ala	Tyr	Asp	Thr	Glu	Val
	15					20					25	
CAT	AAT	GTT	TGG	GCC	ACA	CAT	GCT	TGT	GTA	CCC	ACA	114
His	Asn	Val	Trp	Ala	Thr	His	Ala	Cys	Val	Pro	Thr	Asp
			30					35				
CCA	AAC	CCA	CAA	GAA	ATG	GTA	TTG	GAA	AAT	GTG	ACA	153
Pro	Asn	Pro	Gln	Glu	Met	Val	Leu	Glu	Asn	Val	Thr	Glu
	40					45				50		
GAT	TTT	AAC	ATG	TGG	AAA	AAT	GAC	ATG	GTA	GAA	CAG	192
Asp	Phe	Asn	Met	Trp	Lys	Asn	Asp	Met	Val	Glu	Gln	Met
		55				60						
CAT	GAG	GAT	ATA	ATC	AGT	TTA	TGG	GAT	CAA	AGC	CTA	231
His	Glu	Asp	Ile	Ile	Ser	Leu	Trp	Asp	Gln	Ser	Leu	Lys
	65				70				75			
CCA	TGT	GTA	AAA	TTA	ACC	CCA	CTC	TGT	ATT	ACT	TTA	270
Pro	Cys	Val	Lys	Leu	Thr	Pro	Leu	Cys	Ile	Thr	Leu	Asn
	80					85					90	
TGC	ACC	AAT	TGG	AAG	AAG	AAT	GAT	ACT	AAA	ACT	AAT	309
Cys	Thr	Asn	Trp	Lys	Lys	Asn	Asp	Thr	Lys	Thr	Asn	Ser
			95					100				
AGT	AGT	ACT	ACA	ACT	AAT	AAT	AGT	AGT	GCT	ACA	GCT	348
Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Asn	Asn	Ser	Ser	Ala	Thr	Ala	Asn
	105				110					115		
AGT	AGT	AGT	ACT	ACA	ACT	AAT	AGT	AGT	TGG	GGA	GAG	387
Ser	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Asn	Ser	Ser	Trp	Gly	Glu	Ile
		120				125						
AAG	GAG	GGA	GAA	ATA	AAG	AAC	TGC	TCT	TTC	AAT	ATC	426
Lys	Glu	Gly	Glu	Ile	Lys	Asn	Cys	Ser	Phe	Asn	Ile	Thr
	130				135				140			
ACA	AGC	ATA	AGA	GAC	AAG	GTG	AAG	AAA	GAA	TAT	GCA	465
Thr	Ser	Ile	Arg	Asp	Lys	Val	Lys	Lys	Glu	Tyr	Ala	Leu
	145					150					155	
TTT	TAT	AGC	CTT	GAT	GTA	GTA	CCA	ATA	GAA	AAT	GAT	504
Phe	Tyr	Ser	Leu	Asp	Val	Val	Pro	Ile	Glu	Asn	Asp	Asn
			160					165				
ACT	AGC	TAT	AGG	TTG	AGA	AGT	TGT	AAC	ACC	TCA	GTC	543
Thr	Ser	Tyr	Arg	Leu	Arg	Ser	Cys	Asn	Thr	Ser	Val	Ile
	170					175					180	
ACA	CAA	GCC	TGT	CCA	AAG	GTA	ACT	TTT	GAG	CCA	ATT	582
Thr	Gln	Ala	Cys	Pro	Lys	Val	Thr	Phe	Glu	Pro	Ile	Pro
		185						190				
ATA	CAT	TAT	TGT	ACC	CCG	GCT	GGT	TTT	GCG	ATT	CTG	621
Ile	His	Tyr	Cys	Thr	Pro	Ala	Gly	Phe	Ala	Ile	Leu	Lys
	195				200				205			
TGT	AGA	GAT	AAA	AAG	TTC	AAT	GGA	ACA	GGA	CCA	TGC	660
Cys	Arg	Asp	Lys	Lys	Phe	Asn	Gly	Thr	Gly	Pro	Cys	Lys
	210					215					220	
AAT	GTT	AGC	ACA	GTA	CAA	TGT	GCA	CAT	GGA	ATT	AAG	699
Asn	Val	Ser	Thr	Val	Gln	Cys	Ala	His	Gly	Ile	Lys	Pro
			225					230				
GTA	GTG	TCA	ACT	CAA	CTG	CTG	TTA	AAT	GGC	AGC	CTA	738
Val	Val	Ser	Thr	Gln	Leu	Leu	Leu	Asn	Gly	Ser	Leu	Ala
	235				240					245		
GAA	GAA	GAG	GTA	ATA	ATT	AGA	TCT	GCC	AAT	TTC	TCA	777
Glu	Glu	Glu	Val	Ile	Ile	Arg	Ser	Ala	Asn	Phe	Ser	Asn
			250					255				

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

AAT GCT AAA ATC ATA ATA GTA CAG TTG AGG GAA CCT GTA 816
 Asn Ala Lys Ile Ile Val Gln Leu Arg Glu Pro Val
 260 265 270
 GAA ATT AAT TGT ACA AGA CCC AGC AAC AAT ACA ATA AAA 855
 Glu Ile Asn Cys Thr Arg Pro Ser Asn Asn Thr Ile Lys
 275 280 285
 GGT ATA CAC ATA GGA CCA GGG AGA GCA TTT TAT GCA ACA 894
 Gly Ile His Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Ala Thr
 290 295
 GGA GAC ATA CGA GGA GAT ATA AGA CAA GCA CAT TGT AAC 933
 Gly Asp Ile Arg Gly Asp Ile Arg Gln Ala His Cys Asn
 300 305 310
 ATT AGT GGA GCA AAA TGG AAT AAC ACT TTA AAG AAG GTA 972
 Ile Ser Gly Ala Lys Trp Asn Asn Thr Leu Lys Lys Val
 315 320
 GTT AAA AAA TTA AAA GAA CAA TTT CCA AAT AAA ACA ATA 1011
 Val Lys Lys Leu Lys Glu Gln Phe Pro Asn Lys Thr Ile
 325 330 335
 GTC TTT AAC CAT TCC TCA GGA GGG GAC CCA GAA ATT GTA 1050
 Val Phe Asn His Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val
 340 345 350
 ATG CAC AGT TTT AAT TGT CAA GGG GAA TTT TTC TAC TGT 1089
 Met His Ser Phe Asn Cys Gln Gly Glu Phe Phe Tyr Cys
 355 360
 AAT ACA ACA AAG CTG TTT AAT AGT ACT TGG AAT GAT ACT 1128
 Asn Thr Thr Lys Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Asp Thr
 365 370 375
 ACA GAG TCA AAT AAC AAT GAT AGT ACT ATT ACA CTC CCA 1167
 Thr Glu Ser Asn Asn Asn Asp Ser Thr Ile Thr Leu Pro
 380 385
 TGC AGA ATA AAA CAA ATT ATA AAC ATG TGG CAG GAA ATA 1206
 Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Glu Ile
 390 395 400
 GGA AAA GCA ATG TAT GCC CCT CCC ACC AGA GGA GAA ATT 1245
 Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Thr Arg Gly Glu Ile
 405 410 415
 AAA TGT TCA TCA AAT ATT ACA GGA CTA CTG TTA ATA AGA 1284
 Lys Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Ile Arg
 420 425
 GAT GGT GGT ATT AAC ACT AGC GAT GCC ACC GAG ACC TTC 1323
 Asp Gly Gly Ile Asn Thr Ser Asp Ala Thr Glu Thr Phe
 430 435 440
 AGA CCG GGA GGA GGA GAT ATG AGG GAC AAT TGG AGA AGT 1362
 Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg Ser
 445 450
 GAA TTA TAT AAA TAT AAA GTA GTG AAA ATT GAG CCA TTA 1401
 Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu
 455 460 465
 GGA GTA GCA CCC ACC AAG GCA AAG AGA AGA GTG CAG 1440
 Gly Val Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln
 470 475 480
 AGA GAA AAA AGA GCA GTA ACA CTA GGA GCT ATG TTC CTT 1479
 Arg Glu Lys Arg Ala Val Thr Leu Gly Ala Met Phe Leu
 485 490
 GGG TTC TTA GGA GCA TAA AGC TTC 1503
 Gly Phe Leu Gly Ala Xaa Ser Phe
 495 500 501

純系 C6.5

GGG GTA CCT GTA TGG AAA GAA GCA ACC ACC ACT CTA 36
 Gly Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Leu
 1 5 10
 TTT TGT GCA TCA GAT GCT AAA GCA TAT GAC ACA GAG GTG 75
 Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu Val
 15 20 25

五、發明說明 (14)

CAT AAT GTT TGG GCC ACA CAT GCT TGT GTA CCC ACA GAC 114
 His Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr Asp
 30 35
 CCA AAC CCA CAA GAA ATG GTA TTG GAA AAT GTG ACA GAA 153
 Pro Asn Pro Gln Glu Met Val Leu Glu Asn Val Thr Glu
 40 45 50
 GAT TTT AAC ATG TGG AAA AAT GAC ATG GTA GAA CAG ATG 192
 Asp Phe Asn Met Trp Lys Asn Asp Met Val Glu Gln Met
 55 60
 CAT GAG ANT ATA ATC AGT TTA TGG GAT CAA AGC CTA AAA 231
 His Glu Xaa Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys
 65 70 75
 CCA TGT GTA AAA TTA ACC CCA CTC TGT ATT ACT TTA AAT 270
 Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Ile Thr Leu Asn
 80 85 90
 TGC ACC AAT TGG AAG GAG AAT GAT ACT AAA ACT AAT AGT 309
 Cys Thr Asn Trp Lys Glu Asn Asp Thr Lys Thr Asn Ser
 95 100
 AGT AGT ACT ACA ACT AAT AAT AGT AGT GCT ACA GCT AAT 348
 Ser Ser Thr Thr Thr Asn Asn Ser Ser Ala Thr Ala Asn
 105 110 115
 AGT AGT AGT ACT ACA ACT AAT AGT AGT TGG GGA GAG ATA 387
 Ser Ser Ser Thr Thr Thr Asn Ser Ser Trp Gly Glu Ile
 120 125
 AAG GAG GGA GAA ATA AAG AAC TGC TCT TTC AAT ATC ACC 426
 Lys Glu Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr
 130 135 140
 ACA GGC ATA AGA GAC AAG GTG AAG AAA GAA TAT GCA CTT 465
 Thr Gly Ile Arg Asp Lys Val Lys Lys Glu Tyr Ala Leu
 145 150 155
 TTT TAT AGC CTT GAT GTA GTA CCA ATA GAA AAT GAT AAT 504
 Phe Tyr Ser Leu Asp Val Val Pro Ile Glu Asn Asp Asn
 160 165
 ACT AGC TAT AGG TTG AGA AGT TGT AAC ACC TCA GTC ATT 543
 Thr Ser Tyr Arg Leu Arg Ser Cys Asn Thr Ser Val Ile
 170 175 180
 ACA CAA GCC TGT CCA AAG GTA ACT TTT GAG CCA ATT CCC 582
 Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Thr Phe Glu Pro Ile Pro
 185 190
 ATA CAT TAT TGT ACC CCG GCT GGT TTT GCG ATT CTG AAG 621
 Ile His Tyr Cys Thr Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys
 195 200 205
 TGT AAA GAT AAA AAG TTC AAT GGA ACA GGA CCA TGC AAA 660
 Cys Lys Asp Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Lys
 210 215 220
 AAT GTT AGC ACA GTA CAA TGT ACA CAT GGA ATT AAG CCA 699
 Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Lys Pro
 225 230
 GTA GTG TCA ACT CAA CTG CTG TTA AAT GGC AGC CTA GCA 738
 Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala
 235 240 245
 GAA GAA GAG GTA ATA ATT AGA TCT GCC AAT TTC TCA AAC 777
 Glu Glu Glu Val Ile Ile Arg Ser Ala Asn Phe Ser Asn
 250 255
 AAT GCT AAA ATC ATA ATA GTA CAG TTG AAG GAA CCT GTA 816
 Asn Ala Lys Ile Ile Ile Val Gln Leu Lys Glu Pro Val
 260 265 27
 GAA ATT AAT TGT ACA AGA CCC AGC AAC AAT ACA ATA AAA 855
 Glu Ile Asn Cys Thr Arg Pro Ser Asn Asn Thr Ile Lys
 275 280 285
 GGT ATA CAC ATA GGA CCA GGG AGA GCA TTT TAT GCA ACA 894
 Gly Ile His Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Ala Thr
 290 295

A7

B7

五、發明說明 (15)

GGA GAC ATA CGA GGA GAT ATA AGA CAA GCA CAT TGT AAC 933
 Gly Asp Ile Arg Gly Asp Ile Arg Gln Ala His Cys Asn
 300 305 310
 ATT AGT GGA GCA AAA TGG AAT AAC ACT TTA AAG AAG GTA 972
 Ile Ser Gly Ala Lys Trp Asn Asn Thr Leu Lys Lys Val
 315 320
 GTT ATA AAA TTA AAA GAA CAA TTT CCA AAT AAA ACA ATA 1011
 Val Ile Lys Leu Lys Glu Gln Phe Pro Asn Lys Thr Ile
 325 330 335
 GTC TTT AAC CAT TCC TCA GGA GGG GAC CCA GAA ATT GTA 1050
 Val Phe Asn His Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val
 340 345 350
 ATG CAC AGT TTT AAT TGT CAA GGG GAA TTT TTC TAC TGT 1089
 Met His Ser Phe Asn Cys Gln Gly Glu Phe Phe Tyr Cys
 355 360
 AAT ACA ACG AAG CTG TTT AAT AGT ACT TGG AAT GAT ACT 1128
 Asn Thr Thr Lys Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Asp Thr
 365 370 375
 ACA GAG TCA AAT AAC AAT GAT AGT ACT ATT ACA CTC CCA 1167
 Thr Glu Ser Asn Asn Asn Asp Ser Thr Ile Thr Leu Pro
 380 385
 TGC AGA ATA AAA CAA ATT ATA AAC ATG TGG CAG GAA GTA 1206
 Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Glu Val
 390 395 400
 GGA AAA GCA ATG TAT GCC CCT CCC ATC AGA GGA GAA ATT 1245
 Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly Glu Ile
 405 410 415
 AAA TGT TCA TCA AAT ATT ACA GGA CTA CTG TTA ACA AGA 1284
 Lys Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg
 420 425
 GAT GGT GGT ATT AAC ACT AGC GAT GCC ACC GAG ACC TTC 1323
 Asp Gly Gly Ile Asn Thr Ser Asp Ala Thr Glu Thr Phe
 430 435 440
 AGA CCG GGA GGA GGA GAT ATG AGG GAC AAT TGG AGA AGT 1362
 Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg Ser
 445 450
 GAA TTA TAT AAA TAT AAA GTA GTG AAA ATT GAG CCA TTA 1401
 Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu
 455 460 465
 GGA GTA GCA CCC ACC AAG GCA AAG AGA AGA GTG GTG CAG 1440
 Gly Val Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln
 470 475 480
 AGA GAA AAA AGA GCA GTA ACA CTA GGA GCT ATG TTC CTT 1479
 Arg Glu Lys Arg Ala Val Thr Leu Gly Ala Met Phe Leu
 485 490
 GGG TTC TTG GGA GCA TAA AGC TTC 1503
 Gly Phe Leu Gly Ala Xaa Ser Phe
 495 500 501

純系 C8.3

G GTA CCT GTA TGG AAA GAA GCA ACC ACC ACT CTA TTT 37
 Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Leu Phe
 1 5 10
 TGT GCA TCA GAT GCT AAA GCA TAT GAT ACA GAG GTA CAT 76
 Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu Val His
 15 20 25
 AAT GTT TGG GCT ACA CAT GCC TGT GTA CCC ACA GAC CCC 115
 Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro
 30 35
 AAC CCA CAA GAA GTA GTA TTG GAA AAT GTA ACA GAA AAT 154
 Asn Pro Gln Glu Val Val Leu Glu Asn Val Thr Glu Asn
 40 45 50
 TTT AAC ATG TGG AAA AAT AAC ATG GTA GAA CAG ATG CAT 193
 Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln Met His
 55 60

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A7

B7

五、發明說明 (16)

GAG	GAT	ATA	ATC	AGT	TTA	TGG	GAT	CAA	AGT	CTA	AAG	CCA	232
Glu	Asp	Ile	Ile	Ser	Leu	Trp	Asp	Gln	Ser	Leu	Lys	Pro	
65					70					75			
TGT	GTA	AAA	TTA	ACC	CCA	CTC	TGT	GTT	ACT	TTA	AAT	TGC	271
Cys	Val	Lys	Leu	Thr	Pro	Leu	Cys	Val	Thr	Leu	Asn	Cys	
	80					85						90	
ACT	AAT	TTG	GAG	AAT	GCT	AAT	AAT	ACC	GAG	AAT	GCT	AAT	310
Thr	Asn	Leu	Glu	Asn	Ala	Asn	Asn	Thr	Glu	Asn	Ala	Asn	
				95					100				
AAT	ACC	AAT	AAT	TAT	ACC	TTG	GGG	ATG	GAG	AGA	GGT	GAA	349
Asn	Thr	Asn	Asn	Tyr	Thr	Leu	Gly	Met	Glu	Arg	Gly	Glu	
	105					110					115		
ATA	AAA	AAC	TGC	TCT	TTC	AAT	ATC	ACC	ACA	AGC	TTA	AGA	388
Ile	Lys	Asn	Cys	Ser	Phe	Asn	Ile	Thr	Thr	Ser	Leu	Arg	
			120					125					
GAT	AAG	GTG	AAA	AAA	GAA	TAT	GCA	TTG	TTT	TAT	AAA	CTT	427
Asp	Lys	Val	Lys	Lys	Glu	Tyr	Ala	Leu	Phe	Tyr	Lys	Leu	
130					135					140			
GAT	GTA	GTA	CAA	ATA	GAT	AAT	AGT	ACC	AAC	TAT	AGG	CTG	466
Asp	Val	Val	Gln	Ile	Asp	Asn	Ser	Thr	Asn	Tyr	Arg	Leu	
		145					150					155	
ATA	AGT	TGT	AAT	ACC	TCA	GTC	ATT	ACA	CAG	GCC	TGT	CCA	505
Ile	Ser	Cys	Asn	Thr	Ser	Val	Ile	Thr	Gln	Ala	Cys	Pro	
				160					165				
AAG	GTA	TCC	TTT	GAG	CTA	ATT	CCC	ATA	CAT	TAT	TGT	GCC	544
Lys	Val	Ser	Phe	Glu	Leu	Ile	Pro	Ile	His	Tyr	Cys	Ala	
	170					175					180		
CCG	GCT	GGT	TTT	GCG	ATT	CTA	AAG	TGT	AAA	GAT	AAG	AAG	583
Pro	Ala	Gly	Phe	Ala	Ile	Leu	Lys	Cys	Lys	Asp	Lys	Lys	
			185					190					
TTC	AAT	GGA	ACA	GGA	CCA	TGT	AAA	AAT	GTC	AGC	ACA	GTA	622
Phe	Asn	Gly	Thr	Gly	Pro	Cys	Lys	Asn	Val	Ser	Thr	Val	
195					200					205			
CAA	TGT	ACA	CAT	GGA	ATT	AGA	CCA	GTA	GTA	TCA	ACT	CAA	661
Gln	Cys	Thr	His	Gly	Ile	Arg	Pro	Val	Val	Ser	Thr	Gln	
		210				215						220	
CTA	CTG	TTA	AAT	GGC	AGT	CTA	GCA	GAA	GAA	GAG	ATA	GTA	700
Leu	Leu	Leu	Asn	Gly	Ser	Leu	Ala	Glu	Glu	Glu	Ile	Val	
				225					230				
ATT	AGA	TCT	GAA	AAT	ATC	ACA	GAC	AAT	GCT	AAA	ACC	ATA	739
Ile	Arg	Ser	Glu	Asn	Ile	Thr	Asp	Asn	Ala	Lys	Thr	Ile	
	235					240					245		
ATA	GTG	CAG	CTA	AAT	GAA	TCT	ATA	GTG	ATT	AAT	TGT	ACA	778
Ile	Val	Gln	Leu	Asn	Glu	Ser	Ile	Val	Ile	Asn	Cys	Thr	
			250					255					
AGA	CCC	AAT	AAC	AAC	ACA	AGA	AAA	AGT	ATA	AAT	ATA	GGA	817
Arg	Pro	Asn	Asn	Asn	Thr	Arg	Lys	Ser	Ile	Asn	Ile	Gly	
260					265						270		
CCA	GGG	AGA	GCA	TTC	TAT	ACA	ACA	GGA	GAC	ATA	ATA	GGA	856
Pro	Gly	Arg	Ala	Phe	Tyr	Thr	Thr	Gly	Asp	Ile	Ile	Gly	
		275					280					285	
GAT	ATA	AGA	CAA	GCA	CAT	TGT	AAC	CTT	AGT	AAA	ACA	CAA	895
Asp	Ile	Arg	Gln	Ala	His	Cys	Asn	Leu	Ser	Lys	Thr	Gln	
				290				295					
TGG	GAA	AAA	ACG	TTA	AGA	CAG	ATA	GCT	ATA	AAA	TTA	GAA	934
Trp	Glu	Lys	Thr	Leu	Arg	Gln	Ile	Ala	Ile	Lys	Leu	Glu	
	300					305					310		
GAA	AAA	TTT	AAG	AAT	AAA	ACA	ATA	GCC	TTT	AAT	AAA	TCC	973
Glu	Lys	Phe	Lys	Asn	Lys	Thr	Ile	Ala	Phe	Asn	Lys	Ser	
			315					320					
TCA	GGA	GGG	GAC	CCA	GAA	ATT	GTA	ATG	CAC	AGT	TTT	AAT	1012
Ser	Gly	Gly	Asp	Pro	Glu	Ile	Val	Met	His	Ser	Phe	Asn	
325					330						335		

A7

B7

五、發明說明 (17)

TGT GGA GGG GAA TTT TTC TAC TGT AAT ACA ACA AAA CTG 1051
 Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Thr Thr Lys Leu
 340 345 350
 TTT AAT AGT ACC TGG AAT TTA ACA CAA CCG TTT AGT AAT 1090
 Phe Asn Ser Thr Trp Asn Leu Thr Gln Pro Phe Ser Asn
 355 360
 ACC GGG AAT CGT ACT GAA GAG TTA AAT ATT ACA CTC CCA 1129
 Thr Gly Asn Arg Thr Glu Glu Leu Asn Ile Thr Leu Pro
 365 370 375
 TGC AGA ATA AAA CAA ATC ATA AAC TTG TGG CAG GAA GTA 1168
 Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Leu Trp Gln Glu Val
 380 385
 GGC AAA GCA ATG TAT GCC CCT CCC ATC AGA GGA CAA ATT 1207
 Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly Gln Ile
 390 395 400
 AGA TGT TCA TCA AAT ATT ACA GGG CTA CTA TTA ACA AGA 1246
 Arg Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg
 405 410 415
 GAT GGT GGA AGT AAC ACC GGT GAC AAC AGG ACT GAG ACC 1285
 Asp Gly Gly Ser Asn Thr Gly Asp Asn Arg Thr Glu Thr
 420 425
 TTT AGA CCT GGA GGA GGA GAT ATG AGG GAC AAT TGG AGA 1324
 Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg
 430 435 440
 AGT GAA TTA TAT AAA TAT AAA GTA GTA AGA ATT GAA CCA 1363
 Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Arg Ile Glu Pro
 445 450
 TTA GGA GTA GCA CCC ACC CAG GCA AAG AGA AGA GTG GTG 1402
 Leu Gly Val Ala Pro Thr Gln Ala Lys Arg Arg Val Val
 455 460 465
 CAA AGA GAA AAA AGA GCA GTG GGG ATA GGA GCT ATG TTC 1441
 Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Ile Gly Ala Met Phe
 470 475 480
 CTT GGG TTC TTG GGA GAT AA 1461
 Leu Gly Phe Leu Gly Asp
 485 486

純系 C8.6

G GTA CCT GTG TGG AAA GAA GCA ACC ACC ACT CTA TTT 37
 Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe
 1 5 10
 TGT GCA TCA GAT GCT AAA GCA TAT GAT ACA GAG GTA CAT 76
 Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu Val His
 15 20 25
 AAT GTT TGG GCT ACA CAT GCC TGT GTA CCC ACA GAC CCC 115
 Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro
 30 35
 AAC CCA CAA GAA GTA GTA TTG GAA AAT GTA ACA GAA AAT 154
 Asn Pro Gln Glu Val Val Leu Glu Asn Val Thr Glu Asn
 40 45 50
 TTT AAC ATG TGG AAA AAT AAC ATG GTA GAA CAG ATG CAT 193
 Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln Met His
 55 60
 GAG GAT ATA ATC AGT TTA TGG GAT CAA AGT CTA AAG CCA 232
 Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro
 65 70 75
 TGT GTA AAA TTA ACC CCA CTC TGT GTT ACT TTA AAT TGC 271
 Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys
 80 85 90
 ACT AAT TTG GAG AAT GCT AAT AAT ACC GAG AAT GCT AAT 310
 Thr Asn Leu Glu Asn Ala Asn Asn Thr Glu Asn Ala Asn
 95 100
 AAT ACC AAT AAT TAT ACC TTG GGG ATG GAG AGA GGT GAA 349
 Asn Thr Asn Asn Tyr Thr Leu Gly Met Glu Arg Gly Glu
 105 110 115

五、發明說明 (18)

AGA AAA AAC TGC TCT TTC AAT ATC ACC ACA AGC TTA AGA 388
 Arg Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Ser Leu Arg
 120 125

GAT AAG GGG AAA AAA GAA TAT GCA TTG TTT TAT AAA CTT 427
 Asp Lys Gly Lys Lys Glu Tyr Ala Leu Phe Tyr Lys Leu
 130 135 140

GAT GTA GTA CAA ATA GAT AAT AGT ACC AAC TAT AGG CTG 466
 Asp Val Val Gln Ile Asp Asn Ser Thr Asn Tyr Arg Leu
 145 150 155

ATA AGT TGT AAT ACC TCA GTC ATT ACA CAG GCC TGT CCA 505
 Ile Ser Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro
 160 165

AAG GTA TCC TTT GAG CCA ATT CCC ATA CAT TAT TGT GCC 544
 Lys Val Ser Phe Glu Pro Ile Pro Ile His Tyr Cys Ala
 170 175 180

CCG GCT GGT TTT GCG ATT CTA AAG TGT AAA GAT AAG AAG 583
 Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Lys Asp Lys Lys
 185 190

TTC AAT GGA ACA GGA CCA TGT AAA AAT GTC AGG ACA GTA 622
 Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Lys Asn Val Arg Thr Val
 195 200 205

CAA TGT ACA CAT GGA ATT AGA CCA GTA GTA TCA ACT CAA 661
 Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr Gln
 210 215 220

CTA CTG TTA AAT GGC AGT CTA GCA GAA GAA GAG ATA GTA 700
 Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Ile Val
 225 230

ATT AGA TCT GAA AAT ATC ACA GAC AAT GCT AAA ACC ATA 739
 Ile Arg Ser Glu Asn Ile Thr Asp Asn Ala Lys Thr Ile
 235 240 245

ATA GTG CAG CTA AAT GAA TCT ATA GTG ATT AAT TGT ACA 778
 Ile Val Gln Leu Asn Glu Ser Ile Val Ile Asn Cys Thr
 250 255

AGA CCC AAT AAC AAC ACA AGA AAA AGT ATA AAT ATA GGA 817
 Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys Ser Ile Asn Ile Gly
 260 265 270

CCA GGG AGA GCA TTC TAT ACA ACA GGA GAC ATA ATA GGA 856
 Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Thr Thr Gly Asp Ile Ile Gly
 275 280 285

GAT ATA AGA CAA GCA CAT TGT AAC CTT AGT AAA ACA CAA 895
 Asp Ile Arg Gln Ala His Cys Asn Leu Ser Lys Thr Gln
 290 295

TGG GAA AAA ACG TTA AGA CAG ATA GCT ATA AAA TTA GAA 934
 Trp Glu Lys Thr Leu Arg Gln Ile Ala Ile Lys Leu Glu
 300 305 310

GAA AAA TTT AAG AAT AAA ACA ATA GCC TTT AAT AAA TCC 973
 Glu Lys Phe Lys Asn Lys Thr Ile Ala Phe Asn Lys Ser
 315 320

TCA GGA GGG GAC CCA GAA ATT GTA ATG CAC AGT TTT AAT 1012
 Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His Ser Phe Asn
 325 330 335

TGT GGA GGG GGA TTT TTC TAC TGT AGT ACG AGA AAA CTG 1051
 Cys Gly Gly Gly Phe Phe Tyr Cys Ser Thr Arg Lys Leu
 340 345 350

TTT AAT AGT ACC TGG AAT TTA ACA CAA CCG TTT AGT AAT 1090
 Phe Asn Ser Thr Trp Asn Leu Thr Gln Pro Phe Ser Asn
 355 360

ACC GGG GAT CGT ACT GAA GAG TTA AAT ATT ACA CTC CCA 1129
 Thr Gly Asp Arg Thr Glu Glu Leu Asn Ile Thr Leu Pro
 365 370 375

TGC AGA ATA AAA CAA ATC ATA AAC TTG TGG CAG GAA GTA 1168
 Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Leu Trp Gln Glu Val
 380 385

五、發明說明 (19)

GGC AAA GCA ATG TAT GCC CCT CCC ATC AGA GGA CAA ATT 1207
 Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly Gln Ile
 390 395 400
 AGA TGT TCA TCA AAT ATT ACA GGG CTA CTA TTA AGG AGA 1246
 Arg Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Arg Arg
 405 410 415
 GAT GGT GGA AGT AAC ACC AGT GAC AAC CAG ACT GAG ACC 1285
 Asp Gly Gly Ser Asn Thr Ser Asp Asn Gln Thr Glu Thr
 420 425
 TTT AGA CCT GGG GGA GGA GAT ATG AGG GAC AAG TGG AGA 1324
 Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Lys Trp Arg
 430 435 440
 AGT GAA TTA TAT AAA TAT AAA GTA GTA AGA ATT GAA CCA 1363
 Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Arg Ile Glu Pro
 445 450
 TTA GGA GTA GCA CCC ACC CAG GCA AAG AGA AGA GTG GTG 1402
 Leu Gly Val Ala Pro Thr Gln Ala Lys Arg Arg Val Val
 455 460 465
 CAA AGA GAA AAA AGA GCA GTG GGG ATA GGA GCT ATG TTC 1441
 Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Ile Gly Ala Met Phe
 470 475 480
 CTT AGG TTC TTA GGA GAT AAA GCT TCT AGA GTC 1474
 Leu Arg Phe Leu Gly Asp Lys Ala Ser Arg Val
 485 490 491

純系 C15.2

CTC GAG GTA CCT GTA TGG AAA GAA GCA ACT ACC ACT 36
 Leu Glu Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr
 1 5 10
 CTA TTT TGT GCA TCA GAT GCT AAA GCA TAT AAT ACA GAG 75
 Leu Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asn Thr Glu
 15 20 25
 AAA CAT AAT GTT TGG GCC ACA CAC GCC TGT GTA CCC ACA 114
 Lys His Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr
 30 35
 GAT CCC AAC CCA CAA GAA GTA GTA TTG GGA AAT GTG ACA 153
 Asp Pro Asn Pro Gln Glu Val Val Leu Gly Asn Val Thr
 40 45 50
 GAA AAT TTT AAC ATG TGG AAA AAT AAC ATG GTA GAA CAA 192
 Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln
 55 60
 ATG CAT GAA GAT ATA ATC AGT TTA TGG GAT CAA AGT CTA 231
 Met His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu
 65 70 75
 AAG CCA TGT GTA AAA TTA ACC CCA CTC TGT GTT ACT TTA 270
 Lys Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu
 80 85 90
 AAT TGC ACT GAT GAT TTA GGG AAT GCT ACT AAT ACC AAT 309
 Asn Cys Thr Asp Asp Leu Gly Asn Ala Thr Asn Thr Asn
 95 100
 AGT AGT GCC ACT ACC AAT AGT AGT AGT TGG GAA GAA ATG 348
 Ser Ser Ala Thr Thr Asn Ser Ser Trp Glu Glu Met
 105 110 115
 AAG GGG GAA ATG AAA AGA TGC TCT TTC AAT ATC ACC ACA 387
 Lys Gly Glu Met Lys Arg Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr
 120 125
 AGC ATA AGA GAT AAG ATT AAG AAA GAA CAT GCA CTT TTC 426
 Ser Ile Arg Asp Lys Ile Lys Lys Glu His Ala Leu Phe
 130 135 140
 TAT AGA CTT GAT GTA GTA CCA ATA GAT AAT GAT AAT ACC 465
 Tyr Arg Leu Asp Val Val Pro Ile Asp Asn Asp Asn Thr
 145 150 155

五、發明說明 (20)

ACA TAT AGG TTG ATA AAT TGT AAT ACC TCA GTC ATT ACA 504
 Thr Tyr Arg Leu Ile Asn Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr
 160 165

CAG GCC TGT CCA AAG GTA TCA TTT GAG CCA ATT CCC ATA 543
 Gln Ala Cys Pro Lys Val Ser Phe Glu Pro Ile Pro Ile
 170 175 180

CAT TTT TGT GCC CCG GCT GGT TTT GCG ATT CTA AAG TGT 582
 His Phe Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys
 185 190

AAT AAT AAG ACG TTC GAG GGA AAA GGA CCA TGT AAA AAT 621
 Asn Asn Lys Thr Phe Glu Gly Lys Gly Pro Cys Lys Asn
 195 200 205

GTC AGT ACA GTA CAA TGC ACA CAT GGA ATT AGG CCA GTA 660
 Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val
 210 215 220

GTG TCA ACT CAA CTG CTG TTA AAT GGC AGT CTA GCA GAA 699
 Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu
 225 230

GAA GAG GTA ATA ATT AGA TCT GAC AAT ATC ACA GAC AAT 738
 Glu Glu Val Ile Ile Arg Ser Asp Asn Ile Thr Asp Asn
 235 240 245

ACT AAA ACC ATT ATA GTA CAG CTA AAC GAA TCT GTA GTA 777
 Thr Lys Thr Ile Ile Val Gln Leu Asn Glu Ser Val Val
 250 255

ATT AAT TGT ACA AGA CCC AAC AAT ACA AGA AAA AGT 816
 Ile Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys Ser
 260 265 270

ATA CAT ATA GGA CCA GGG AGT GCA TTT TTT GCA ACA GGA 855
 Ile His Ile Gly Pro Gly Ser Ala Phe Phe Ala Thr Gly
 275 280 285

GAA ATA ATA GGA GAT ATA AGA CAA GCA CAC TGT AAC CTT 894
 Glu Ile Ile Gly Asp Ile Arg Gln Ala His Cys Asn Leu
 290 295

AGT AGA ACA CAA TGG AAT AAC ACT TTA GGA AAG ATA GTC 933
 Ser Arg Thr Gln Trp Asn Asn Thr Leu Gly Lys Ile Val
 300 305 310

ATA AAA TTA AGA GAA CAA TTT AGA AAA CAA TTT GGA GAA 972
 Ile Lys Leu Arg Glu Gln Phe Arg Lys Gln Phe Gly Glu
 315 320

AAA ACA ATA GTC TTT AAT CGA TCC TCA GGA GGG GAC CCG 1011
 Lys Thr Ile Val Phe Asn Arg Ser Ser Gly Gly Asp Pro
 325 330 335

GAA ATT GCA ATG CAC AGT TTT AAT TGT GGA GGG GAA TTT 1050
 Glu Ile Ala Met His Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe
 340 345 350

TTC TAC TGT AAC ACA ACA GCA CTG TTT AAT AGT ACC TGG 1089
 Phe Tyr Cys Asn Thr Thr Ala Leu Phe Asn Ser Thr Trp
 355 360

AAT GTT ACT AAA GGG TTG AAT AAC ACT GAA GGA AAT AGC 1128
 Asn Val Thr Lys Gly Leu Asn Asn Thr Glu Gly Asn Ser
 365 370 375

ACA GGA GAT GAA AAT ATC ATA CTC CCA TGT AGA ATA AAA 1167
 Thr Gly Asp Glu Asn Ile Ile Leu Pro Cys Arg Ile Lys
 380 385

CAA ATT ATA AAC ATG TGG CAG GAA GTA GGA AAA GCA ATG 1206
 Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Glu Val Gly Lys Ala Met
 390 395 400

TAT GCC CCT CCC ATC AGT GGA CAA ATT AGA TGT TCA TCA 1245
 Tyr Ala Pro Pro Ile Ser Gly Gln Ile Arg Cys Ser Ser
 405 410 415

AAC ATT ACA GGG CTG CTA CTA ACA AGA GAT GGT GGT AGT 1284
 Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Ser
 420 425

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A7

B7

五、發明說明(21)

AAG AAC GAG AGC ATC ACC ACC GAG GTC TTC AGA CCT GGA 1323
 Lys Asn Glu Ser Ile Thr Thr Glu Val Phe Arg Pro Gly
 430 435 440
 GGA GGA GAT ATG AGG GAC AAT TGG AGA AGT GAA TTA TAT 1362
 Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr
 445 450
 AAA TAT AAA GTA GTA AAA ATT GAA CCA TTA GGA GTA GCG 1401
 Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Val Ala
 455 460 465
 CCC ACC AAG GCA AAG AGA AGA GTG GTG CAG AGA GAA AAA 1440
 Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys
 470 475 480
 AGA GCA GTG GGA ACA ATA GGA GCT ATG TTC CTT GGG TTC 1479
 Arg Ala Val Gly Thr Ile Gly Ala Met Phe Leu Gly Phe
 485 490
 TTG GGA GCA TAA AGC TTC TAG AGT CGA CCT GCA 1512
 Leu Gly Ala Xaa Ser Phe Xaa Ser Arg Pro Ala
 495 500 504

純系 C15.3

CTC GAG GTA CCT GTG TGG AAA GAA GCA ACT ACC ACT 36
 Leu Glu Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr
 1 5 10
 CTA TTT TGT GCA TCA GAT GCT AAA GCA TAT AAT ACA GAG 75
 Leu Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asn Thr Glu
 15 20 25
 AAA CAT AAT GTT TGG GCC ACA CAC GCC TGT GTA CCC ACA 114
 Lys His Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr
 30 35
 GAT CCC AAC CCA CAA GAA GTA GTA TTG GGA AAT GTG ACA 153
 Asp Pro Asn Pro Gln Glu Val Val Leu Gly Asn Val Thr
 40 45 50
 GAA AAT TTT AAC ATG TGG AAA AAT AAC ATG GTA GAA CAA 192
 Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln
 55 60
 ATG CAT GAA GAT ATA ATC AGT TTA TGG GAT CAA AGT CTA 231
 Met His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu
 65 70 75
 AAG CCA TGT GTA AAA TTA ACC CCA CTC TGT GTT ACT TTA 270
 Lys Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu
 80 85 90
 AAT TGC ACT GAT GAT TTA GGG AAT GCT ACT AAT ACC AAT 309
 Asn Cys Thr Asp Asp Leu Gly Asn Ala Thr Asn Thr Asn
 95 100
 AGC AGT GCC ACT ACC AAT AGT AGT AGT TGG GAA GAA ATG 348
 Ser Ser Ala Thr Thr Asn Ser Ser Ser Trp Glu Glu Met
 105 110 115
 AAG GGG GAA ATG AAA AGG TGC TCT TTC AAT ATC ACC ACA 387
 Lys Gly Glu Met Lys Arg Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr
 120 125
 AGC ATA AGA GAT AAG ATT AAG AAA GAA CAT GCA CTT TTC 426
 Ser Ile Arg Asp Lys Ile Lys Lys Glu His Ala Leu Phe
 130 135 140
 TAT AGA CTT GAT GTA GTA CCA ATA GAT AAT GAT AAT ACC 465
 Tyr Arg Leu Asp Val Val Pro Ile Asp Asn Asp Asn Thr
 145 150 155
 ACA TAT AGG TTG ATA AAT TGT AAT ACC TCA GTC ATT ACA 504
 Thr Tyr Arg Leu Ile Asn Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr
 160 165
 CAG GCC TGT CCA AAG GTA TCA TTT GAG CCA ATT CCC ATA 543
 Gln Ala Cys Pro Lys Val Ser Phe Glu Pro Ile Pro Ile
 170 175 180
 CAT TTT TGT GCC CCG GCT GGT TTT GCG ATT CTA AAG TGT 582
 His Phe Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys
 185 190

A7

B7

五、發明說明(22)

AAT	AAT	AAG	ACG	TTC	GAG	GGA	AAA	GGA	CCA	TGT	AAA	AAT	621
Asn	Asn	Lys	Thr	Phe	Glu	Gly	Lys	Gly	Pro	Cys	Lys	Asn	
195					200				205				
GTC	AGT	ACA	GTA	CAA	TGC	ACA	CAT	GGA	ATT	AGG	CCA	GTA	660
Val	Ser	Thr	Val	Gln	Cys	Thr	His	Gly	Ile	Arg	Pro	Val	
	210						215					220	
GTG	TCA	ACT	CAA	CTG	CTG	TTA	AAT	GGC	AGT	CTA	GCA	GAA	699
Val	Ser	Thr	Gln	Leu	Leu	Leu	Asn	Gly	Ser	Leu	Ala	Glu	
				225					230				
GAA	GAG	GTA	ATA	ATT	AGA	TCT	GGC	AAT	ATC	ACA	GAC	AAT	738
Glu	Glu	Val	Ile	Ile	Arg	Ser	Gly	Asn	Ile	Thr	Asp	Asn	
235						240					245		
ACT	AAA	ACC	ATT	ATA	GTA	CAG	CTA	AAG	GAA	TCT	GTA	GTA	777
Thr	Lys	Thr	Ile	Ile	Val	Gln	Leu	Asn	Glu	Ser	Val	Val	
			250						255				
ATT	AAT	TGT	ACA	AGA	TCC	AAC	AAC	AAT	ACA	AGA	AAA	AGT	816
Ile	Asn	Cys	Thr	Arg	Ser	Asn	Asn	Asn	Thr	Arg	Lys	Ser	
260					265					270			
ATA	CAT	ATA	GGA	CCA	GGG	AGT	GCA	TTT	TTT	GCA	ACA	GGA	855
Ile	His	Ile	Gly	Pro	Gly	Ser	Ala	Phe	Phe	Ala	Thr	Gly	
			275				280					285	
GAA	ATA	ATA	GGA	GAT	ATA	AGA	CAA	GCA	CAC	TGT	AAC	CTT	894
Glu	Ile	Ile	Gly	Asp	Ile	Arg	Gln	Ala	His	Cys	Asn	Leu	
				290					295				
AGT	AGA	ACA	CAA	TGG	AAT	AAC	ACT	TTA	GGA	AAG	ATA	GTC	933
Ser	Arg	Thr	Gln	Trp	Asn	Asn	Thr	Leu	Gly	Lys	Ile	Val	
300					305						310		
ATA	AAA	TTA	AGA	GAA	CAA	TTT	AGA	AAA	CAA	TTT	GGA	GAA	972
Ile	Lys	Leu	Arg	Glu	Gln	Phe	Arg	Lys	Gln	Phe	Gly	Glu	
			315					320					
AAA	ACA	ATA	GTC	TTT	AAT	CGA	TCC	TCA	GGA	GGG	GAC	CCG	1011
Lys	Thr	Ile	Val	Phe	Asn	Arg	Ser	Ser	Gly	Gly	Asp	Pro	
325					330					335			
GAA	ATT	GCA	ATG	CAC	AGT	TTT	AAT	TGT	GGA	GGG	GAA	TTT	1050
Glu	Ile	Ala	Met	His	Ser	Phe	Asn	Cys	Gly	Gly	Glu	Phe	
			340				345					350	
TTC	TAC	TGT	AAC	ACA	ACA	GCA	CTG	TTT	AAT	AGT	ACC	TGG	1089
Phe	Tyr	Cys	Asn	Thr	Thr	Ala	Leu	Phe	Asn	Ser	Thr	Trp	
				355					360				
AAT	GTT	ACT	AAA	GGG	TTG	AAT	AAC	ACT	GAA	GGA	AAT	AGC	1128
Asn	Val	Thr	Lys	Gly	Leu	Asn	Asn	Thr	Glu	Gly	Asn	Ser	
365					370						375		
ACA	GGG	GAT	GAA	AAT	ATC	ATA	CTC	CCA	TGT	AGA	ATA	AAA	1167
Thr	Gly	Asp	Glu	Asn	Ile	Ile	Leu	Pro	Cys	Arg	Ile	Lys	
			380					385					
CAA	ATT	ATA	AAC	ATG	TGG	CAG	GAA	GTA	GGA	AAA	GCA	ATG	1206
Gln	Ile	Ile	Asn	Met	Trp	Gln	Glu	Val	Gly	Lys	Ala	Met	
390					395					400			
TAT	GCC	CCT	CCC	ATC	AGT	GGA	CAA	ATT	AGA	TGT	TCA	TCA	1245
Tyr	Ala	Pro	Pro	Ile	Ser	Gly	Gln	Ile	Arg	Cys	Ser	Ser	
		405					410					415	
AAT	ATT	ACA	GGG	CTG	CTA	CTA	ACA	AGA	GAT	GGT	GGT	AGT	1284
Asn	Ile	Thr	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Arg	Asp	Gly	Gly	Ser	
				420					425				
AAG	AAC	GAG	AGC	ATC	ACC	ACC	GAG	GTC	TTC	AGA	CCT	GGA	1323
Lys	Asn	Glu	Ser	Ile	Thr	Thr	Glu	Val	Phe	Arg	Pro	Gly	
430						435					440		
GGA	GGA	GAT	ATG	AGG	GAC	AAT	TGG	AGA	AGT	GAA	TTA	TAT	1362
Gly	Gly	Asp	Met	Arg	Asp	Asn	Trp	Arg	Ser	Glu	Leu	Tyr	
			445				450						
AAA	TAT	AAA	GTA	GTA	AAA	ATT	GAA	CCA	TTA	GGA	GTA	GCG	1401
Lys	Tyr	Lys	Val	Val	Lys	Ile	Glu	Pro	Leu	Gly	Val	Ala	
455					460					465			

A7

B7

五、發明說明 (23)

CCC ACC AAG GCA AAG AGA AGA GTG GTG CAG AGA GAA AAA 1440
 Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys
 470 475 480
 AGA GCA GTG GGA ACA ATA GGA GCT ATG TTC CTT GGG TTC 1479
 Arg Ala Val Gly Thr Ile Gly Ala Met Phe Leu Gly Phe
 485 490
 TTA GGA GCA TAA AGC TTC TAG A 1501
 Leu Gly Ala Xaa Ser Phe Xaa
 495 500

純系 C7.2

GG GAA TTC GGA TCC GGG GTA CCT GTG TGG AAG GAA GCA 38
 Glu Phe Gly Ser Gly Val Pro Val Trp Lys Glu Ala
 1 5 10
 ACC ACC ACT CTA TTC TGT GCA TCA GAT GCT AGA GCA TAT 77
 Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser Asp Ala Arg Ala Tyr
 15 20 25
 GAC ACA GAG GTA CAT AAT GTT TGG GCC ACA CAT GCC TGT 116
 Asp Thr Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys
 30 35
 GTA CCC ACA GAC CCT AGT CCA CAA GAA GTA GTT TTG GAA 155
 Val Pro Thr Asp Pro Ser Pro Gln Glu Val Val Leu Glu
 40 45 50
 AAT GTG ACA GAA AAT TTT AAC ATG TGG AAA AAT AAC ATG 194
 Asn Val Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met
 55 60
 GTA GAA CAA ATG CAT GAG GAT ATA ATT AGT TTA TGG GAT 233
 Val Glu Gln Met His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp
 65 70 75
 CAA AGC TTA AAG CCA TGT GTA AAA TTA ACC CCA CTC TGT 272
 Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys
 80 85 90
 GTT ACT TTA AAT TGC AGT GAT TAT AGG AAT GCT ACT GAT 311
 Val Thr Leu Asn Cys Ser Asp Tyr Arg Asn Ala Thr Asp
 95 100
 TAT AAG AAT GCT ACT GAT ACC ACT AGT AGT AAC GAG GGA 350
 Tyr Lys Asn Ala Thr Asp Thr Thr Ser Ser Asn Glu Gly
 105 110 115
 AAG ATG GAG AGA GGA GAA ATA AAA AAC TGC TCT TTC AAT 389
 Lys Met Glu Arg Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn
 120 125
 ATT ACC ACA AGC ATA AAA AAT AAG ATG CAG AAA GAA TAT 428
 Ile Thr Thr Ser Ile Lys Asn Lys Met Gln Lys Glu Tyr
 130 135 140
 GCA CTT TTC TAT AAA CTT GAT ATA GTA CCA ATA GAT AAT 467
 Ala Leu Phe Tyr Lys Leu Asp Ile Val Pro Ile Asp Asn
 145 150 155
 ACA AGC TAT ACA TTG ATA AGT TGT AAC ACC TCA GTC ATT 506
 Thr Ser Tyr Thr Leu Ile Ser Cys Asn Thr Ser Val Ile
 160 165
 ACA CAG GCC TGT CCA AAG GTA TCC TTT GAA CCA ACT CCC 545
 Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Ser Phe Glu Pro Thr Pro
 170 175 180
 ATA CAT TAT TGT GCT CCG GCT GGT TTT GCG ATT CTA AAG 584
 Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys
 185 190
 TGT AAT GAT AAG AAG TTC AGT GGA AAA GGA GAA TGT AAA 623
 Cys Asn Asp Lys Lys Phe Ser Gly Lys Gly Glu Cys Lys
 195 200 205
 AAT GTC AGC ACA GTA CAA TGT ACA CAT GGA ATT AGG CCA 662
 Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro
 210 215 220
 GTA GTA TCA ACT CAA CTG CTG TTA AAT GGC AGT CTA GCA 701
 Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala
 225 230

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A7

B7

五、發明說明(24)

GAA GAA GAG GTG GTA ATT AGA TCT GAC AAT TTC ATA GAC 740
 Glu Glu Glu Val Val Ile Arg Ser Asp Asn Phe Ile Asp
 235 240 245
 AAT ACT AAA ACC ATA ATA GTA CAG CTG AAA GAA TCT GTA 779
 Asn Thr Lys Thr Ile Ile Val Gln Leu Lys Glu Ser Val
 250 255
 GAA ATT AAT TGT ATA AGA CCC AAC AAT AAT ACA AGA AAA 818
 Glu Ile Asn Cys Ile Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys
 260 265 270
 GGT ATA CAT ATA GGA CCA GGG AGA GCA TGG TAT GCA ACA 857
 Gly Ile His Ile Gly Pro Gly Arg Ala Trp Tyr Ala Thr
 275 280 285
 GGA GAA ATA GTA GGA GAT ATA AGA AAG GCA TAT TGT AAC 896
 Gly Glu Ile Val Gly Asp Ile Arg Lys Ala Tyr Cys Asn
 290 295
 ATT AGT AGA ACA AAA TGG AAT AAC ACT TTA ATA CAG ATA 935
 Ile Ser Arg Thr Lys Trp Asn Asn Thr Leu Ile Gln Ile
 300 305 310
 GCT AAC AAA TTA AAA GAA AAA TAT AAT ACA ACA ATA AGC 974
 Ala Asn Lys Leu Lys Glu Lys Tyr Asn Thr Thr Ile Ser
 315 320
 TTT AAT CGA TCC TCA GGA GGG GAC CCA GAA ATT GTA ACG 1013
 Phe Asn Arg Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Thr
 325 330 335
 CAT AGT TTT AAT TGT GGA GGG GAG TTT TTC TAC TGT GAT 1052
 His Ser Phe Asn Cys Gly Gly Phe Phe Tyr Cys Asp
 340 345 350
 TCA ACA CAA CTG TTT AAT AGT ACT TGG AAT TTA AAT GGT 1091
 Ser Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Leu Asn Gly
 355 360
 ACT TGG AAT TTT ACT GCA GGG TCA AAT GAA ACT GAA GGC 1130
 Thr Trp Asn Phe Thr Ala Gly Ser Asn Glu Thr Glu Gly
 365 370 375
 AAT ATC ACA CTC CCA TGC AGA ATA AAA CAA ATT ATA AAC 1169
 Asn Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn
 380 385
 AGG TGG CAG GAA GTA GGG AAA GCA ATG TAT GCC CCT CCC 1208
 Arg Trp Gln Glu Val Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro
 390 395 400
 ATC AGT GGA CAA ATA AAA TGC TCA TCA AAC ATT ACA GGG 1247
 Ile Ser Gly Gln Ile Lys Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly
 405 410 415
 ATG ATA TTA ACA AGG GAT GGT GGT AAC GAG AAC AAT AAT 1286
 Met Ile Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn Glu Asn Asn Asn
 420 425
 GAG AGC AGT ACT ACT GAG ACC TTC AGA CCG GGA GGA GGA 1325
 Glu Ser Ser Thr Thr Glu Thr Phe Arg Pro Gly Gly Gly
 430 435 440
 GAT ATG AGG AAC AAT TGG AGA AGT GAA TTA TAT AAA TAT 1364
 Asp Met Arg Asn Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr
 445 450
 AAA GTA GTA AAA ATT GAA CCA TTA GGA GTA GCA CCC ACC 1403
 Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Val Ala Pro Thr
 455 460 465
 AAG GCA AAG AGA AGA GTG GTG CAG AGA GAA AAA AGA GCA 1442
 Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala
 470 475 480
 GTG GGA GCG CTA GGA GCT ATG TTC CTT GGG TTC TTA GGA 1481
 Val Gly Ala Leu Gly Ala Met Phe Leu Gly Phe Leu Gly
 485 490
 GCA TAA AGC TTC TAG ACC GAC TCT AGA GGA TCC 1514
 Ala Xaa Ser Phe Xaa Thr Asp Ser Arg Gly Ser
 495 500 504

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

A7

B7

五、發明說明 (25)

純系 C7.10

G	GTA	CCT	GTG	TGG	AAG	GAA	GCA	ACC	ACC	ACT	CTA	TTC	37
	Val	Pro	Val	Trp	Lys	Glu	Ala	Thr	Thr	Thr	Leu	Phe	
	1				5					10			
TGT	GCA	TCA	GAT	GCT	AGA	GCA	TAT	GAC	ACA	GAG	GTA	CAT	76
Cys	Ala	Ser	Asp	Ala	Arg	Ala	Tyr	Asp	Thr	Glu	Val	His	
	15				20					25			
AAT	GTT	TGG	GCC	ACA	CAT	GCC	TGT	GTA	CCC	ACA	GAC	CCT	115
Asn	Val	Trp	Ala	Thr	His	Ala	Cys	Val	Pro	Thr	Asp	Pro	
			30						35				
AGT	CCA	CAA	GAA	GTA	TTT	TTG	GGA	AAT	GTG	ACA	GAA	AAT	154
Ser	Pro	Gln	Glu	Val	Phe	Leu	Gly	Asn	Val	Thr	Glu	Asn	
	40				45					50			
TTT	AAT	ATG	TGG	AAA	AAT	AAC	ATG	GTA	GAA	CAA	ATG	TAT	193
Phe	Asn	Met	Trp	Lys	Asn	Asn	Met	Val	Glu	Gln	Met	Tyr	
			55					60					
GAG	GAT	ATA	ATT	AGT	TTA	TGG	GAT	CAA	AGC	TTA	AAG	CCA	232
Glu	Asp	Ile	Ile	Ser	Leu	Trp	Asp	Gln	Ser	Leu	Lys	Pro	
	65				70					75			
TGT	GTA	AAA	TTA	ACC	CCA	CTC	TGT	GTT	ACT	TTA	AAT	TGC	271
Cys	Val	Lys	Leu	Thr	Pro	Leu	Cys	Val	Thr	Leu	Asn	Cys	
		80					85					90	
AGT	GAT	TAT	AGG	AAT	GCT	ACT	GAT	TAT	AAG	AAT	GCT	ACT	310
Ser	Asp	Tyr	Arg	Asn	Ala	Thr	Asp	Tyr	Lys	Asn	Ala	Thr	
				95					100				
GAT	ACC	ACT	AGT	AGT	AAC	GAG	GGA	AAG	ATG	GAG	AGA	GGA	349
Asp	Thr	Thr	Ser	Ser	Asn	Glu	Gly	Lys	Met	Glu	Arg	Gly	
	105					110					115		
GAA	ATA	AAA	AAC	TGC	TCT	TTC	AAT	ATC	ACC	ACA	AGC	ATA	388
Glu	Ile	Lys	Asn	Cys	Ser	Phe	Asn	Ile	Thr	Thr	Ser	Ile	
			120					125					
AAA	AAT	AAG	ATG	CAG	AAA	GAA	TAT	GCA	CTT	TTC	TAT	AAA	427
Lys	Asn	Lys	Met	Gln	Lys	Glu	Tyr	Ala	Leu	Phe	Tyr	Lys	
	130				135					140			
CTT	AAT	ATA	GTA	CCA	ATA	GAT	AAT	ACA	AGC	TAT	ACA	TTG	466
Leu	Asn	Ile	Val	Pro	Ile	Asp	Asn	Thr	Ser	Tyr	Thr	Leu	
		145					150					155	
ATA	AGT	TGT	AAC	ACC	TCA	GTC	ATT	ACA	CAG	GCC	TGT	CCA	505
Ile	Ser	Cys	Asn	Thr	Ser	Val	Ile	Thr	Gln	Ala	Cys	Pro	
			160						165				
AAG	GTA	TCC	TTT	GAA	CCA	ATT	CCC	ATA	CAT	TAT	TGT	GCT	544
Lys	Val	Ser	Phe	Glu	Pro	Ile	Pro	Ile	His	Tyr	Cys	Ala	
	170					175					180		
CCG	GCT	GGT	TTT	GCG	ATT	CTA	AAG	TGT	AAT	GAT	AAG	AAG	583
Pro	Ala	Gly	Phe	Ala	Ile	Leu	Lys	Cys	Asn	Asp	Lys	Lys	
			185					190					
TTC	AGT	GGA	AAA	GGA	GAA	TGT	AAA	AAT	GTC	AGC	ACA	GTA	622
Phe	Ser	Gly	Lys	Gly	Glu	Cys	Lys	Asn	Val	Ser	Thr	Val	
	195				200					205			
CAA	TGT	ACA	CAT	GGA	ATT	AGG	CCA	GTA	GTA	TCA	ACT	CAA	661
Gln	Cys	Thr	His	Gly	Ile	Arg	Pro	Val	Val	Ser	Thr	Gln	
		210					215					220	
CTG	CTG	TTA	AAT	GGC	AGT	CTA	GCA	GAA	GAA	GAG	GTG	GTA	700
Leu	Leu	Leu	Asn	Gly	Ser	Leu	Ala	Glu	Glu	Glu	Val	Val	
			225						230				
ATT	AGA	TCT	GAC	AAT	TTC	ACA	GAC	AAT	ACT	AAA	ACC	ATA	739
Ile	Arg	Ser	Asp	Asn	Phe	Thr	Asp	Asn	Thr	Lys	Thr	Ile	
	235				240					245			
ATA	GTA	CAG	CTG	AAA	GAA	TCT	GTA	GAA	ATT	AAT	TGT	ATA	778
Ile	Val	Gln	Leu	Lys	Glu	Ser	Val	Glu	Ile	Asn	Cys	Ile	
			250					255					
AGA	CCC	AAC	AAT	AAT	ACA	AGA	AAA	GGT	ATA	CAT	ATA	GGA	817
Arg	Pro	Asn	Asn	Asn	Thr	Arg	Lys	Gly	Ile	His	Ile	Gly	
	260				265					270			

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

CCA GGG AGA GCA TGG TAT GCA ACA GGA GAA ATA GTA GGA 856
 Pro Gly Arg Ala Trp Tyr Ala Thr Gly Glu Ile Val Gly
 275 280 285

GAT ATA AGA CAG GCA TAT TGT AAC ATT AGT AGA ACA AAA 895
 Asp Ile Arg Gln Ala Tyr Cys Asn Ile Ser Arg Thr Lys
 290 295

TGG AAT AAC ACT TTA ATA CAG ATA GCT AAC AAA TTA AAA 934
 Trp Asn Asn Thr Leu Ile Gln Ile Ala Asn Lys Leu Lys
 300 305 310

GAA AAA TAT AAT ACA ACA ATA AGC TTT AAT CGA TCC TCA 973
 Glu Lys Tyr Asn Thr Thr Ile Ser Phe Asn Arg Ser Ser
 315 320

GGA GGG GAC CCA GAA ATT GTA ACC CAT AGT TTT AAT TGT 1012
 Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Thr His Ser Phe Asn Cys
 325 330 335

GGA GGG GAA TTT TTC TAC TGT AAT TCA ACA CAA CTG TTT 1051
 Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Ser Thr Gln Leu Phe
 340 345 350

AAT AGT ACT TGG AAT TTA AAT GGT ACT TGG AAT TTT ACT 1090
 Asn Ser Thr Trp Asn Leu Asn Gly Thr Trp Asn Phe Thr
 355 360

GCA GGG TCA AAT GAA ACT GAA GGC AAT ATC ACA CTC CCA 1129
 Ala Gly Ser Asn Glu Thr Glu Gly Asn Ile Thr Leu Pro
 365 370 375

TGC AGA ATA AAA CAA ATT ATA AAC AGG TGG CAG GAA GTA 1168
 Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Arg Trp Gln Glu Val
 380 385

GGA AAA GCA ATG TAT GCC CCT CCC ATC AGT GGA CAA ATA 1207
 Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Ser Gly Gln Ile
 390 395 400

AGA TGC TCA TCA AAC ATT ACA GGG ATG ATA TTA ACA AGG 1246
 Arg Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Met Ile Leu Thr Arg
 405 410 415

GAT GGT GGT AAC GAG AAC AAT AAT GAG AGC AGT ACT ACT 1285
 Asp Gly Gly Asn Glu Asn Asn Asn Glu Ser Ser Thr Thr
 420 425

GAG ACC TTC AGA CCG GGA GGA GGA GAT ATG AGG AAC AAT 1324
 Glu Thr Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asn Asn
 430 435 440

TGG AGA AGT GAA TTA TAT AAA TAT AAA GTA GTA AAA ATT 1363
 Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile
 445 450

GAG CCA TTA GGA GTA GCA CCC ACC GAC TCT AGA GGA TCC 1402
 Glu Pro Leu Gly Val Ala Pro Thr Asp Ser Arg Gly Ser
 455 460 465

TCT AGA 1408
 Ser Arg
 469

純系 C11.5

GAG GTA CCT GTG TGG AAA GAA GCA ACC ACT ACT CTA 36
 Glu Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu
 1 5 10

TTT TGT GCA TCA GAT GCT AAA GCA TAT GAC ACA GGG GTG 75
 Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Gly Val
 15 20 25

CAT AAT GTT TGG GCC ACA CAT GCC TGT GTA CCC ACA GAC 114
 His Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr Asp
 30 35

CCC AAC CCA CAA GAA ATA GAA TTG GTA AAT GTG ACA GAA 153
 Pro Asn Pro Gln Glu Ile Glu Leu Val Asn Val Thr Glu
 40 45 50

GAT TTT AAC ATG TGG AAA AAT AAA ATG GTA GAC CAG ATG 192
 Asp Phe Asn Met Trp Lys Asn Lys Met Val Asp Gln Met
 55 60

五、發明說明 (27)

CAT GAG GAT ATA ATC AGT TTA TGG GAT GAA AGC CTA AAG 231
 His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Glu Ser Leu Lys
 65 70 75
 CCA TGT GTA AAG TTA ACC CCA CTT TGT GTT ACT CTA AAC 270
 Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn
 80 85 90
 TGC AGT GAT GTG AAC AAT TCC ACA AAT CCT AAT GAT ACT 309
 Cys Ser Asp Val Asn Asn Ser Thr Asn Pro Asn Asp Thr
 95 100
 AAT ACT AAT TCC ACT AAT ACT ACT TCC TCT ACT CCT ACG 348
 Asn Thr Asn Ser Thr Asn Thr Thr Ser Ser Thr Pro Thr
 105 110 115
 GCC ACT ACT AGT AGC GAG GAA AAG ATG GAG AAG GGA GAA 387
 Ala Thr Thr Ser Ser Glu Glu Lys Met Glu Lys Gly Glu
 120 125
 ATA AAA AAC TGC TCT TTC AAT ATC ACC ACA CAC ATG AAA 426
 Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr His Met Lys
 130 135 140
 GAT AAG GCA CAG AAA GAA TAT GCA CTT TTT TAT AAA CTT 465
 Asp Lys Ala Gln Lys Glu Tyr Ala Leu Phe Tyr Lys Leu
 145 150 155
 GAT ATA GTA CCA ATA GAT GAT AAT AAT GCC AGC TAT AGG 504
 Asp Ile Val Pro Ile Asp Asp Asn Asn Ala Ser Tyr Arg
 160 165
 TTG ATA AGT TGT AAT ACC TCA GAC ATT ACA CAG GCC TGT 543
 Leu Ile Ser Cys Asn Thr Ser Asp Ile Thr Gln Ala Cys
 170 175 180
 CCA AAG GTG ACC TTT GAG CCA ATT CCC ATA CAT TAT TGT 582
 Pro Lys Val Thr Phe Glu Pro Ile Pro Ile His Tyr Cys
 185 190
 GCC CCG GCT GGT TTT GCG ATT CTA AAG TGT AAA GAT AAG 621
 Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Lys Asp Lys
 195 200 205
 AAG TTC AAT GGA ACA GGA CCA TGT TCA AAG GTC AGC ACA 660
 Lys Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Ser Lys Val Ser Thr
 210 215 220
 GTA CAA TGT ACA CAT GGA ATT AGG CCA GTA GTA TCA ACT 699
 Val Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr
 225 230
 CAA CTG TTG TTA AAT GGC AGT CTT GCA GAA GAA GAA GTA 738
 Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val
 235 240 245
 GTA ATT AGA TCT GTC AAT TTC ACA GAC AAT GCT AAA ATC 777
 Val Ile Arg Ser Val Asn Phe Thr Asp Asn Ala Lys Ile
 250 255
 ATA ATA GTA CAG CTG AAA GAA CCT GTA GCA ATT AAT TGT 816
 Ile Ile Val Gln Leu Lys Glu Pro Val Ala Ile Asn Cys
 260 265 270
 ACA AGA CCC AAC AAC AAT ACA AGA AAA GGT ATA CAT CTA 855
 Thr Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys Gly Ile His Leu
 275 280 285
 GGA CCA GGG AGC ACA TTT TAT ACA ACA GGA GAA ATA ATA 894
 Gly Pro Gly Ser Thr Phe Tyr Thr Thr Gly Glu Ile Ile
 290 295
 GGA GAC ATA AGA AAA GCA TAT TGC AAG ATT AGT AAA GAA 933
 Gly Asp Ile Arg Lys Ala Tyr Cys Lys Ile Ser Lys Glu
 300 305 310
 AAA TGG AAT AAC ACT TTA AGA CAG GTA GTT AAA AAA TTA 972
 Lys Trp Asn Asn Thr Leu Arg Gln Val Val Lys Lys Leu
 315 320
 AGA GAA CAA TTT GGG AAT AAA ACA ATA ATT TTT AAT CGA 1011
 Arg Glu Gln Phe Gly Asn Lys Thr Ile Ile Phe Asn Arg
 325 330 335

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

TCC TCA GGA GGG GAC CCA GAA ATT GTA ATG CAC AGT TTT 1050
 Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His Ser Phe
 340 345 350
 AAC TGT GGA GGG GAG TTT TTC TAC TGT AAT ACA ACA CAA 1089
 Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Thr Thr Gln
 355 360
 CTG TTT AAT AGT ACT TGG AAT AAT ACT GAA GGG ACA AAT 1128
 Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Asn Thr Glu Gly Thr Asn
 365 370 375
 AGC ACT GAA GGA AAT AGC ACA ATC ACA CTC CCA TGC AGA 1167
 Ser Thr Glu Gly Asn Ser Thr Ile Thr Leu Pro Cys Arg
 380 385
 ATA AAA CAA ATT ATA AAT ATG TGG CAG GAA GTA GGA AAA 1206
 Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Glu Val Gly Lys
 390 395 400
 GCA ACG TAT GCC CCT CCC ATC AGA GGA CGA ATT AGA TGC 1245
 Ala Thr Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly Arg Ile Arg Cys
 405 410 415
 ATA TCA AAT ATT ACA GGA CTG CTA TTA ACA AGA GAT GGT 1284
 Ile Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly
 420 425
 GGT AGG AAT GTC ACA AAC AAT ACC GAA ACC TTC AGA CCT 1323
 Gly Arg Asn Val Thr Asn Asn Thr Glu Thr Phe Arg Pro
 430 435 440
 GGA GGA GGA GAC ATG AGG GAC AAT TGG AGA AGT GAA TTA 1362
 Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu
 445 450
 TAT AAA TAT AAA GTA GTA AAA GTT GAA CCA TTA GGA ATA 1401
 Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Val Glu Pro Leu Gly Ile
 455 460 465
 GCA CCC ACC AAG GCA AAG AGA AGA GTG GTG CAC AGA GAC 1440
 Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val His Arg Asp
 470 475 480
 AAA AGA GCA CTA GGA GCC TTG TTC CTT GGG TTC TTA 1479
 Lys Arg Ala Ala Leu Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu
 485 490
 GGA GCA TAA AAG CTT CTA GA 1499
 Gly Ala Xaa Lys Leu Leu
 495 499

純系 C11.7

GAG GTA CCT GTA TGG AAA GAA GCA ACC ACT ACT CTA 36
 Glu Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu
 1 5 10
 TTT TGT GCA TCA GAT GCT AAA GCA TAT GAC ACA GAG GTG 75
 Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu Val
 15 20 25
 CAT AAT GTT TGG GCC ACA CAT GCC TGT GTA CCC ACA GAC 114
 His Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr Asp
 30 35
 CCC AAC CCA CAA GAA ATA GAA TTG GTA AAT GTG ACA GAA 153
 Pro Asn Pro Gln Glu Ile Glu Leu Val Asn Val Thr Glu
 40 45 50
 GAT TTT AAC ATG TGG AAA AAT AAA ATG GTA GAC CAG ATG 192
 Asp Phe Asn Met Trp Lys Asn Lys Met Val Asp Gln Met
 55 60
 CAT GAG GAT ATA ATC AGT TTA TGG GAT GAA AGC CTA AAG 231
 His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Glu Ser Leu Lys
 65 70 75
 CCA TGT GTA AAG TTA ACC CCA CTT TGT GTT ACT CTA AAC 270
 Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn
 80 85 90
 TGC AGT GAT GTG AAC AAT TCC ACA AAT CCT AAT GAT ACT 309
 Cys Ser Asp Val Asn Asn Ser Thr Asn Pro Asn Asp Thr
 95 100

A7

B7

五、發明說明 (29)

AAT	ACT	AAT	TCC	ACT	AAT	ACT	ACT	TCC	TCT	ACT	CCT	ACG	348
Asn	Thr	Asn	Ser	Thr	Asn	Thr	Thr	Ser	Ser	Thr	Pro	Thr	
105							110				115		
GCC	ACT	ACT	AGT	AGC	GAG	GAA	AAG	ATG	GAG	AAG	GGA	GAA	387
Ala	Thr	Thr	Ser	Ser	Glu	Glu	Lys	Met	Glu	Lys	Gly	Glu	
			120					125					
ATA	AAA	AAC	TGC	TCT	TTC	AAT	ATC	ACC	ACA	CAC	ATG	AAA	426
Ile	Lys	Asn	Cys	Ser	Phe	Asn	Ile	Thr	Thr	His	Met	Lys	
130					135					140			
GAT	AAG	GTA	CAG	AAA	GAA	TAT	GCA	CTT	TTT	TAT	AAA	CTT	465
Asp	Lys	Val	Gln	Lys	Glu	Tyr	Ala	Leu	Phe	Tyr	Lys	Leu	
		145					150				155		
GAT	ATA	GTA	CCA	ATA	GAT	GAT	AAT	AAT	ACC	AGC	TAT	AGG	504
Asp	Ile	Val	Pro	Ile	Asp	Asp	Asn	Asn	Thr	Ser	Tyr	Arg	
			160						165				
TTG	ATA	AGT	TGT	AAT	ACC	TCA	GTC	ATT	ACA	CAG	GCC	TGT	543
Leu	Ile	Ser	Cys	Asn	Thr	Ser	Val	Ile	Thr	Gln	Ala	Cys	
170						175					180		
CCA	ATG	GTG	ACC	TTT	GAG	CCA	ATT	CCC	ATA	CAT	TAT	TGT	582
Pro	Met	Val	Thr	Phe	Glu	Pro	Ile	Pro	Ile	His	Tyr	Cys	
			185					190					
GCC	CCG	GCT	GGT	TTT	GCG	ATT	CTA	AAG	TGT	AAA	GAT	AAG	621
Ala	Pro	Ala	Gly	Phe	Ala	Ile	Leu	Lys	Cys	Lys	Asp	Lys	
195					200					205			
AAG	TTC	AAT	GGA	ACA	GGA	CCA	TGT	TCA	AAG	GTC	AGC	ACA	660
Lys	Phe	Asn	Gly	Thr	Gly	Pro	Cys	Ser	Lys	Val	Ser	Thr	
		210				215					220		
GTA	CAA	TGT	ACA	CAT	GGA	ATT	AGG	CCA	GTA	GTA	TCA	ACT	699
Val	Gln	Cys	Thr	His	Gly	Ile	Arg	Pro	Val	Val	Ser	Thr	
			225						230				
CAA	CTG	TTG	TTA	AAT	GGC	AGT	CTT	GCA	GAA	GAA	GAA	GTA	738
Gln	Leu	Leu	Leu	Asn	Gly	Ser	Leu	Ala	Glu	Glu	Glu	Val	
235					240						245		
GTA	ATT	AGA	TCT	GTC	AAT	TTC	ACA	GAC	AAT	GCT	AAA	ATC	777
Val	Ile	Arg	Ser	Val	Asn	Phe	Thr	Asp	Asn	Ala	Lys	Ile	
			250					255					
ATA	ATA	GTA	CAG	CTG	AAA	GAA	CCT	GTA	GCA	ATT	AAT	TGT	816
Ile	Ile	Val	Gln	Leu	Lys	Glu	Pro	Val	Ala	Ile	Asn	Cys	
260					265					270			
ACA	AGA	CCC	AAC	AAC	AAT	ACA	AGA	AAA	GGT	ATA	CAT	CTA	855
Thr	Arg	Pro	Asn	Asn	Asn	Thr	Arg	Lys	Gly	Ile	His	Leu	
		275				280					285		
GGA	CCA	GGG	AGC	ACA	TTT	TAT	ACA	ACA	GGA	GAA	ATA	ATA	894
Gly	Pro	Gly	Ser	Thr	Phe	Tyr	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Ile	
			290					295					
GGA	GAC	ATA	AGA	AAA	GCA	TAT	TGC	AAG	ATT	AGT	AAA	GAA	933
Gly	Asp	Ile	Arg	Lys	Ala	Tyr	Cys	Lys	Ile	Ser	Lys	Glu	
300					305						310		
AAA	TGG	AAT	AAC	ACT	TTA	AGA	CAG	GTA	GTT	AAA	AAA	TTA	972
Lys	Trp	Asn	Asn	Thr	Leu	Arg	Gln	Val	Val	Lys	Lys	Leu	
		315					320						
AGA	GAA	CAA	TTT	GGG	AAT	AAA	ACA	ATA	ATT	TTT	AAT	CGA	1011
Arg	Glu	Gln	Phe	Gly	Asn	Lys	Thr	Ile	Ile	Phe	Asn	Arg	
325					330					335			
TCC	TCA	GGA	GGG	GAC	CCA	GAA	ATT	GTA	ATG	CAC	AGT	TTT	1050
Ser	Ser	Gly	Gly	Asp	Pro	Glu	Ile	Val	Met	His	Ser	Phe	
		340				345					350		
AAC	TGT	GGA	GGG	GAG	TTT	TTC	TAC	TGT	AAT	ACA	ACA	CAA	1089
Asn	Cys	Gly	Gly	Glu	Phe	Phe	Tyr	Cys	Asn	Thr	Thr	Gln	
			355					360					
CTG	TTT	AAT	AGT	ACT	TGG	AAT	AAT	ACT	GAA	GGG	ACA	AAT	1128
Leu	Phe	Asn	Ser	Thr	Trp	Asn	Asn	Thr	Glu	Gly	Thr	Asn	
365						370					375		

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A7

B7

五、發明說明(30)

AGC ACT GAA GGA AAT AGC ACA ATC ACA CTC CCA TGC AGA 1167
 Ser Thr Glu Gly Asn Ser Thr Ile Thr Leu Pro Cys Arg
 380 385

ATA AAA CAA ATT ATA AAT ATG TGG CAG GAA GTA GGA AAA 1206
 Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Glu Val Gly Lys
 390 395 400

GCA ACG TAT GCC CCT CCC ATC AGA GGA CGA ATT AGA TGC 1245
 Ala Thr Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly Arg Ile Arg Cys
 405 410 415

ATA TCA AAT ATT ACA GGA CTG CTA TTA ACA AGA GAT GGT 1284
 Ile Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly
 420 425

GGT AGG AAT GTC ACA AAC AAT ACC GAN NCC TTC AGA CCT 1323
 Gly Arg Asn Val Thr Asn Asn Thr Xaa Xaa Phe Arg Pro
 430 435 440

GGA GGA GGA GAC ATG AGG GAC AAT TGG AGA AGT GAA TTA 1362
 Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu
 445 450

TAT AAA TAT AAA GTA GTA AAA GTT GAA CCA TTA GGA ATA 1401
 Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Val Glu Pro Leu Gly Ile
 455 460 465

GCA CCC ACC AAG GCA AAG AGA AGA GTG GTG CAC AGA GAC 1440
 Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Val Val His Arg Asp
 470 475 480

AAA AGA GCA GCA CTA GGA GCT TTG TTC CTT GGG TTC TTA 1479
 Lys Arg Ala Ala Leu Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu
 485 490

GGA GCA TAA AAG CTT CTA GA 1499
 Gly Ala Xaa Lys Leu Leu
 495 499

純系 C10.5

G GTA CCT GTG TGG AAA GAA GCA AAC ACA ACT CTA TTT 37
 Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Asn Thr Thr Leu Phe
 1 5 10

TGT GCA TCA GAT GCT AAA GCA TAT GAT AGA GAA GTA CAT 76
 Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Arg Glu Val His
 15 20 25

AAT GTT TGG GCA ACA CAT GCC TGT GTA CCC ACA GAC CCC 115
 Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro
 30 35

AAC CCA CAA GAA ATA GTA TTG GGA AAT GTG ACA GAA AAT 154
 Asn Pro Gln Glu Ile Val Leu Gly Asn Val Thr Glu Asn
 40 45 50

TTT AAC ATG TGG AAA AAT AAC ATG GTA GAA CAA ATG CAT 193
 Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln Met His
 55 60

GAG GAT ATA ATC AAT TTA TGG GAT CAA AGC TTA AAG CCA 232
 Glu Asp Ile Ile Asn Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro
 65 70 75

TGT GTA AAG TTA ACT CCA CTC TGT GTT ACT TTA AAG TGC 271
 Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Lys Cys
 80 85 90

AAG GAT CTG GAG AGG AAT ACT ACC TAT AAT AGC ACT ATT 310
 Lys Asp Leu Glu Arg Asn Thr Thr Tyr Asn Ser Thr Ile
 95 100

ACC AAT AAT AGT AGT TTG GAG GGA CTA AGA GAA CAA ATG 349
 Thr Asn Asn Ser Ser Leu Glu Gly Leu Arg Glu Gln Met
 105 110 115

ACA AAC TGC TCT TTC AAC ATC ACC ACA AGT ATA AGA GAT 388
 Thr Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr Ser Ile Arg Asp
 120 125

AAG GTG CAG AAA GAA TAT GCA CTT TTG TAT AAA CTT GAT 427
 Lys Val Gln Lys Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr Lys Leu Asp
 130 135 140

五、發明說明 (31)

GTA	GTA	CCA	ATA	GAA	GAA	GAT	GAC	AAT	ACT	AGC	TAT	AGA	466
Val	Val	Pro	Ile	Glu	Glu	Asp	Asp	Asn	Thr	Ser	Tyr	Arg	
		145						150					155
TTG	ATA	AGT	TGT	AAC	ACC	TCA	GTC	ATT	ACA	CAG	GCT	TGT	505
Leu	Ile	Ser	Cys	Asn	Thr	Ser	Val	Ile	Thr	Gln	Ala	Cys	
				160						165			
CCA	AAG	ACA	TCC	TTT	GAG	CCA	ATT	CCC	ATA	CAT	TAT	TGT	544
Pro	Lys	Thr	Ser	Phe	Glu	Pro	Ile	Pro	Ile	His	Tyr	Cys	
	170					175					180		
GCC	CCG	GCT	GGT	TTT	GCG	ATT	CTA	AAG	TGT	AAT	GAT	AAG	583
Ala	Pro	Ala	Gly	Phe	Ala	Ile	Leu	Lys	Cys	Asn	Asp	Lys	
			185					190					
AAG	TTC	AAT	GGA	ACA	GGA	CCA	TGT	AAA	AAT	GTC	AGC	ACA	622
Lys	Phe	Asn	Gly	Thr	Gly	Pro	Cys	Lys	Asn	Val	Ser	Thr	
	195				200					205			
GTA	CAA	TGT	ACA	CAT	GGA	ATT	AGG	CCA	GTA	GTA	TCA	ACT	661
Val	Gln	Cys	Thr	His	Gly	Ile	Arg	Pro	Val	Val	Ser	Thr	
		210					215					220	
CAA	CTG	TTG	TTA	AAT	GGC	AGT	CTA	GCA	GAA	GAA	GAG	GTA	700
Gln	Leu	Leu	Leu	Asn	Gly	Ser	Leu	Ala	Glu	Glu	Glu	Val	
				225					230				
GTA	ATC	AGA	TCT	GCC	AAT	TTC	ACA	GAC	AAT	GCT	AAA	ACC	739
Val	Ile	Arg	Ser	Ala	Asn	Phe	Thr	Asp	Asn	Ala	Lys	Thr	
		235				240					245		
ATA	ATA	GTA	CAT	CTA	AAT	GAA	ACT	GTA	AAA	ATT	AAT	TGT	778
Ile	Ile	Val	His	Leu	Asn	Glu	Thr	Val	Lys	Ile	Asn	Cys	
		250					255						
ACA	AGA	CTT	GGC	AAC	AAT	ACA	AGA	AAA	AGT	ATA	AAT	ATA	817
Thr	Arg	Leu	Gly	Asn	Asn	Thr	Arg	Lys	Ser	Ile	Asn	Ile	
		260			265					270			
GGA	CCA	GGG	AGA	GTA	CTC	TAT	GCA	ACA	GGA	GAA	ATA	ATA	856
Gly	Pro	Gly	Arg	Val	Leu	Tyr	Ala	Thr	Gly	Glu	Ile	Ile	
		275					280					285	
GGA	GAC	ATA	AGA	CAA	GCA	CAT	TGT	AAC	ATT	AGT	AGA	GCA	895
Gly	Asp	Ile	Arg	Gln	Ala	His	Cys	Asn	Ile	Ser	Arg	Ala	
			290						295				
CAA	TGG	AAT	AAG	ACT	TTA	GAA	AAG	GTA	GTT	GAC	AAA	TTA	934
Gln	Trp	Asn	Lys	Thr	Leu	Glu	Lys	Val	Val	Asp	Lys	Leu	
	300					305					310		
AGA	AAA	CAA	TTT	GGG	GAT	AAT	ACA	ACA	ATA	GCT	TTT	AAT	973
Arg	Lys	Gln	Phe	Gly	Asp	Asn	Thr	Thr	Ile	Ala	Phe	Asn	
			315					320					
CGA	TCC	TCA	GGA	GGG	GAC	CCA	GAA	ATT	GTA	ATG	CAC	ACT	1012
Arg	Ser	Ser	Gly	Gly	Asp	Pro	Glu	Ile	Val	Met	His	Thr	
		325			330					335			
TTT	AAT	TGT	GGA	GGG	GAA	TTT	TTC	TAC	TGT	AAT	ACA	ACA	1051
Phe	Asn	Cys	Gly	Gly	Glu	Phe	Phe	Tyr	Cys	Asn	Thr	Thr	
		340					345					350	
CAA	CTG	TTT	AAT	AGT	ACT	TGG	AAT	AAT	ACT	TGG	AAG	GAT	1090
Gln	Leu	Phe	Asn	Ser	Thr	Trp	Asn	Asn	Thr	Trp	Lys	Asp	
			355						360				
CCT	AAC	AGG	AGT	GAC	AAT	ATC	ACA	CTC	CCA	TGC	AGA	ATA	1129
Pro	Asn	Arg	Ser	Asp	Asn	Ile	Thr	Leu	Pro	Cys	Arg	Ile	
		365				370					375		
AAA	CAA	ATT	ATA	AAC	ATG	TGG	CAG	GAA	GTA	GGA	AAA	GCA	1168
Lys	Gln	Ile	Ile	Asn	Met	Trp	Gln	Glu	Val	Gly	Lys	Ala	
			380					385					
ATG	TAC	GCC	CCT	CCC	ATC	AGA	GGG	GAA	ATT	AGA	TGT	TCA	1207
Met	Tyr	Ala	Pro	Pro	Ile	Arg	Gly	Glu	Ile	Arg	Cys	Ser	
		390			395					400			
TCA	AAT	ATC	ACA	GGG	CTG	CTA	CTA	ACA	AGA	GAT	GGT	GGT	1246
Ser	Asn	Ile	Thr	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Arg	Asp	Gly	Gly	
		405					410					415	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A7

B7

五、發明說明(32)

AAT GAC GAT GGT AAT GAC ACG ACC ACA AAC AGG ACC GAG 1285
 Asn Asp Asp Gly Asn Asp Thr Thr Thr Asn Arg Thr Glu
 420 425
 ATC TTC AGA CCT GGA GGA GGA GAT ATG AGG GAC AAT TGG 1324
 Ile Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp
 430 435 440
 AGA AGT GAA TTA TAT AGA TAT AAA GTA GTA AAA ATT GAA 1363
 Arg Ser Glu Leu Tyr Arg Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu
 445 450
 CCA TTA GGA ATA GCA CCC ACC AGG GCA AAG AGA AGA GTG 1402
 Pro Leu Gly Ile Ala Pro Thr Arg Ala Lys Arg Arg Val
 455 460 465
 GTG CAG AGA GAA AAA AGA GCA GTA GGA CTA GGA GCT TTG 1441
 Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Leu Gly Ala Leu
 470 475 480
 TTC CTT GGG T TCTTAGGAG CATAAAGCTT CTAGA 1475
 Phe Leu Gly
 483

純系 C10.7

G GTA CCT GTG TGG AAA GAA GCA AAC ACA ACT CTA TTT 37
 Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Asn Thr Thr Leu Phe
 1 5 10
 TGT GCA TCA GAT GCT AAA GCA TAT GAT AGA GAA GTA CAT 76
 Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Arg Glu Val His
 15 20 25
 AAT GTT TGG GCA ACA CAT GCC TGT GTA CCC ACA GAC CCC 115
 Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro
 30 35
 AAC CCA CAA GAA ATA GTA TTG GGA AAT GTG ACA GAA AAT 154
 Asn Pro Gln Glu Ile Val Leu Gly Asn Val Thr Glu Asn
 40 45 50
 TTT AAC ATG TGG AAA AAT AAC ATG GTA GAA CAA ATG CAT 193
 Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln Met His
 55 60
 GAG GAT ATA ATC AAT TTA TGG GAT CAA AGC TTA AAG CCA 232
 Glu Asp Ile Ile Asn Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro
 65 70 75
 TGT GTA AAG TTA ACT CCA CTC TGT GTT ACT TTA AAG TGC 271
 Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Lys Cys
 80 85 90
 AAG GAT CTG GAG AGG AAT ACT ACC TAT AAT AGC ACT ATT 310
 Lys Asp Leu Glu Arg Asn Thr Thr Tyr Asn Ser Thr Ile
 95 100
 ACC AAT AAT AGT AGT TTG GAG GGA CTA AGA GAA CAA ATG 349
 Thr Asn Asn Ser Ser Leu Glu Gly Leu Arg Glu Gln Met
 105 110 115
 ACA AAC TGC TCT TTC AAC ATC ACC ACA AGT ATA AGA GAT 388
 Thr Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr Ser Ile Arg Asp
 120 125
 AAG GTG CAG AAA GAA TAT GCA CTT TTG TAT AAA CTT GAT 427
 Lys Val Gln Lys Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr Lys Leu Asp
 130 135 140
 GTA GTA CCA ATA GAA GAA GAT GAC AAT ACT AGC TAT AGA 466
 Val Val Pro Ile Glu Glu Asp Asp Asn Thr Ser Tyr Arg
 145 150 155
 TTG ATA AGT TGT AAC ACC TCA GTC ATT ACA CAG GCT TGT 505
 Leu Ile Ser Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys
 160 165
 CCA AAG ACA TCC TTT GAG CCA ATT CCC ATA CAT TAT TGT 544
 Pro Lys Thr Ser Phe Glu Pro Ile Pro Ile His Tyr Cys
 170 175 180
 GCC CCG GCT GGT TTT GCG ATT CTA AAG TGT AAT GAT AAG 583
 Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Asn Asp Lys
 185 190

A7

B7

五、發明說明 (33)

AAG TTC AAT GGA ACA GGA CCA TGT AAA AAT GTC AGC ACA 622
 Lys Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Lys Asn Val Ser Thr
 195 200 205
 GTA CAA TGT ACA CAT GGA ATT AGG CCA GTA TCA ACT 661
 Val Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr
 210 215 220
 CAA CTG TTG TTA AAT GGC AGT CTA GCA GAA GAA GAG GTA 700
 Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val
 225 230
 GTA ATC AGA TCT GCC AAT TTC ACA GAC AAT GCT AAA ACC 739
 Val Ile Arg Ser Ala Asn Phe Thr Asp Asn Ala Lys Thr
 235 240 245
 ATA ATA GTA CAT CTA AAT GAA ACT GTA AAA ATT AAT TGT 778
 Ile Ile Val His Leu Asn Glu Thr Val Lys Ile Asn Cys
 250 255
 ACA AGA CTT GGC AAC AAT ACA AGA AAA AGT ATA AAT ATA 817
 Thr Arg Leu Gly Asn Asn Thr Arg Lys Ser Ile Asn Ile
 260 265 270
 GGA CCA GGG AGA GTA CTC TAT GCA ACA GGA GAA ATA ATA 856
 Gly Pro Gly Arg Val Leu Tyr Ala Thr Gly Glu Ile Ile
 275 280 285
 GGA GAC ATA AGA CAA GCA CAT TGT AAC ATT AGT AGA GCA 895
 Gly Asp Ile Arg Gln Ala His Cys Asn Ile Ser Arg Ala
 290 295
 CAA TGG AAT AAG ACT TTA GAA AAG GTA GTT GAC AAG TTA 934
 Gln Trp Asn Lys Thr Leu Glu Lys Val Val Asp Lys Leu
 300 305 310
 AGA AAA CAA TTT GGG GAT AAT ACA ACA ATA GCT TTT AAT 973
 Arg Lys Gln Phe Gly Asp Asn Thr Thr Ile Ala Phe Asn
 315 320
 CGA TCC TCA GGA GGG GAC CCA GAA ATT GTA ATG CAC ACT 1012
 Arg Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His Thr
 325 330 335
 TTT AAT TGT GGA GGG GAA TTT TTC TAC TGT AAT ACA ACA 1051
 Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Thr Thr
 340 345 350
 CAA CTG TTT AAT AGT ACT TGG AAT AAT ACT TGG AAG GAT 1090
 Gln Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Asn Thr Trp Lys Asp
 355 360
 CCT AAC AGG AGT GAC AAT ATC ACA CTC CCA TGC AGA ATA 1129
 Pro Asn Arg Ser Asp Asn Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile
 365 370 375
 AAA CAA ATT ATA AAC ATG TGG CAG GAA GTA GGA AAA GCA 1168
 Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Glu Val Gly Lys Ala
 380 385
 ATG TAC GCC CCT CCC ATC AGA GGG GAA ATT AGA TGT TCA 1207
 Met Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly Glu Ile Arg Cys Ser
 390 395 400
 TCA AAT ATC ACA GGG CTG CTA CTA ACA AGA GAT GGT GGT 1246
 Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly
 405 410 415
 AAT GAC GAT GGT AAT GAC ACG ACC ACA AAC AGG ACC GAG 1285
 Asn Asp Asp Gly Asn Asp Thr Thr Thr Asn Arg Thr Glu
 420 425
 ATC TTC AGA CCT GGA GGA GGA GAT ATG AGG GAC AAT TGG 1324
 Ile Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp
 430 435 440
 AGA AGT GAA TTA TAT AGA TAT AAA GTA GTA AAA ATT GAA 1363
 Arg Ser Glu Leu Tyr Arg Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu
 445 450
 CCA TTA GGA ATA GCA CCC ACC AGG GCA AAG AGA AGA GTG 1402
 Pro Leu Gly Ile Ala Pro Thr Arg Ala Lys Arg Arg Val
 455 460 465

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

GTG CAG AGA GAA AAA AGA GCA GTA GGA CTA GGA GCT TTG 1441
 Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Leu Gly Ala Leu
 470 475 480
 TTC CTT GGG TTC TTG GGA GCA TAA AGC TTC TAG A 1475
 Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Xaa Ser Phe Xaa
 485 490 491

純系 C17.1

CTC GAG GTA CCT GTG TGG AAA GAA GCA ACC ACC ACT 36
 Leu Glu Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr
 1 5 10
 CTA TTT TGT GCA TCA GAT GCT AAA GCA TAT GAT TCA GAG 75
 Leu Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Ser Glu
 15 20 25
 GCA CAT AAT GTT TGG GCC ACA CAT GCC TGT GTA CCC ACA 114
 Ala His Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr
 30 35
 GAC CCC AAC CCA CAA GAA GTA GAA TTG GAA AAT GTG ACA 153
 Asp Pro Asn Pro Gln Glu Val Glu Leu Glu Asn Val Thr
 40 45 50
 GAA AAT TTT AAC ATG TGG AAA AAT AAC ATG GTA GAA CAG 192
 Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln
 55 60
 ATG CAT GGG GAT ATA ATT AGT TTA TGG GAT GAA AGC CTA 231
 Met His Gly Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu
 65 70 75
 AAG CCA TGT GTA AAA TTA ACC CCA CTC TGT GTT ACG TTA 270
 Lys Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu
 80 85 90
 AAT TGC ACT GAC CCA AAT GTT ACT AAT AGC GAG AGA ACG 309
 Asn Cys Thr Asp Pro Asn Val Thr Asn Ser Glu Arg Thr
 95 100
 ATA GAG GGG GGA GAA ATA AAA AAT TGC TCT TTC AAT ATC 348
 Ile Glu Gly Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile
 105 110 115
 ACC ACA AAC ATA AGA GAT AGG TTT CAG AAA GAA TAT GCA 387
 Thr Thr Asn Ile Arg Asp Arg Phe Gln Lys Glu Tyr Ala
 120 125
 CTT TTT TAT AAA CTT GAT GTA ATA CCA TTA GGT AAT GAT 426
 Leu Phe Tyr Lys Leu Asp Val Ile Pro Leu Gly Asn Asp
 130 135 140
 AAT ACT AGC TAT AGG TTG ATA AGT TGT AAC ACC TCA GTC 465
 Asn Thr Ser Tyr Arg Leu Ile Ser Cys Asn Thr Ser Val
 145 150 155
 ATT ACA CAG GCC TGT CCA AAG GTA TCC TTT GAG CCA ATT 504
 Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Ser Phe Glu Pro Ile
 160 165
 CCC ATA CAT TAT TGT GCC CCG GCT GGT TTT GCG ATT CTA 543
 Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu
 170 175 180
 AAG TGT AAA GAT AAG AAG TTC AAT GGA ACA GGA CCA TGT 582
 Lys Cys Lys Asp Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys
 185 190
 ACA AAT GTC AGC ACA GTA CAA TGT ACA CAT GGA ATT AAG 621
 Thr Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Lys
 195 200 205
 CCA GTA GTA TCA ACT CAA CTG TTG TTA AAT GGC AGT CTA 660
 Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu
 210 215 220
 GCA GAA GAA GAC ATA GTA ATT AGA TCC GCC AAT CTC ACA 699
 Ala Glu Glu Asp Ile Val Ile Arg Ser Ala Asn Leu Thr
 225 230
 GAC AAT GCT AAA AAC ATA ATA GTA CAG CTG AAT GAA TCT 738
 Asp Asn Ala Lys Asn Ile Ile Val Gln Leu Asn Glu Ser
 235 240 245

五、發明說明(35)

GTA ACA ATG AAT TGT ACA AGA CCC AAC AAC AAT ACA ATG 777
 Val Thr Met Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn Thr Met
 250 255

AAA AGT ATA CAT ATA GGA CCA GGC AGA GCA TTT TAT GCA 816
 Lys Ser Ile His Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Ala
 260 265 270

ACA GGA AAC ATA ATA GGA GAT ATA AGA CAA GCA CAT TGT 855
 Thr Gly Asn Ile Ile Gly Asp Ile Arg Gln Ala His Cys
 275 280 285

AAC ATT AGT GGA ACA AAA TGG AAT GAC ACT TTG AAA AAG 894
 Asn Ile Ser Gly Thr Lys Trp Asn Asp Thr Leu Lys Lys
 290 295

ATA GCT ATA AAA TTA AGA GAA CAA TTT AAT AAG ACA ATA 933
 Ile Ala Ile Lys Leu Arg Glu Gln Phe Asn Lys Thr Ile
 300 305 310

GTC TTT AAT CAA TCC TCA GGA GGG GAC CCA GAA ATT GCA 972
 Val Phe Asn Gln Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Ala
 315 320

ACG CTC AGT TTT AAT TGT GGA GGG GAA TTT TTC TAC TGT 1011
 Thr Leu Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys
 325 330 335

AAT TCA ACA CAA CTG TTT AAT AGT ACT TGG AAT AGT ACT 1050
 Asn Ser Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Ser Thr
 340 345 350

GGG TCA AAT AAC ACT AAA GGA AAT GAC ACA ATC ACA CTC 1089
 Gly Ser Asn Asn Thr Lys Gly Asn Asp Thr Ile Thr Leu
 355 360

CCA TGC AGA ATA AGA CAA ATT ATA AAC ATG TGG CAG AAA 1128
 Pro Cys Arg Ile Arg Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Lys
 365 370 375

ATA GGA AAA GCA ATG TAT GCC CCT CCC ATC AAA GGG CAA 1167
 Ile Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Lys Gly Gln
 380 385

ATT AGA TGT TCA TCA AAT ATT ACA GGG CTA ATA TTA ACA 1206
 Ile Arg Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Ile Leu Thr
 390 395 400

AGA GAT GGT GGT AAC AAC AAC ATG AGC AAG ACC ACC GAG 1245
 Arg Asp Gly Gly Asn Asn Asn Met Ser Lys Thr Thr Glu
 405 410 415

ACC TTC AGA CCT GGA GGA GGA GAT ATG AGG GAC AAT TGG 1284
 Thr Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp
 420 425

AGA AGT GAA TTA TAT AAA TAT AAA GTA GTA AAA ATT GAA 1323
 Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu
 430 435 440

CCA TTA GGA GTA GCA CCC ACC AGG GCA AAG AGA AGA GTG 1362
 Pro Leu Gly Val Ala Pro Thr Arg Ala Lys Arg Arg Val
 445 450

GTG CAG AGA GAA AAA AGA GCA GTG GGA ATA GGA GCT GTG 1401
 Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Ile Gly Ala Val
 455 460 465

TTC CTT GGG TTC TTG GGA GCA TAA AGC TTC TAG A 1435
 Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Xaa Ser Phe Xaa
 470 475 478

純系 C17.3

CTC GAG GTA CCT GTG TGG AAA GAA GCA ACC ACC ACT 36
 Leu Glu Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr
 1 5 10

CTA TTT TGT GCA TCA GAT GCT AAA GCA TAT GAT TCA GAG 75
 Leu Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Ser Glu
 15 20 25

GCA CAT AAT GTT TGG GCC ACA CAT GCC TGT GTA CCC ACA 114
 Ala His Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr
 30 35

五、發明說明 (36)

GAC CCC AAC CCA CAA GAA GTA GAA TTG GAA AAT GTG ACA 153
 Asp Pro Asn Pro Gln Glu Val Glu Leu Glu Asn Val Thr
 40 45 50
 GAA AAT TTT AAC ATG TGG AAA AAT AAC ATG GTA GAA CAG 192
 Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln
 55 60
 ATG CAT GGG GAT ATA ATT AGT TTA TGG GAT GAA AGC CTA 231
 Met His Gly Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu
 65 70 75
 AAG CCA TGT GTA AAA TTA ACC CCA CTC TGT GTT ACG TTA 270
 Lys Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu
 80 85 90
 AAT TGC ACT GAC CCA AAT GTT ACT AAT AGC GAG AGA ACG 309
 Asn Cys Thr Asp Pro Asn Val Thr Asn Ser Glu Arg Thr
 95 100
 ATA GAG GGG GGA GAA ATA AAA AAT TGC TCT TTC AAT ATC 348
 Ile Glu Gly Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile
 105 110 115
 ACC ACA AAC ATA AGA GAT AGG TTT CAG AAA GAA TAT GCA 387
 Thr Thr Asn Ile Arg Asp Arg Phe Gln Lys Glu Tyr Ala
 120 125
 CTT TTT TAT AAA CTT GAT GTA ATA CCA TTA GGT AAT GAT 426
 Leu Phe Tyr Lys Leu Asp Val Ile Pro Leu Gly Asn Asp
 130 135 140
 AAT ACT AGC TAT AGG TTG ATA AGT TGT AAC ACC TCA GTC 465
 Asn Thr Ser Tyr Arg Leu Ile Ser Cys Asn Thr Ser Val
 145 150 155
 ATT ACA CAG GCC TGT CCA AAG GTA TCC TTT GAG CCA ATT 504
 Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Ser Phe Glu Pro Ile
 160 165
 CCC ATA CAT TAT TGT GCC CCG GCT GGT TTT GCG ATT CTA 543
 Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu
 170 175 180
 AAG TGT AAA GAT AAG AAG TTC AAT GGA ACA GGA CCA TGT 582
 Lys Cys Lys Asp Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys
 185 190
 ACA AAT GTC AGC ACA GTA CAA TGT ACA CAT GGA ATT AAG 621
 Thr Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Lys
 195 200 205
 CCA GTA GTA TCA ACT CAA CTG TTG TTA AAT GGC AGT CTA 660
 Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu
 210 215 220
 GCA GAA GAA GAC ATA GTA ATT AGA TCC GCC AAT CTC ACA 699
 Ala Glu Glu Asp Ile Val Ile Arg Ser Ala Asn Leu Thr
 225 230
 GAC AAT GCT AAA AAC ATA ATA GTA CAG CTG AAT GAA TCT 738
 Asp Asn Ala Lys Asn Ile Ile Val Gln Leu Asn Glu Ser
 235 240 245
 GTA ACA ATG AAT TGT ACA AGA CCC AAC AAC AAT ACA ATG 777
 Val Thr Met Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn Asn Thr Met
 250 255
 AAA AGT ATA CAT ATA GGA CCA GGC AGA GCA TTT TAT GCA 816
 Lys Ser Ile His Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Ala
 260 265 270
 ACA GGA AAC ATA ATA GGA GAT ATA AGA CAA GCA CAT TGT 855
 Thr Gly Asn Ile Ile Gly Asp Ile Arg Gln Ala His Cys
 275 280 285
 AAC ATT AGT GGA ACA AAA TGG AAT GAC ACT TTG AAA AAG 894
 Asn Ile Ser Gly Thr Lys Trp Asn Asp Thr Leu Lys Lys
 290 295
 ATA GCT ATA AAA TTA AGA GAA CAA TTT AAT AAG ACA ATA 933
 Ile Ala Ile Lys Leu Arg Glu Gln Phe Asn Lys Thr Ile
 300 305 310

(請先閱讀背面之注意事項再填為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(38)

之置換，嵌入或刪除(改變)。通常，除了不存在於經截斷胺基酸序列中之胺基酸為例外，並消去一個表位，本發明的gp120多肽包括在打破分離物胺基酸序列中之變化，其不會改變多肽誘生如分離物胺基酸序列般之相同的中和抗體之能力。

一般而言，在本發明gp120多肽胺基酸序列上之置換是保留性置換，特別是在V2，V3及V4 gp120區域中之胺基酸殘基，此區域含有中和表位。然而，非保留性置換，特別是在不含有中和表位之區域中，也包括在此。

保留性置換是將胺基酸以相似大小及特性之胺基酸替代之。例如疏水性殘基或親水性殘基分別以另外的疏水性殘基或親水性殘基替代。胺基酸可分成以下各群：正電荷殘基(K，R及H)；負電荷殘基(D及E)；醯胺(N及Q)；芳族(F，Y及W)；疏水性(P，G，A，V，L，I及M)；及未荷電殘基(S及T)。通常在同一群內之殘基可以此群中另一成員替代。

於一個具體實例中，在gp120 V2，V3及C4區域中之關鍵性胺基酸殘基和在打破分離物序列中之相當殘基相同。於gp120 V2，V3及C4區域中之關鍵性胺基酸殘基述於實驗段落中。於另一具體實例中，於gp120 V2，V3及C4區域中之所有胺基酸和在打破分離物序列中之相當殘基相同。

編碼來自打破分離物gp120之寡核苷酸

本發明也提出編碼gp120之新穎的寡核苷酸，其來自可用來表現gp120之打破分離物。本發明之寡核苷酸編碼本發明

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(40)

肽，但可使用30種以上不同的gp120多肽。

製備用於疫苗中之gp120多肽是熟知的，且述於下。除了使用經選擇之HIV分離物為例外之外，依此方法製備之gp120亞單位疫苗和以先前技藝製成之gp120亞單位疫苗並無不同。

以先前技藝之gp120亞單位疫苗，在欲求純度及充份濃度下之gp120(濃度足以誘導抗體之形成)與生理上可接受之載劑混合。生理上可接受之載劑在疫苗之應用劑量及濃度下對受者是無毒的。通常疫苗調和成可供注射，通常是肌肉或皮下注射。供注射之適合載劑包括無菌水，但較好是生理含鹽水溶液，如生理含鹽水或經緩衝之鹽溶液，如磷酸鹽緩衝之食鹽水或乳酸林格氏液。疫苗通常含有佐劑。有用的佐劑包括QS21 (Quillaja saponaria，可購自Cambridge Biotech, Worcester, MA)，其可刺激胞毒性T細胞及鋁土(氫氧化鋁佐劑)。也可使用具有可加強細胞或局部免疫力之不同佐劑之調和物。

可存在於疫苗之額外的賦形劑包括低分子量多肽(少於約10個殘基)，蛋白質，胺基酸，碳水化合物包括葡萄糖或右旋糖，嵌合劑如EDTA及其他可穩定蛋白質或抑制微生物之賦形劑。

疫苗也可含有其他的HIV蛋白質。特言之，gp41或其細胞外部份或HIV-1核蛋白質，如P24，P17及P55可存在於疫苗中。雖然gp41之胺基酸序列較gp120更具保留性，gp41含有中和表位。較好，任何存在於疫苗之gp41係來自疫苗中之

五、發明說明(42)

平，並因此調整策略。

疫苗係投予至未受感染之個體。此外，疫苗可投予至血清陽性之個體，以增強對病毒之免疫反應，如同先前技藝之HIV疫苗一般。也希望編碼疫苗中gp120株之DNA可於適合的溶媒中被投予，以表現於宿主中。以此方式，可在受感染宿主中產生gp120，消除重覆免疫接種之必要性。下文描述gp120表現載體之製備。

雖然此中所述之gp120分離物可如上述般充作疫苗，胺基酸序列也可單獨使用，或組合相同型式之調和物應用為免疫原，以誘生可確認存在於免疫原中分離物之抗體。免疫原如疫苗般調和，且可包括相同的賦形劑等。經免疫原誘生之抗體可用於診斷，以偵測免疫原中之HIV株或以親和力純化菌株。

HIV感染之抑制

除了經由誘生抗-HIV抗體來抑制HIV感染之外，本發明的gp120多肽可由結合至CC化學動素受體(CC-CKR)(其作用如HIV感染之輔因子)而抑制HIV的感染。

化學動素超族可依據胺基末端半胱胺酸之安置所在區分成二群。CXC化學動素主要涉及於嗜中性球-調介之發炎，且CC化學動素似乎涉及於慢性發炎。目前已選殖5種CC化學動素受體，命名為CC-CKR1-5。CC-CKR-5涉及於細胞之HIV感染中之輔因子。

本發明的gp120多肽可用於結合CC化學動素受體，其作用如HIV感染之輔因子。gp120多肽之結合可減少或抑制

五、發明說明 (43)

HIV之結合，如此當於活體內使用時可針對治療或預防HIV感染而提供預防或治療作用。gp120多肽結合至CC-CKR，較好是CC-CKR-2或CC-CKR-3，更好是CC-CKR-5。較好，gp120多肽含有T-細胞結合(TCB)區域。

gp120多肽可充作組成物，含有一種以上的gp120多肽，如上述充作疫苗或免疫原使用。組成物可預防性或治療性投予至有感染危險性或需此療法之病人身上，利用此中所述之劑量及投藥路徑及方法。然而以長期投藥為較佳，且劑量因此可調整之。可注意到活體內投藥也可誘生與病毒gp120結合之抗體，進一步抑制病毒與CC-CKR之結合。

gp120多肽也可應用於篩選分析中，以鑑定CC-CKR之拮抗劑。例如，可篩選候選的拮抗劑以抑制gp120與CC-CKR受體之結合，其係分離及粘附至表面(如塑質皿)或重組地或自然地表現在細胞表面。拮抗劑可結合至gp120或結合至受體。較佳之候選拮抗劑包括gp120化合物，小的gp120肽(5至20個胺基酸長，較好7至10個胺基酸長)或可與受體結合之gp120擬肽，可與gp120結合之單株抗體，及可與gp120或受體結合之小的有機分子。

由gp120多肽誘生之抗體也可用於誘生可與CC化學動素結合之抗-遺傳性型抗體。這些抗-遺傳性型抗體可針對與抗-gp120多肽抗體之結合及抑制gp120與CC-CKR受體之結合加以篩選。這些抗-遺傳性型抗體模擬gp120而與CC-CKR受體結合。此種抗體，較好是人類抗體，可以各種方式獲得，如來自組合基因庫之人類抗體(如Burton et al. Adv.

五、發明說明(44)

Immunolo. (1994) 57 : 191-280)。目前已可產生導入外來基因之動物(如老鼠)，其一旦經免疫接種可產製人類抗體之完全內容，此中並無內源免疫球蛋白之產製。例如，在嵌合及胚源突變老鼠中將抗體重鏈連接區(JH)基因同種接合子刪除，可造成內源抗體產製之完全抑制作用。在此胚源突變老鼠中人類胚源免疫球蛋白基因排列之轉移可造成一旦抗原挑戰時人類抗體之產製，如 Jakobovits et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 : 2551 (1993) ; Jakobovits et al., Nature 362 : 255-258 (1993) ; Bruggermann et al., Year in Immuno. 7 : 33 (1993)。

另外，可使用如 McCafferty et al., Nature 348 : 552-553 (1990)所述之噬菌體呈現技術，自未經免疫供者之免疫球蛋白可變(V)區基因中於試管內產生人類抗體及抗體片段。依據此技術，抗體V區基因在架構上密合成絲狀噬菌體(如M13或fd)主要的或次要的外殼蛋白質基因，並可在噬菌體粒子表面上呈現如具功能的抗體片段一般。由於絲狀粒子含有噬菌體基因體單股DNA套數，依據抗體功能特性為準之選擇也可造成編碼呈現這些特性之抗體之基因的選擇。噬菌體之呈現可以各種型式進行，如 Johnson, et al., Current Opinion in Structural Biology 3 : 564-571 (1993)所總覽的。

於噬菌體呈現上可使用各種來源的V-基因片段。Clackson et al., Nature, 352 : 624-628 (1991)自由經免疫老鼠脾臟衍生之V基因小的任意組合基因庫中分離出各樣的

五、發明說明 (45)

抗-噁唑酮抗體。可構築來自未經免疫人類供者(或胚胎細胞)之V基因內容。可證明基本上依循Marks et al., J. Mol. Biol., 222 : 581-597 (1991), 或Griffith et al., EMBO J., 12 : 725-734 (1993)所述之技術, 可分離出相對於各樣抗原(包括-自體抗原)之抗體。

於天然的免疫反應中, 抗體基因可累積突變於高比例(體細胞超突變作用)。所引入的某些變化會造成較高之親和力, 且呈現高親和力表面免疫球蛋白之B細胞可於接下來之抗原挑戰中差別地複製及分化。此天然過程可應用稱之為"連鎖攪合"(chain shuffling)之技術模倣之(Marks et al., Bio/Technol. 10 : 779-783 [1992])。在此方法中, 由噬菌體呈現所得之"一級"人類抗體之親和力, 可以得自未經免疫供者V區域基因自然生成之變型依序取代重及輕鏈V區基因而予以改善。此技術可產生親和力在nM範圍內之抗體及抗體片段。製備極大噬菌體抗體之策略述於Waterhouse et al., Nucl. Acids Res., 21 : 2265-2266 (1993)。

因此, 與CC-CKR結合之抗體可由以gp120單株抗體(其可抑制gp120與受體之結合)篩選可於組合庫或於上述之其他系統之噬菌體表面上表現之抗體或其片段而得。

除了以gp-120抗體篩選抗體之外, 任意的或組合的肽庫可以gp120抗體或本發明的gp120化合物篩選。此方式可自含有大量肽(由百萬至十億不同的序列)之肽庫中鑑定出肽配體, 所利用的是單株抗體或標的分子來篩選。此技術之能力源自與庫中大量序列偶合之胺基酸之化學多樣性。如

五、發明說明(46)

見，Scott et al., Cur. Open. Biotechnol. 5(1) : 40-8 (1994) ; Kenan et al. Trends Biochem. Sci. (1994) 19(2) : 57-64。因此，如此中所述產生之單株抗體，較好是人類單株抗體或其片段，可應用於治療中即抑制或處理HIV感染或疾病之進展，以及可應用於篩選分析中以鑑定額外的藥物。

gp120之產製

gp120充作疫苗使用時可以任何適合的方法產生，如同先前技藝中對HIV gp120亞單位疫苗一般。基於安全理由，以重組產製的或化學合成的gp120比直接分離自HIV之gp120為佳。下述gp120之重組產製方法。

編碼打破分離物中之gp120且可表現gp120之寡核苷酸均可以傳統方法製備。例如，核苷酸序列可被合成。另外，編碼gp120的另外的HIV核苷酸序列可充作骨架，並以位置一指令之突變作用改變任何不同的殘基。位置一指令之突變作用述於Kunkel et al, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 82 : 488-492 (1985)及Zoller et al, Nuc. Acids Res. 10 : 6487-6500 (1982)且是熟知的。

在一個較佳具體實例中，核苷酸序列存在於含有可編碼gp120之DNA之表現構體中，其並在可供所編碼蛋白質表現之啟動子轉錄及轉譯控制下。啟動子可以是可供在哺乳動物細胞中表現之真核細胞啟動子。在吾等欲擴大啟動子或於原核細胞宿主中產生gp120之例子中，啟動子可為原核細胞啟動子。通常應用強的啟動子以提供高水平之轉錄及表現。

五、發明說明 (47)

表現構體可為可在適合的細胞宿主中保持穩定的染色體外維持或可整合至宿主有機體之載體的一部份。通常表現構體提供有標幟，以提供含有構體之宿主篩選用。標幟可在相同的或不同的DNA分子上，以在相同的DNA分子上為較佳。

表現構體可連接至可為欲求之宿主細胞確認之複製系統上。各種複製系統包括病毒複製系統，如得自反轉錄病毒，猿猴病毒，牛乳頭狀瘤病毒，等者。此外，構體可連接至可擴大的基因，如DHFR基因，如此可製成多套數的gp120 DNA。將構體引入宿主中可依構體而變化，且可以任何合宜的方法達成。欲表現蛋白質，可應用各樣的真核及原核宿主。

較好，gp120可在哺乳動物細胞中表現，其可提供如在天然gp120中般之相同的糖基化作用及雙硫鍵結。gp120及其片段於哺乳動物中之表現，如納有單純疱疹病毒1型(HSV-1)糖蛋白D(gD-1)N-末端序列之融合蛋白質，述於Lasky, L. A. et al., 1986(以重組體被膜糖蛋白之抗體中和AIDS病毒)Science 233: 209-212及Haffar, O.K. et al., 1991 (HIV-1 gp 160之胞質尾部含有與細胞膜相連的區域)Virol. 180: 439-441。表現gp120之較佳方法述於實例中。於實例中，使用異質的訊號序列以合宜地表現蛋白質。然而，也可利用天然的訊號肽表現蛋白質。

可以傳統方法產生經分離且純化之gp120多肽，其並有表1所說明之胺基酸序列之一。例如，蛋白質可化學合成。

五、發明說明 (48)

於一個較佳具體實例中，蛋白質利用本發明之表現構體可於哺乳動物中表現。經表現的蛋白質可以傳統方法純化。較佳之純化步驟述於實例中。

gp120片段

本發明也提出適合用於誘生抗體以應用於疫苗調和物中之gp120片段。經截斷的gp120序列，如此中所用的為無完整gp120序列部份之gp120片段，始自gp120之胺基或羧基末端。本發明的經截斷gp120序列是無C5區域。gp120的C5區域是分子的主要免疫原位置。然而，對此區域而言之抗體並不會中和病毒。因此，消去免疫原中此gp120部份誘生供血清型分析之抗體是有益的。

在另一具體實例中，經截斷的gp120序列另外地移去羧基末端，經由gp120 V5區的第453胺基酸殘基。留在序列中的V5部份可提供合宜的限制位置以製備表現構體。然而，無完整gp120 V5區部之經截斷的gp120序列，也適於誘生抗體。

此外，gp120胺基末端部份也可自經截斷的gp120序列中消除。特言之，經截斷的gp120序列也可除去gp120訊號序列。經截斷的gp120序列也可除去羧基末端，經由gp120 C1區部之胺基酸111殘基，消去大部份C1區但保有合宜的限制位置。然而，經由V2半胱胺酸殘基形成雙硫鍵之C1區域部份可另外地移去，如此經截斷的gp120序列經由gp120 C1區域第117胺基酸殘基消去羧基末端。於一個較佳具體實例中，經截斷的gp120序列是無gp120之胺基末端，經由

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

C1區域之111殘基及經由gp120羧基末端之453殘基。

經截斷的gp120序列可以重組體工程產生，如先前所述。合宜地，編碼經截斷gp120序列之DNA，連接至編碼訊號序列之異質DNA序列上。

應了解，對特殊問題或狀況應用本發明的教示，依據此中之教示是在技藝中精藝者之能力範圍內的。本發明產物及其分離之代表性過程，用法及製造之實例示於下，但不應構成本發明之限制。此中所示之所有文獻均特別地納為本案參考。

實例

材料及方法

檢品收集自人類志願者。自經MN-rgp120免疫之個體中收集血液，其為HIV-1所感染同時參與由NIH贊助之I期(NIH策略AVEG 016)及II期(NIH策略AVEG 201)HIV-1疫苗試驗。研究中個體之人口統計學及研究設計均述於McElrath；Seminars in Cancer Biol. 6：1-11 (1995)；McElrath et al.；Abstracts from Eighth Annual Meeting of the National Cooperative Vaccine Development Groups for AIDS. Bethesda, MD 216 (1996)。依據所參與研究所研究總覽部門許可之被告知之許多策略可獲得檢品。於實驗部份，就NIH AIDS Vaccine Evaluation Network所提供之資料將HIV-1感染時間詳加敘述，其中PCR (RNA)及/或血清分析法係用來偵測HIV-1感染。

製備樣品以選殖HIV-1被膜糖蛋白。來自HIV感染種痘者

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (50)

之周邊血液單核細胞(PBMCs)，係以FICOLL-HYPAQUE梯度離心製備自肝素化之靜脈血液。決定細胞數目及存活力。於分離後，PBMCs以磷酸鹽緩衝之食鹽水洗二次，並於 6×10^6 細胞/毫升之細胞密度下懸浮於PCR溶解緩衝溶液(50 mM KCl, 10 mM Tris(pH 8.4), 2.5 mM MgCl₂, 0.1毫克/毫升明膠(Sigma), 0.45% NONIDET P40去污劑, 0.45% TWEEN 20去污劑(二種去污劑均購自美國生化公司)，及0.06毫克/毫升蛋白酶K(Gibco BRL)以溶解細胞。溶胞產物在50-60°C下培育1小時，再於95°C下10分鐘以使蛋白酶K失去活性。溶胞產物冷凍再貯於-70°C下直到使用為止。

聚合酶連鎖反應(PCR)擴大作用。樣品接受2輪的PCR擴大作用，並利用下述的成組引子。於第一輪中，一份25微升的PBMC溶胞產物(含有約1微克基因體DNA)與等量的PCR反應混合物混合，其中含有各400 μ M的dNTP，200微克/毫升BSA(Sigma Chemical Corporation, RIA梯)及各約100微微莫耳引子於50 mM KCl, 20 mM Tris (pH 8.3)及3 mM MgCl₂中，於在95°C下最初的10分鐘變性步驟後，於55°C浸泡步驟中加入5單位的Taq聚合酶(AMPLITAQ, Perkin Elmer Cetus)，樣品再以礦油平覆。

PCR狀況如下：2個循環的55°C 1分鐘，72°C 2.5分鐘及94°C 1分鐘，繼以28個循環的55°C 30秒，72°C 2.5分鐘及94°C 45秒，及72°C 5分鐘之延長步驟。

來自第一輪反應的10微升樣品以適合的成組引子再擴大，最終反應體積為100微升，利用上述之試劑及條件

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

生成的雙股DNA以定序酶(Sequenase)及dGTP試劑套組定序(United States Biochemical Corp.)。提供來自糖蛋白D之序列以加強表現，並提供旗幟表位以助蛋白質分析，如Berman et al. ; J. Virol. 7 : 4464-9 (1992) ; Nakamura et al. ; AIDS and Human Retroviruses 8 : 1875-85 (1992) ; 及 Nakamura et al. ; J. Virol. 67 : 6179-91 (1993)所述。

簡言之，由PCR反應所產生之經分離的DNA片段連接至質體(pRK.gD-5, pRKgDstop)其經設計可將gp120片段在架構地融合至單純疱疹病毒1型之糖蛋白D(gD-1)之5'序列，及3'端至轉譯停止密碼子。gD-1基因片段編碼訊號序列及HSV-1蛋白質成熟型的25個胺基酸。為使可在哺乳動物細胞中表現，嵌合體基因片段選殖至pRK5表現質體(Eaton et al., Biochemistry 291 : 8343-8347 (1986))，其在巨細胞病毒啟動子及SV40病毒聚腺苷化位置之間有具選殖位置之聚連接子及轉譯停止密碼子。

生成之質體轉感至293s胚胎人類腎細胞株(Graham et al., J. Gen. Virol. 36 : 59-77 (1977))利用磷酸鈣技術進行(Graham et al., Virology 52 : 456-467 (1973))。於轉感48小時後收集生長之調適細胞培養基，可溶蛋白質再以ELISA偵測或利用特殊的放射免疫沉澱作用，其中經代謝標記之細胞上清液中之蛋白質以硫酸十二酯鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳(PAGE)解析，再以放射自顯術具象化，如Berman et al., J. Virol. 63 : 3489-3498 (1989)及Laemmli, Nature 227 : 680-685 (1970)中所述的。

五、發明說明 (53)

血清學分析。利用如 Berman et al. ; J. Virol. 7 : 4464-9 (1992) ; Nakamura et al. ; AIDS 及 Human Retroviruses 8 : 1875-85 (1992) ; 及 Nakamura et al. ; J. Virol. 67 : 6179-91 (1993) 所述之血清學分析可分析血清中對 rgp120 之抗體，對合成的 gp120 V3 區域肽之抗體 (相當於 gp120 V3 區域之序列)，及可抑制 MN-rgp120 結合至細胞表面 CD4 之抗體。利用三倍連續稀釋之血清決定與 gp120 及 V3 肽結合之抗體之終點效價。終點稀釋效價定義為所產生之光密度值為 1 : 50 經稀釋，匯集之正常人類血清光密度平均值 2 倍以上之最後稀釋濃度。以電腦程式估計抗體效價，此程式可插補抗體稀釋度間之數值。陽性對照之標準血清，其變異的分析內係數為 35%。

單株抗體與打破病毒所得之 rgp120 之結合。使用類似 Moore et al. ; AIDS 3 : 155-63 (1989) 所述之 ELISA 來偵測各種單株抗體 (MAbs) 與來自打破病毒之 rgp120s 之結合。簡言之，Nunc-Immuno 盤 (Maxisorp，經保護) 塗佈以 (100 微升，5 微克 / 毫升於 4°C PBS 中歷一夜) 經親和力純化之山羊多株抗血清，其相對於 gp120C 末端之肽 (D7324，International Enzymes, Fallbrook, CA)。經以 PBS-0.05% TWEEN-20 去污劑洗滌一次後，盤以 PBS-1.0% BSA 在室溫下阻斷 30-60 分鐘。來自 293s 細胞之細胞培養物上清液，經稀釋以含等量之 gD-rgp120 融合蛋白質，加入並於室溫下培育 2 小時，再以 PBS-0.05% TWEEN-20 去污劑洗滌三次。各種 MAbs 稀釋於 PBS-1.0% BSA 中，再取 100 微升經稀釋的 MAbs 加至各孔

五、發明說明 (54)

洞中，再於室溫下培育1小時。

盤洗3次，再與100微升與辣根過氧化酶共軛之第二抗體(山羊抗老鼠或抗人類IgG, Cappel)在室溫下培育1小時。經3次洗滌後，盤展開再於盤計讀器上讀取OD₄₉₂值(492毫微米下之光密度)。依據MAb 5B6之結合為基礎以稀釋常規化生長調適之細胞培養上清液，此MAb 5B6對HSV-1糖蛋白D融合蛋白質具特異性。

病毒中和作用分析。於細胞病理分析中偵測種痘者血清抑制HIV-1_{MN}感染MT4細胞之能力，於此方法中利用熱量指示染料來定量細胞之存活力，如Robertson et al. ; J. Virol. Methods 20 : 195-202 (1988)中所述。簡言之，HIV-1_{MN}之病毒貯液(得自Dr. Michael Norcross, U.S. Food and Drug Administration)自慢性感染之H9/HIV-1_{MN}細胞培養之中呈澄清化之上清液般製備。H9細胞以HIV-MN慢性感染，再使成團塊並再懸浮於原先體積1/10之培養基中。由細胞之快速渦旋機械剪切作用釋出與細胞相連之病毒，如Wrin et al. ; J. Virol. 69 : 39-48 (1995)中所述。

將足以確保在7天內完全細胞溶解殺拭之病毒劑量，與三倍連續稀釋之受試抗血清共培育，再於10% FCS/RPMI-1640細胞培養基中用來挑戰MT4 T-淋巴樣細胞。培養物在37°C，5% CO₂下培育7天，再由染料MTT測試細胞之存活力，如Robertson et al. ; J. Virol. Methods 20 : 195-202 (1988)中所述。在570-650毫微米波長下偵測OD值以定量病毒之中和終點，再以所得訊號為未經保護的(殺死的)細

五、發明說明 (55)

胞對照訊號2倍以上之抗血清稀釋倍數之倒數來計算終點效價。這些效價通常為在50%保護作用下估計所得之二倍。

結果

受感染個體之免疫史。自1992年，已有499成人接受MN-rgp120之免疫接種，於I期為低至中度危險群個體，於II期為中至高危險群個體。此中所述之研究詳述9個體中前7人之遺傳及免疫學特性，其係在這些試驗中經由高危險性行為為HIV-1所感染。試驗表列及種痘者狀況之要點示於表2A中。種痘者之分析表列於表2B中。

表 2A

經 MN-rgp120 免疫接種後為 HIV-1 感染之種痘者描述

研究編號	病例號	*危險群	§抗原劑量/
			佐劑
016	C6	M/H	300/QS21
016	C8	M/H	600/QS21
016	C15	M/H	300/QS21
201	C7	M/H	600/Alum
201	C11	M/H	600/Alum
201	C10	M/IDU	600/Alum
201	C17	M/IDU	600/Alum

* -M/H 表示男同性戀者；M/IDU 表示男靜脈注射藥癮者。

§ -數字表示每次免疫接種注射之MN-rgp120微克劑量；

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (56)

QS21表示調和於QS21佐劑中之抗原；鋁土表示MN-rgp120調和於氫氧化鋁中。

表 2 B

於MN-rgp120免疫接種後以HIV-1感染種痘者之說明

注射流程 HIV-1 ⁺ 前之注射 HIV-1 ⁺ 之時間 至HIV-1 ⁺ 之間隔時間				
病例號	(月數)	(次數)	(月數)	(月數)
C6	0,1,10.5	2	4.00	2.00
C8	0,1	2	4.00	3.00
C15	0,1,2	3	6.25	4.00
C7	0,1,6,12	3	9.25	3.00
C11	0,1,6,12	4	19.50	6.75
C10	0,1,6,19	3	19.50	13.50
C17	0,1,6,18	4	24.75	6.25

□ -表示於最後一次免疫接種及HIV-1感染偵測間之間隔。

感染中有三例發生在I期試驗(NIH策略AVGE 201)，其中對調和在二種不同佐劑(鋁土及QS21)中之MN-rgp120進行安全性及免疫原性比較，感染中有四例發生在II期試驗，針對於各高危險群中發展MN-rgp120安全性及免疫原性(如靜脈內藥癮者，同性戀及雙性戀男子，及HIV-1感染個體之配偶)。

在七個受研究感染中(表3)，二例(C6及C8)發生在二次注射之後，三例(C7，C10及C15)發生在三次注射之後，且

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

二例(C11及C17)發生在接受4次注射之後。在最後一次免疫接種及被感染間之間隔為2至13.5月。

表 3

在將為 HIV-1 感染之種痘者中於追加後 MN-rgp120
抗體效價之高峰

注射數	C6	C8	C15	C7	C11	C10	C17
1	<50	2185	79	<50	1890	na	na
2	21539	10125	na	413	32696	7771	7056
3	#	#	4460	9707	34728	11627	1841 3
4	#	#	#	#	#	#	1134 0

- 表示因為 HIV-1 感染未分析之檢品。
na - 表示樣品無法用於測試。
粗體字 - 表示不尋常的低抗體效價。

於經免疫個體中對 gp120 之抗體反應。以 ELISA 在所有受感染個體，於整個免疫接種過程中，偵測抗體對 MN-rgp120 反應之幅度及特異性。(圖 1)。7 個體中有 5 人呈現正常的抗體反應動力學，其中包括小的但可再現的初步反應(1：100-1：2,000)及強的二次(追加)反應(效價範圍由 1：7,000-

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

1 : 32,000)，且在第三及第四次注射後之抗體反應和二次免疫接種後所得的相似或更高(圖1，表3)。

於C7中觀察到的抗體反應(圖1C)，在一次注射後無抗體可測及中是例外的，且在二次注射後僅測及1 : 350效價。因此似乎，C7無法反應一次免疫接種，且於二次注射後所得之抗體反應代表一次免疫反應。與此假說一致的，第三次注射誘生僅1 : 9,707之效價，這些通常見於二次免疫接種之後。

於個體C15中也可見到不定形的抗體反應(圖1G)，其係依0，1及2個月之增加免疫接種程序免疫接種。如所預期的，見於此個體中之抗體效價(1 : 4,460)是在二次免疫接種後典型所得之下限，且遠低於三次免疫接種之正常值。C15在第三次免疫接種後缺乏有效率的追加反應並不令人驚訝，此乃依據先前之研究所得，其中於狒狒中進行的增加的0，1及2個月免疫接種流程[Anderson et al. ; J. Infect. Dis. 160 : 960-9 (1989)]可類似地延長二次反應，且無法誘生有效的第三追加反應。

得自個體C6(圖1A)及C8(圖1B))血清及血漿之追溯分析顯示，其在二及三次免疫接種間的等時間點上將為HIV-1所感染。HIV-1感染之血清學證據在gp120抗體分析中可證知，其中在二次注射後二週效價仍無法下降，而是形成不具特性之高校價平原(圖1A及1B)。在第三次注射後於MN-rgp120之效價上可觀察到類似的平原期，由此推測在第36週左右(約在第三次免疫接種後16週時)，個體C7會被感染

五、發明說明 (59)

(圖1C)。在第三或四次免疫接種後，個體C10(圖1E)，C11(圖1D)，C15(圖1G)及C17(圖1F)之gp120效價有非預期的增加，通常是HIV-1感染。所得之數據證明，針對MN-rgp120所生成之抗體反應免疫學並不足以對HIV-1感染提供全面性保護作用。

V3區域抗體之效價。為進一步特性化gp120之抗體反應，對含有MN-rgp120主要中和決定子(PND)之合成的V3區之相對抗體進行效價之偵測。7個體中有5位在第二次免疫接種後會發展出良好的V3效價，然而有2個體(C7及C15)在發展顯著效價前需第三次免疫接種(圖1C及1G)。如先前所觀察的(11)，於某些個體中(如C11，C10，C17)高峰V3效價似乎隨著各相繼的免疫接種而下降(圖1D，1E及1F)。經HIV-1感染後，可觀察到二種V3反應性型式。三個體(C6，C7及C10)在對V3區域肽之效價有極大的增加(圖1A，1C及1E)而C8(圖1B)在V3效價上則顯出極大的減低。於分析時，在個體C11，C15及C17中，數據不足以劃出關於反應HIV-1感染之V3效價變化上的任何結論。

所得的結果顯示，在HIV-1感染劑的各時間點上，形成與V3區域具反應性抗體之能力，和拮抗所有HIV-1株之保護性免疫力並無實據之相互關係。

CD4抑制效價。可阻斷gp120與CD4結合之抗體代表異質類的病毒中和抗體。已知某些可與gp120之C4區域結合[Nakamura et al. ; J. Virol. 67 : 6179-91 (1993) ; Anderson et al. ; J. Infect. Dis. 160 : 960-9 (1989)]，且已知某些可確認

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (60)

和構型有關之不連續表位[Berman et al. ; J. Virol. 7 : 4464-9 (1992) ; Nakamura et al. ; J. Virol. 67 : 6179-91 (1993) ; McKeating et al. ; AIDS Research and Human Retroviruses 8 : 451-9 (1992) ; Ho et al. ; J. Virol. 65 : 489-93 (1991) ; Barbas et al. ; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91 : 3809-13 (1994)]。

偵測二表位型式抗體的一個方式是偵測種痘者血清避免 [^{125}I]-經標記之 gp120 與細胞表面 CD4 結合之能力 [[Nakamura et al. ; AIDS and Human Retroviruses 8 : 1875-85 (1992) ; Nakamura et al. ; J. Virol. 67 : 6179-91 (1993)]。在感染前對所有七位種痘者偵測其 CD4 阻斷效價(圖 2)，其中效價峰在 1 : 10-1 : 300 範圍中。在感染前最後時間點時，7 個種痘者中 5 位之 CD4 效價十分低(1 : 30 以下)。另一位(C17)卻在感染前有約 1 : 300 之 CD4 阻斷效價(圖 2F)。因此缺乏可阻斷 MN-rgp120 與 CD4 結合之抗體無法成為所有感染之理由。HIV-1 感染後在 7 位個體中有 5 位可見 CD4 阻斷效價大幅的提高(1 : 100-1 : 1,000)。這些包括 C6，C7，C8，C10 及 C11 種痘者。這些結果證明由 MN-rgp120 誘生之 CD4 阻斷效價低於由天然感染所誘生的。

病毒中和作用活性。利用呈色分析，偵測經 MN-rgp120 免疫個體之血清中之病毒中和活性，其中偵測在與經病毒處理(HIV-1_{MN})之抗體培育後，MT-4 細胞之存活力。由於對任一打破感染並不知確實之感染日期，且血清樣品是罕見地收集，故對任一種痘者而言，並不知感染時中和抗體反

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (61)

應之程度。

在受檢的7個感染中，最接近感染時收集之血清樣品係得自C7，而對HIV-1_{MN}之1:15中和效價呈出現在偵測HIV-1感染前三週(表4)。然而，在所有其他例子中，介於最後一次注射及感染時期間之間隔為10至25週。

表4

得自HIV-1感染之種痘者之血清中和作用活性

週數	C6	C8	C15	C7	C11	C10	C17
0	<10*	<10*	<10*	<10*	<10*	<10*	<10*
2	<10	<10	<10	-	-	-	-
4	<10*	<10*	nd*	<10*	<10*	<10*	<10*
6	10	80	-	<10	30	150	150
8	-	-	nd*	-	-	-	-
10	-	-	35	-	-	-	-
15	-	-	-	<10	-	-	-
16	150#	250#	-	-	30	10	<10
24			150#	<10*	20*	<10*	<10*
26				70	500	200	400
30				-	-	40	100
33				15	-	-	-
35				-	100	-	-
36				30#	-	10	40

五、發明說明 (62)

52	30*	<10	<10
54	250	-	-
57	100	-	-
63	90	-	-
64	-	-	<10
77	40#	-	-
78		500#	10*
80			100
84			60
90			150
104			150#

- * - 表示免疫接種。
- # - 表示 HIV-1 陽性。
- nd - 表示未進行。
- - 表示樣品不可用。

當檢查來自二個早期感染之血清時(表4)，一個體(C6)在偵測 HIV-1 感染前10週有1：10之中和效價高峰，而其他個體(C8)在 HIV-1 感染偵測前10週有1：80之中和效價。依提高之免疫接種流程免疫接種之個體C15，在第三次注射後可發展1：35之中和效價(此時為 HIV-1 感染前14週)。在第三次免疫接種後(第24週)有1：200中和效價高峰之個體C10，在第52週無可測及之效價，此為第一次顯示 HIV 感染(第78週)前6個月。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (63)

個體 C11 在第 14 週 HIV-1 偵測前有 1 : 90 之中和效價，且在第三次免疫接種後有 1 : 500 之效價高峰。類似地，種痘者 C7 在感染前第 14 週有 1 : 150 之中和效價，且在第三次免疫接種後 2 週有 1 : 400 之效價高峰。

依據 gp120 反應約 2 個月之衰退率為準 [Belshe et al. ; JAMA 272(6) : 475-80 (1994)]，以及在種痘者 C10 及 C17 中於 10 週中由 1 : 150 衰退至 1 : 10 之中和效價之觀察，似乎在 C8，C15，C11 及 C17 中之中和效價在最後一次感染前血清樣品及 HIV-1 偵測之際間之間隔時可下降至 1 : 10 以下。

這些研究之結果證明，所有的種痘者在 HIV-1 感染前某些時間時均可發展某程度之病毒中和抗體，且中和反應程度可能較感染之際還低。一般而言，在即為 HIV-1 感染之個體中所觀察到的病毒中和反應程度可與如 Belshe et al. ; JAMA 272(6) : 475-80 (1994) 所述之在未感染之種痘者中所見的相比得上。

病毒序列。為評估打破病毒與疫苗抗原之相似性，決定所有 7 個打破病毒中 gp120 之核苷酸序列。利用聚合酶連續反應，擴大前病毒 DNA 中之被膜糖蛋白基因。序列之獲得係將直接得自病人血液之經梯度純化之淋巴細胞溶胞產物，在無任何中間之組織培養或擴大步驟下，由 DNA 之直接擴大而成。

完全的 gp120 序列列於圖 3 (每個檢品 2 個純系)。所有 7 個被膜糖蛋白具有亞型 (進化枝) B 病毒的典型序列。與 MN-rgp120 之整體同質性在 69-80% 之間 (表 5)。

五、發明說明 (64)

表 5
MN-rgp120 序列與受感染種痘者序列之比較*

	MN	C6.1	C8.3	C7.2	C11.5	C10.5	C17.1	C15.2
MN	100	79	78	70	75	69	80	72
C6.1		100	78	70	81	75	90	79
C8.3			100	68	80	76	84	83
C7.2				100	80	73	76	73
C11.5					100	75	70	80
C10.5						100	70	72
C17.1							100	87
C15.2								100

* - 數據表示同質性百分率

令人感興趣的，打破病毒異於 MN-rgp120 達 25-30% 之高百分率 (7 人中 4 人) [Myers et al. ; Retroviruses and AIDS Database, Los Alamos National Laboratory (1992 及 1995)]。就歷史而言，此序列變異程度為典型的亞型間 (進化格內) 變異而非亞型內變異，其預期是在 10-20% 範圍內 [Myers et al. ; Retroviruses and AIDS Database, Los Alamos National Laboratory (1992 及 1995)]。在與 MN-rgp120 有最大同質性之病毒中，二者 (C6 及 C8) 發生在早期感染時，完全免疫接種之前，及一者在晚期感染時 (C17)。

於 V3 區域中之多形性。特別令人感興趣的是在已知含有

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (66)

表 6

在經 MN-rgp120* 免疫之 HIV-1 感染個體中
主要中和決定子之多形性頻率

V3 序列		觀察值		資料庫 頻率		
序列	n	頻率	GNE (n=52)	LANL (n=519)	LANL.1 (n=160)	LaRosa (n=245)
GPGRAF	3	0.42	0.67	0.57	0.66	0.60
GPGRAW	1	0.14	0.03	0.013	0.06	0.010
GPGRVL	1	0.14	<0.02	0.004	<0.006	<0.008
GPGSTF**	1	0.14	<0.02	<0.002	<0.006	<0.004
GPGSAF	1	0.14	0.02	0.011	<0.006	<0.004

* - 數據 GNE 指於 1992 年所收集的 52 個獨立的分離物之集合；資料 LANL 指由 Myers et al 所報告的 519 個序列之集合，Retroviruses and AIDS Database, Los Alamos National Laboratory 1992 & 1995；LANL.1 指由 B. Korber 所提出的 160 例流行病學上不相關聯之個體之集合（為其個人之論點）；資料 La Rosa 指由 La Rosa et al 所報告的序列資料，Science 249：932-5 (1990)。

** - 序列未在受檢之資料。

在由 Los Alamos National Laboratory 所收集的 519 個亞型 B 序列列中，具有 PND 序列符合打破病毒之病毒感染率在上限之 1.3% (C7) 及下限之 0.2% (C11) 範圍內。[Myers et al.；

五、發明說明 (67)

Retroviruses and AIDS Database, Los Alamos National Laboratory (1992及1995)]。在另外三個獨立衍生出來的資料中可觀察到類似的低頻率(表6)。這些序列之發現和1985年以前所收集之資料[La Rosa et al. ; Science 249 : 932-5 (1990)]及1992年收集的資料間並無顯著的不同，或與160例流行病學上不相關個體亦無不同。(B. Korber，個人觀點)。所有4組資料均同意，具有類MN PND序列之病毒，其感染率在60%範圍內。依據此資料決定可知，7個打破感染中有4例係由病毒所引起的，而其在預期可以疫苗所預防之病毒範圍之外。

打破病毒V3區之其他特色。所有打破病毒V3區和MN-rgp120類似地，均長36個胺基酸。然而，7個病毒和MN-rgp120不同處在糖基化作用位置之數目及誘生融合細胞(SI)之訊號序列。

MN-rgp120之序列多少是不尋常的[Myers et al. ; Retroviruses and AIDS Database, Los Alamos National Laboratory (1992及1995)]，因為其在V3區的306位置上缺乏N-鏈結之糖基化作用位置。此糖基化作用位置之缺乏似乎並無抗原意義，因為已知MN-rgp120之抗血清可中和各樣的病毒(如SF-2，DU6587-5，DU4489-5，CC)其在此位置上有糖基化作用位置[Berman et al. ; J. Virol. 7 : 4464-9 (1992)]。

此外，MN-rgp120 V3區具有融合細胞誘生病毒特有之序列多形性(R在311位置，K在324位置，K在328位

五、發明說明 (68)

置)[Fouchier et al. ; J. Virol. 66 : 3183-87 (1992)]，而所有7種打破病毒具有與非融合細胞誘生病毒相關之序列。誘生融合細胞之病毒和快速疾病的進行[Tersmette et al. ; J. Virol. 62 : 2026-32 (1988)]及T細胞趨性[O'Brien et al. ; Nature (London) 348 : 69-73 (1990) ; Shioda et al. ; Nature (London) 349 : 167-9 (1991)]有關。迄今尚無具這些特性之病毒可自任何經MN-rgp120免疫之種痘者中回收而得。

於V1，V2及C4區域中之多形性。先前的研究已在gp120之V1，V2及C4區域中鑑定出額外的中和表位[Nakamura et al. ; J. Virol 67 : 6179-91 (1993) ; McKeating et al. ; AIDS Research and Human Retroviruses 8 : 451-9 (1992) ; Ho et al. ; J. Virol. 65 : 489-93 (1991) ; Barbas et al. ; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91 : 3809-13 (1994) ; McKeating et al. ; J. Virol. 67 : 4932-44 (1993) ; Moore et al. ; J. Virol. 67 : 6136-6151 (1993) ; Davis et al. ; J. Gen. Virol. 74 : 2609-17 (1993)]。

這些中和表位可被最佳鑑定的是在C4區域中，此區域之所以吸引人乃因抗體與此區域結合已知可阻斷gp120與CD4之結合[Moore et al. ; AIDS 3 : 155-63 (1989) ; McKeating et al. ; AIDS Research and Human Retroviruses 8 : 451-9 (1992)]。因為表位係在固有(C)區域中，因此在此區域中自然生成之多形性不如其他中和表位來的限制多。Nakamura et al. ; J. Virol. 67 : 6179-91 (1993)報告指出許多中和MAbs之結合依據429位置之K而定。

五、發明說明 (69)

MN-rgp120之序列與其他HIV-1株比較顯示，在此位置上發生一個共同的多形性，即E置換K。確實相同病毒分離物之亞株常在此位置上示出多形性。HIV-1_{LAI}之HXB2亞株在429位置上含有K，而HIV-1_{LAI}之BH10，IIIB及LAV亞株在此位置上含E[Nakamura et al. ; J. Virol. 67 : 6179-91 (1993)]。類似地，HIV-1_{MN}之1984分離株在此位置上呈現E，而HIV-1_{MN}之1990分離株(用來產生MN-rgp120者)在此位置上含有K。

當檢查受感染疫苗受者之序列時(圖3)，來自個體C17之病毒和MN-rgp120一樣於429位置上含有K，而六個其他的病毒則和疫苗免疫原不同，在此位置上為E。這些結果證明，7個打破病毒中的6個和疫苗免疫原不同處在gp120 C4區域上之CD4-阻斷中和表位。

以單株抗體研究已明定出gp120 V1及V2區域中之中和表位[McKeating et al. ; J. Virol. 67 : 4932-44 (1993) ; Moore et al. ; J. Virol 67 : 6136-6151 (1993) ; Davis et al. ; J. Gen. Virol. 74 : 2609-17 (1993)]。和發生在C4區內之多形性相同的，V2區域內呈現許多共同的多形性，其可影響病毒中和抗體之結合。此多形性之一發生在171位置，其對鼠類MAb 1025之結合為十分重要的，而殘基187對於由1088所代表的數種MAb之結合很重要。

當檢查V2區域序列(圖3)，所有受感染種痘者之病毒和MN-rgp120相異處在於R取代171位置上之G，及I或V替代187位置之E。可確認MN-rgp120 V2區域中這些相鄰位置之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (70)

抗體，預期將不會中和在這些位置上有放射狀胺基酸置換之病毒。因此，所有7個打破病毒與MN-rgp120相異處在於gp120 V2區之中和表位上。

其他的中和表位在gp120的V1區域上也有報告[O'Brien et al. ; Nature (London) 348 : 69-73 (1990) ; McKeating et al. ; J. Virol. 67 : 4932-44 (1993)]。雖然MN-rgp120 V1區中之中和表位尚未特性化，但在打破病毒此區域中所見之多形性十分令人感到有趣。特別顯著地(圖3)此區域之長度由20個胺基酸(C17)至45個胺基酸(C6)，且N-鏈結之糖基化作用位置數目為由2至6。相反的，MN-rgp120之V1區長31個胺基酸，並編碼3個N-鏈結的糖基化作用位置。

雖然由序列資料之檢視建議，在V2區中之變異可與V1區相比，打破病毒V2區所顯示之變異不如預期多。特言之，V2區之長度由36個胺基酸(C7)至39個胺基酸，7個病毒中6個在此區域中含有三個N-鏈結糖基化作用位置。高度的多形性見於V4區，其中序列長度由26(C10)至33(C15，C7)胺基酸，且含有4或5個N-鏈結之糖基化作用位置。

來自打破病毒被膜糖蛋白之抗原性。為決定序列變異性在糖蛋白抗原上之意義，自所有7個受感染種痘者之病毒中製備重組體gp120(圖4)。在此研究中組合一系列MAbs，並將其與MN-rgp120之結合與來自種痘者分離物之rgp120以ELISA比較之(表7)。

五、發明說明 (71)

表 7

來自受感染個體 rgp120 與 MN-rgp120 與
MAb 結合之相對反應性比較 *

<u>gp120</u>	<u>V3</u>		<u>不連續</u>		<u>C8</u>	<u>V2</u>
	<u>1034</u>	<u>50.1</u>	<u>1.5E</u>	<u>1025</u>	<u>1024</u>	<u>1088</u>
MN	1.0	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
C6.1	0.37	0.37	0.17	0.00	0.00	0.00
C6.5	0.33	0.33	0.75	0.00	0.00	0.00
C8.3	0.11	0.37	0.38	0.00	0.00	0.00
C8.6	0.14	0.34	0.29	0.00	0.00	0.00
C7.2	0.47	0.60	0.71	0.00	0.00	0.00
C11.5	0.00	0.00	0.17	0.00	0.00	0.00
C11.7	0.00	0.00	0.17	0.00	0.00	0.00
C10.5	0.33	0.40	0.46	0.24	0.03	0.04
C10.7	0.42	0.48	0.50	0.29	0.07	0.09
C17.1	0.33	0.52	0.33	0.00	0.30	0.07
C17.3	0.37	0.56	0.33	0.00	0.38	0.06
C15.2	0.00	0.47	0.92	0.00	0.00	0.00
C15.3	0.00	0.37	0.63	0.00	0.00	0.00

* - 相對反應性數值代表由病人分離物 rgp120 所得之光密

五、發明說明 (74)

上則已失去。令人感興趣的，由C6衍生的二個不同的gp120純系有顯著不同的抗體結合型式。因此，來自純系C6.5之rgp120與此抗體呈現出強的反應性，而來自純系C6.1之rgp120與此MAb則呈現顯著較弱之活性。序列資料比較(圖3)顯示，二個C6純系在6個胺基酸位置上有異。依據與其他已知序列之病毒蛋白質之比較結合，似乎gp120 C3區域中351位置上K對I之置換可造成結合活性之不同。此結果也與類似地含有正電荷K於此位置的二個C11純系符合，且與此MAb反應性不佳符合。另外，C4區域中在439位置上T對I之置換可造成C6.1及C6.5間與15e結合之差異。雖然二個C11純系無法與15e結合可以C4區域上此位置之多形性來解釋，其可受434位置上相鄰T對M之置換所影響。

討論

在這些研究中，分析候選的HIV-1疫苗，即9位種痘者中7人之病毒及免疫反應，其經由高危險活性將為HIV-1所感染同時也參與MN-rgp120之I或II期試驗。基於二理由之一，此種理由預期將會發生：1)在感染之際缺乏足夠的免疫反應；或2)為預期為疫苗免疫所涵蓋之抗原範圍外之病毒所感染。這些數據顯示此二種解釋可能涉及於所觀察之感染(表8)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (75)

表 8
打破感染之要點

例子編號	適度的 免疫接種	MN-rgp120 同質性(%)	與MN -rgp120 同質		
			V3 PND	C4 表位	V2 表位
C6	-	79	+	-	-
C8	-	78	+	-	-
C15	-	72	-	-	-
C7	-	70	-	-	-
C11	+	75	-	-	-
C10	+	69	-	-	-
C17	+	80	+	+	-

在無法接受疫苗最低三劑量之個體中所發生的二感染例，通常需以蛋白質亞單位疫苗誘生保護性免疫力，例如B型肝炎病毒調和在鋁土佐劑中，如Francis et al. ; Ann. Int. Med. 97 : 362-6 (1982)中所述。在一級(C7)及追加(C15)反應上極弱或不可測及之種痘者中發生二例額外的打破感染。在接受三次以上產出性免疫接種後(C10，C11及C17)將可被HIV-1感染的三個體，至少二者且可能三者全部將在接受最後一次免疫接種後被感染達6個月以上。因為相對於MN-rgp120之抗體效價通常有2至2.5月半衰期之衰退 [Belshe et al. ; JAMA 272 (6) : 475-80 (1994) ; Berman et

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (76)

al. ; AIDS 8 : 591-601 (1994)] , 預期抗體效價會有至少8倍之衰退 , 且在感染之際可能高至64倍。因此在感染之際缺乏充份之免疫反應 , 代表對至少7個打破感染中的6例之可能性解釋。

由在以 gp160 免疫黑猩猩 [McElrath et al. ; Longitudinal Vaccine-Induced Immunity and Risk Behavior of Study Participants in AVEG Phase II Protocol 201。In : Abstracts from Eighth Annual Meeting of the National Cooperative Vaccine Development Groups for AIDS。Bethesda, MD 1996 : 216] 經 HIV-1 挑戰及以 gp120- 免疫之恆河猴短尾猿經嵌合的 SIV/HIV-1 病毒 (SHIV) 挑戰之疫苗效力研究數據中可建議 , 在感染之際之中和抗體幅度與保護性免疫力有關鍵性相互關係。若已證明維持中和抗體效價與保護性免疫力 (於人體中) 有確實的相互關係 , 則需有可使抗體反應達最大之調和物 (如新穎的佐劑) 或免疫接種療程 (經常的追加) 之設計以達成延長之保護作用。每6個月追加將是有益的。

關於先前感染的另外可能的解釋是疫苗及打破病毒被膜糖蛋白間抗原性之差異。此解釋可以以下觀察來支持 , 即7個打破病毒中有4個具有異於 MN-rgp120 達 25-30% (在胺基酸水平) 之被膜糖蛋白。此幅度的差異和亞型間變異性有歷史相關性 [Myers et al. ; Retroviruses and AIDS Database, Los Alamos National Laboratory (1992及1995)] , 且遠超過在相同亞型內病毒所預期的平均 10-20% 變異性。

五、發明說明 (78)

Davis et al. ; J. Gen. Virol. 74 : 2609-17 (1993)。這些表位中有許多與V2區含有三肽序列(RDK)之胺基末端序列重疊，其位置相當於MN-rgp120之142至144[McKeating et al., J. Virol. 67 : 4932-44 (1993) ; Moore et al. ; J. Virol. 67 : 6136-6151 (1993)]。就如同C4表位，在此序列上之變化已知發生在由相同母株分離物所衍生之不同亞株之間。由於7個打破病毒與MN-rgp120不同處均在於其有RDK序列，而非存在於疫苗抗原上之GDK序列，相對於MN-rgp120 V2區域之中和抗體，預期將不會中和由以MN-rgp120免疫接種之種痘中回收之任何病毒。

雖然在中和表位上之多形性應對大多數感染中失去保護作用負責，但似乎此並無法解釋種痘者C17之感染，其受在V3及C4區域與MN-rgp120符合之病毒所感染。若序列中之差異應對此例中失去保護作用負責，則關鍵性差異應該和來自此打破病毒之gp120 V1區中之不尋常序列有關。許多研究已顯示，V1區中具有可為病毒中和單株抗體所確認之表位[McKeating et al. ; J. Virol 67 : 4932-44 (1993) ; Davis et al. ; J. Gen. Virol. 74 : 2609-17 (1993) ; Kayman et al. ; J. Virol. 68 : 400-410 (1994)]。

雖然對於V1表位其他中和位置所知甚少，但V1表位似乎是和構型有關，且由HIV-1感染個體所得之抗血清可確認於V1及V2區中之表位[McKeating et al. ; J. Virol 67 : 4932-44 (1993) ; Kayman et al. ; J. Virol. 68 : 400-410 (1994)]。來自C7病毒之V1序列是值得注意的，因其較小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (80)

類 MAb，15e 之結合。此 MAb 已知可確認一個不連續的表位，阻斷 CD4 結合，並中和各種 HIV-1 之實驗室及初步分離物 [Ho et al. ; J. Virol. 65 : 489-93 (1991) ; Thali et al. ; J. Virol. 66 : 5635-5641 (1992) ; Moore et al. ; AIDS Res. Hum. Retroviruses 9 : 1179-1187 (1993)]。

打破病毒中被膜糖蛋白之比較性結合顯示，此抗體之確認和 gp120 C3 或 C4 區中之殘基精密地相關。C3 區域中 351 位置上正電荷 K 之獨特存在，可對 HIV-1 之 C11.5，C11.7 及 C6.1 株無法與 15e 結合提供一個共同的解釋。另外，可能不同位置上不同胺基酸之置換要為 15e 無法與 C6 及 C11 純系之 rgp120 結合而負責。此型式置換發生的唯一明顯位置在 C4 區，其中 434 上由 T 取代 M (C11) 及 439 上由 T 取代 I。

本研究說明目前的 MN-rgp120 調和物在拮抗 HIV-1 感染上有效性低於 100%。依據先前以 MN-rgp120 所做之試管內及活體內研究為準，保護人體之自然 HIV-1 感染，預期係依病毒中和抗體之濃度閾值，以及疫苗免疫原及挑戰病毒間之抗原相似性而定。

在此方面，7 個打破感染例中僅一例 (C17) 是意料之外的。此個體接受完整的免疫接種過程，但仍為與 MN-rgp120 有至少二個重要中和表位相似之病毒所感染 (V3 及 C4 區)。此感染可能與感染之際抗體反應之幅度有關，或打破病毒及疫苗株間之抗原差異，或在此策略中未追蹤之感染環境有關 (如潰瘍傷害，為有急性感染或高病毒血症之供者所感染)。另外，此個體代表真實的疫苗失敗例，但無清

五、發明說明 (81)

楚的解釋。

結果，此中所述打破感染之分析並無法顯露可將MN-rgp120充作疫苗以預防HIV-1感染之不斷發展受挫之任何資訊。結果支持以下理論，即為維持長期的保護性免疫力可能需加強疫苗之免疫原性(經由額外之追加免疫接種可成)，且除了MN-rgp120外加上來自病毒的其他抗原性不同株之rgp120，在擴大保護範圍上是有用的。

衍生自打破感染之病毒及病毒糖蛋白之可運用性，是將鑑定新抗原以納入多價疫苗之流程更有效率的一個重要工具。由打破病毒所製備之重組體病毒糖蛋白，就定義而言，具有與MN-rgp120顯著不同之抗原結構，且可代表目前被傳染之病毒。因此將來自打破病毒之rgp120與MN-rgp120組合，是補充及顯著擴大抗原複雜性及增加交叉中和活性範圍的一個有效方式。

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱: HIV被膜多肽及疫苗)

本發明提出編碼gp120多肽之寡核苷酸序列，其係利用MN-rgp120來自疫苗之瓦解分離物，以及提出所編碼之gp120多肽。使用來自亞單位疫苗中一種以上分離物之gp120多肽，通常加上MN-rgp120，可提供對HIV株之保護作用，其異於疫苗(如MN-rgp120)在於疫苗無法對這些菌株提供保護作用。在此也提出由多肽誘生之抗體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱: HIV ENVELOPE POLYPEPTIDES AND VACCINE)

Oligonucleotide sequences encoding gp120 polypeptides from breakthrough isolates of vaccine trials using MN-rgp120 and the encoded gp120 polypeptides are provided. Use of the gp120 polypeptides from one or more of the isolates in a subunit vaccine, usually together with MN-rgp120, can provide protection against HIV strains that are sufficiently different from the vaccine strain (e.g.; MN-rgp120) that the vaccine does not confer protection against those strains. Antibodies induced by the polypeptides are also provided.

訂

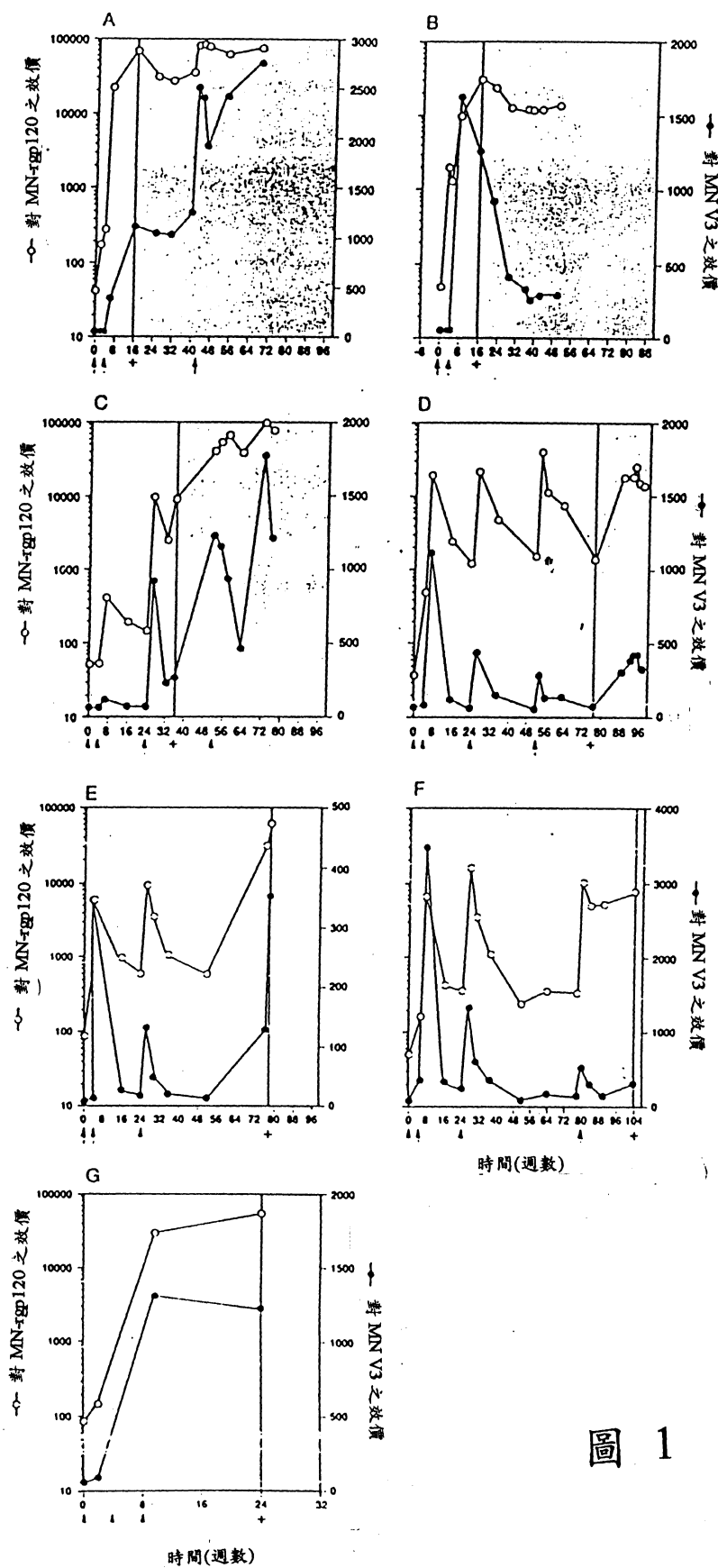


圖 1

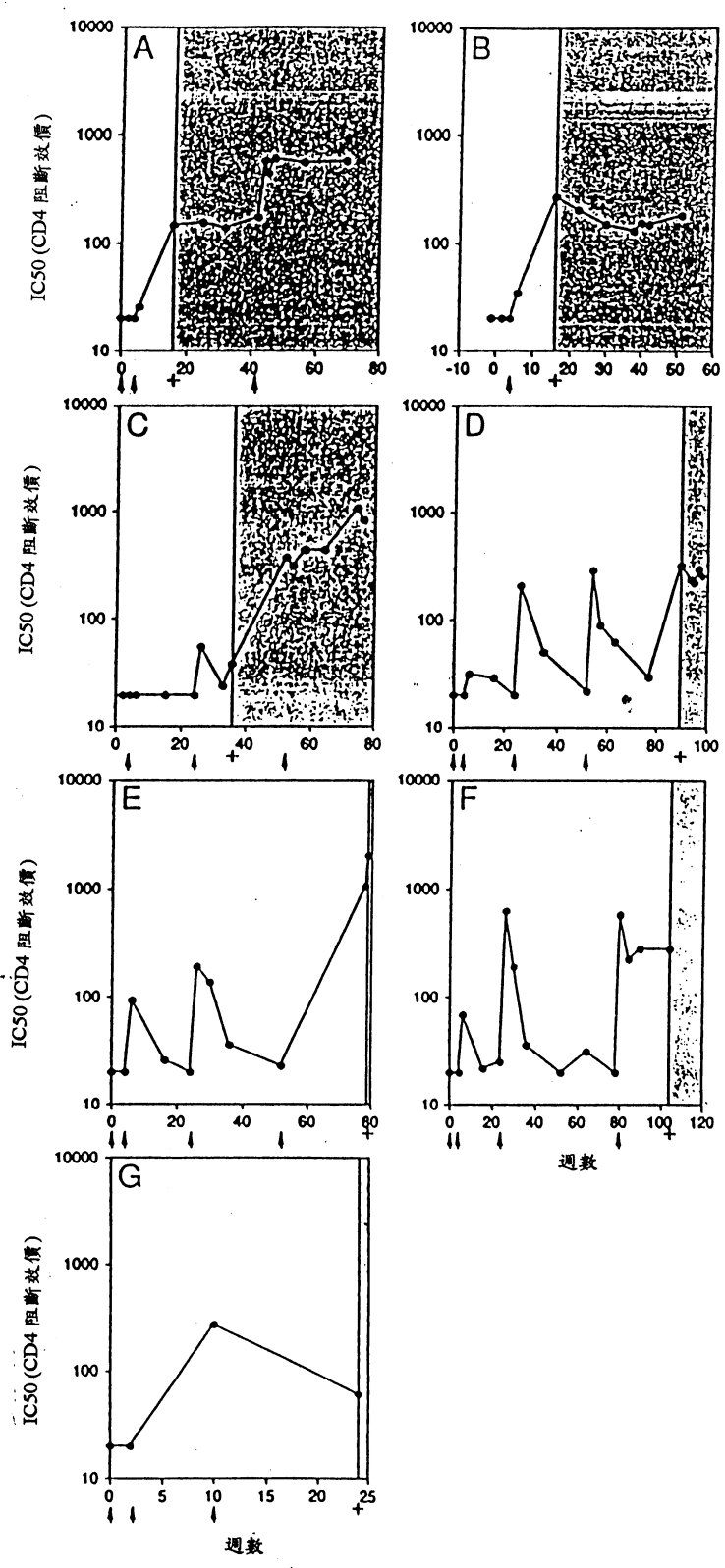


圖 2

[illegible]

[illegible]

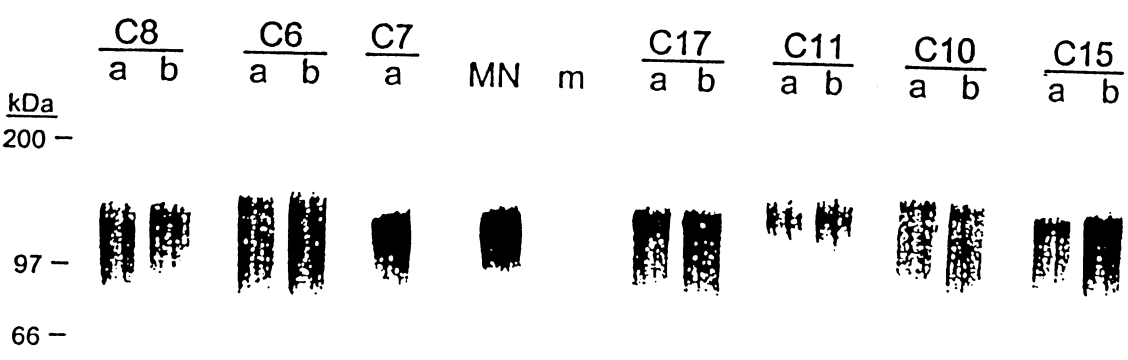


圖 4

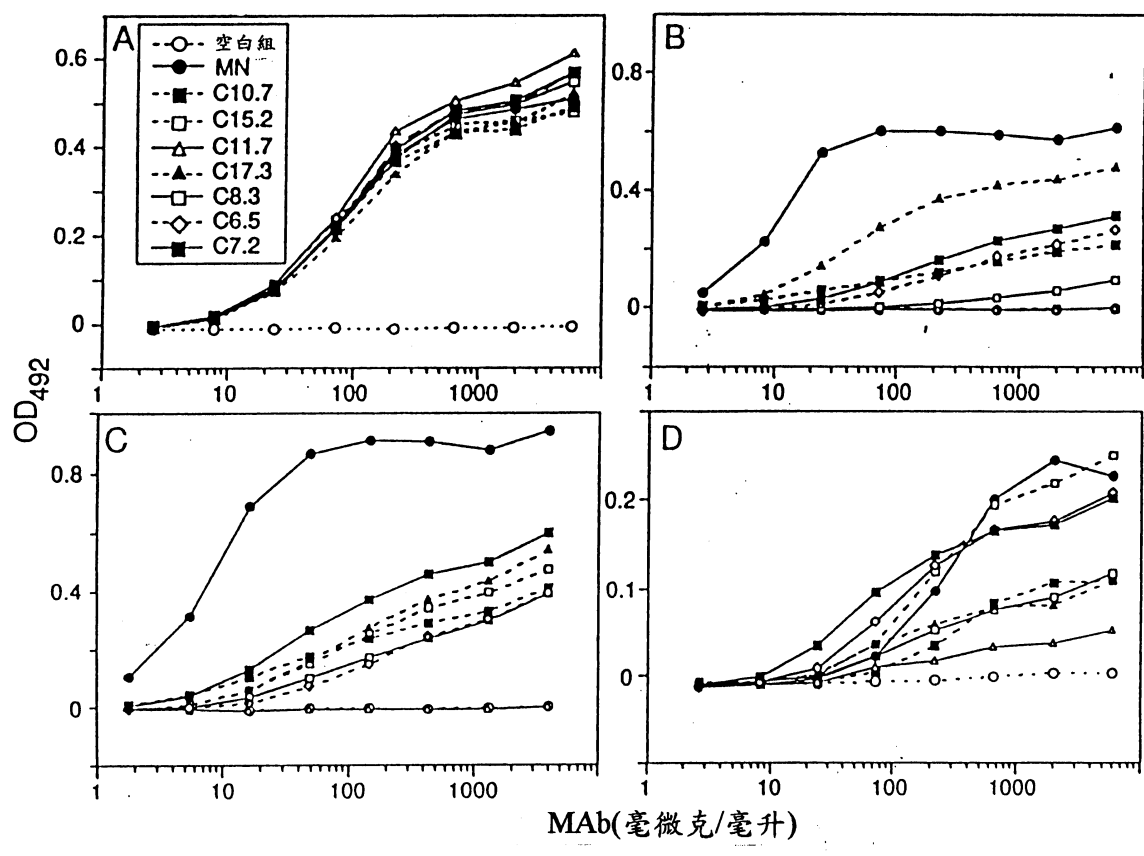


圖 5

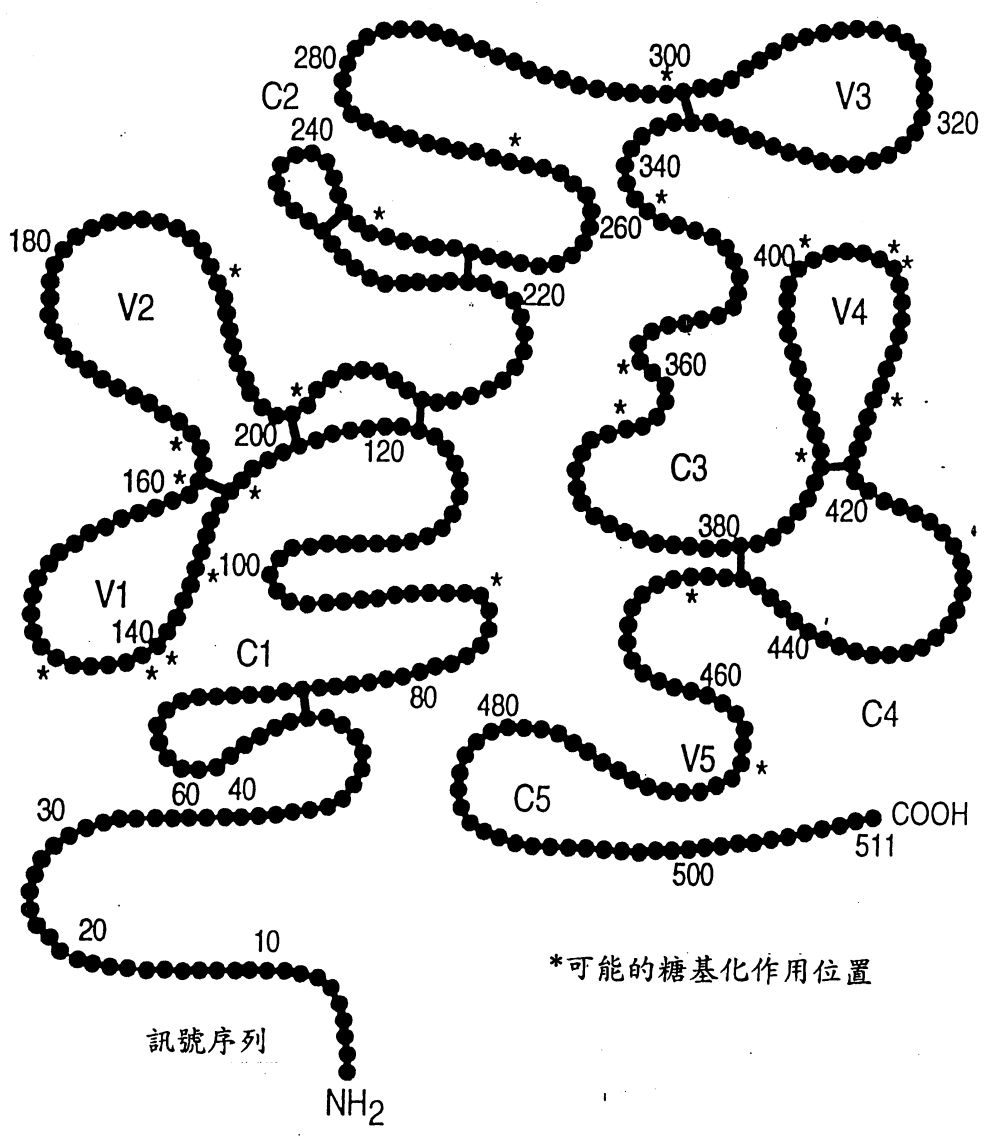


圖 6

五、發明說明 (5)

92.2.17 修正
年 月 日 補充

sequences," Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, New Mexico (1992)。Thai分離物CM244之序列由McCutchan et al., 提供 "Genetic Variants of HIV-1 in Thailand," AIDS Res. and Human Retroviruses 8 : 1887-1895 (1992)。MN₁₉₈₄純系由Gurgo et al., 述於 "Envelope sequences of two new United States HIV-1 isolates," Virol. 164 : 531-536 (1988)。如此中所用, MN, MN-rgp120, MN純系或分離物係指MN_{GNE}。MN_{GNE}胺基酸序列為序列表中ID No. 41。

所述的各參考文獻以其全示列為本案參考。

發明要點

本案提出利用MN-rgp120自疫苗分離物中得編碼gp120多肽之寡核苷酸序列, 及所編碼的gp120多肽。使用來自亞單位疫苗一種以上分離物之gp120多肽, 通常加上MN-rgp120, 可提供拮抗HIV株之保護作用, 其和疫苗株大大不同(如MN-rgp120), 此疫苗無法提供拮抗這些菌株之保護作用。也提出為多肽所誘生之抗體。

附圖說明

圖1說明在受HIV-1感染之種痘者中, 抗體反應MN-rgp120之動力學。在所示之時間點時收集血清, 分析與MN-rgp120(空心圈)或衍自MN-rgp120 V3區域之合成肽(實心圈)反應之抗體。箭號示出注射日期。加號表示測及HIV-1感染的第一次。陰影區表示於HIV-1感染後收集之日期。來自種痘者C6之數據示於A圖; C8於B圖; C7, C圖; C11, D圖; C10, E圖; C17, F圖; 及C15, G圖。

五、發明說明(7)

C7之a及b列相當於純系C7.2及C7.10；C17之a及b列相當於C17.1及C17.3；C11之a及b列相當於純系C11.5及C11.7；C10之a及b列相當於純系C10.5及C10.7；C15之a及b列相當於純系C15.2及C15.3。

圖5說明單株抗體與病毒得之重組體gp120之結合。自293s細胞中收集生長-調適之細胞培養上清液，細胞瞬時轉感以可指令病毒被膜糖蛋白表現之質體。以ELISA決定相對rgp120濃度，利用與此中所述的所有rgp120變型之胺基末端之HSV-1糖蛋白D尾部表位特異的MAb 5B6進行。所造成之rgp120。製劑捕獲在微滴定盤壁上，其中塗佈有與gp120 C末端固有序列特異的多株抗體。以ELISA決定與gp120可反應之中和單株抗體之結合。A，MAb (5B6)之結合，其與HSV-1糖蛋白D尾端表位具特異性；B，MAb (1034)之結合，其係拮抗MN-rgp120之V3區域；C，MAb (50.1)之結合，其由相當於MN-rgp120 V3區域之合成的肽拮抗生成；D，人類MAb (15e)之結合，已知可阻斷gp120與CD4之結合。

圖6示出來自HIV-1 MN株MN純系之成熟的被膜糖蛋白(gp120)(SEQ. ID. NO. 41)。高可變區以粗體字示出，並指出V及C區(依據Modrow et al., J. Virology 61(2): 570 (1987)。潛在的糖基化作用位置以a(*)表示。

詳細說明

本發明提供來自HIV疫苗試驗株分離物之gp120多肽。也提出可用來表現gp120之編碼gp120之來自分離物之新穎的寡核苷酸序列。自亞單位疫苗一種以上分離物中所得之

五、發明說明(8)

gp120 多肽，加上 MN-rgp120，可提供拮抗 HIV 株之保護作用，其和疫苗株(如，MN-rgp120)顯著不同，因為疫苗無法提供拮抗這些菌株之保護作用。

於一個具體實例中，疫苗係以下列之用法為基礎，即 MN-rgp120 多肽(序列 ID No. 41)及來自類-MN 病毒之 gp120 多肽，其中包括有於最初之疫苗株中所不存在之中和表位，且與這些疫苗顯著不同，使造成以 MN-rgp120 種痘之個體之 HIV-1 感染(即造成病毒之感染)。使用最初的疫苗株就經驗而言可決定存在於族群中含有與疫苗株顯著不同之額外的中和表位之病毒，以逃避由疫苗株所誘生之保護作用。使用最初具代表性之 gp120 多肽於疫苗中可作用如同過濾一般，如此無法以疫苗有效保護之病毒可自疫苗中分離，就經驗上可自不為最初之疫苗株保護之特定地理區域中決定額外之菌株。使用來自這些分離物中之 gp120 可因為提供不存在於最初疫苗株中之額外中和表位而可補充疫苗分離物，如此可生成更完全之疫苗，其可提供保護作用以拮抗在此區域中的多重不同的病毒株。

先前的 HIV-1 疫苗策略係以同質性排列研究為基礎選出適合的候選疫苗多肽。然而，因為某些中和表位具構型-依賴性，且這些表位所有的所在均未知，因此此方式必定無法決定特定區域中應包括在疫苗中所有的中和表位。相反的，本方式中使用經選擇之代表性菌株，且就經驗上可決定出顯著不同之菌株，且因此可突破由最初之免疫接種程序所提供之保護作用障礙。這些菌株可包括於疫苗中，以

五、發明說明 (9)

92.2.17修正
補充

在此區域中提供對HIV株更完全之保護作用。此外，這些菌株可單獨使用提供保護作用拮抗分離出之病毒。

此中所用的"亞單位疫苗"如技藝中所用的指病毒疫苗，其不含有病毒但含有一種以上之病毒蛋白質或其片段。如此中所用的"多價"表示疫苗含有來自至少二種具不同胺基酸序列之HIV分離物之gp120。

於另一具體實例中，本發明包括含有一個第一HIV gp120多肽序列及病毒分離物HIV gp120多肽序列之疫苗，後者來自以含有第一HIV gp120多肽序列之疫苗所免疫種接之種痘者，HIV gp120多肽序列係在適合的載體中。一或二種HIV gp120多肽序列片段可置換一或二種相當的HIV gp120多肽序列。

適合充作第一 gp120多肽序列之 gp120多肽序列包括：gp120 MN，Thai 分離物 CM244 序列(下文稱為"gp120 CM244")，gp120 MN-GNE 6(序列表Nos. 43及44；在技藝中也稱為"gp120 GNE 6")，及gp120 MN-GNE 8(序列表No. 46；技藝中也稱為"gp120 GNE 8")等。

於本具體實例之變化型中，疫苗包括二個不同的(即第一及第二)gp120多肽序列或其片段，並組合分離物HIV gp120多肽序列。後者來自以第一及第二HIV gp120多肽序列任一者或二者所免疫接種之種痘者。

供示範之疫苗包括含有gp120 MN，gp120 CM244，gp120 MN-GNE 6(序列表ID Nos.43及44)及gp120 MN-GNE 8 (序列表ID No.46)之組合。基本上以gp120 MN及gp120 CM244或gp120

五、發明說明 (10)

MN-GNE 8(序列表ID No. 40)加上分離物HIV gp120多肽序列之組合為較佳。

於含有gp120 MN之疫苗中，分離物HIV gp120多肽序列可為選自下列序列表之HIV gp120多肽序列，包括ID Nos. 2，5，8，10，12，16，19，23，25，28，31，33，36及39，及其片段。

所謂"打破之分離物"或"打破的病毒"如此中所用的，如技藝一般指分離自種痘者之病毒。

所謂"胺基酸序列"，"多肽序列"及"多肽"等術語可如技藝般交互使用如同"核酸序列"，"核苷酸序列"及"寡核苷酸"。

來自打破分離物之多肽

本發明的gp120多肽相當於7個打破分離物之胺基酸序列，其說明下表1中。本發明之多肽包括於表1說明之HIV gp120胺基酸序列(序列表ID Nos. 1，4，7，9，11，15，18，22，24，27，30，32，35及38)及其片段。本發明的多肽包括由二個以上HIV gp120或gp160胺基酸序列來的融合多肽。

多肽也可連接至另一病毒蛋白質，如旗幟表位胺基酸序列。所謂"旗幟表位"如此中所用的如同技藝中表示包括有可為單株抗體所確認表位之胺基酸序列。旗幟表位有助於許多重組體蛋白質以單株抗體親和力之純化作用，這許多的重組體蛋白質各自有可為單株抗體所確認之旗幟表位。許多的胺基酸序列可作用如旗幟表位。單純(1)疹病毒1型

五、發明說明 (11)

(HSV-1)糖蛋白 D(gD-1)之 N-末端序列可合宜地充作旗幟表位，且其用法詳述於實例中。旗幟表位可合宜地融合至 HIV gp120 多肽序列之 N 末端。然而，於 rgp120 序列中可確認中和表位之單株抗體也可用來親和力純化胺基酸序列，且可省出旗幟表位。

此外，各種訊號序列均可連接至本發明之多肽。雖然 rgp120 可分泌於 HIV 培養中達某一程度，自宿主細胞所釋出之被膜糖蛋白含量仍因菌株本身而有大的變化。各種訊號序列均可引入多肽中，即將編碼訊號序列之核苷酸序列連接至編碼 rgp120 之核苷酸序列上，以助 rgp120 自細胞中之分泌。例如，Chiron HIV gp120 多肽包括有一個來自組織血纖維蛋白溶酶原活化物 (TPA) 之訊號序列，其可提供 rgp120 良好之分泌。另外的訊號也是熟知的，並包括鼠類白血病病毒表面蛋白質 gp70 之 N-末端區域，此述於 Kayman et al., J. Virol. 68: 400-410 (1984)。

表 1 說明本發明 7 個打破分離物各自 2 個純系之核苷酸及所推衍之胺基酸序列。純系為：C6.1；C6.5；C8.3；C8.6；C15.2；C15.3；C7.2；C7.10；C11.5；C11.7；C10.5；C10.7；C17.1；及 C17.3。這些序列為 SEQ. ID. NOs. 1-40。MN 之胺基酸序列及 MN-GNE 6 及 MN-GNE 8 之核苷酸及所推衍的胺基酸序列說明於下文之序列表中。於 MN-GNE 6 表列中，停止密碼子出現在第 51 位置之胺基酸殘基。此停止密碼子可以編碼 MN 或 MN-GNE 8 或另一分離物之相當胺基酸之密碼子替代。

五、發明說明 (37)

```

GTC TTT AAT CAA TCC TCA GGA GGG GAC CCA GAA ATT GCA 972
Val Phe Asn Gln Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Ala
315 320
ACG CTC AGT TTT AAT TGT GGA GGG GAA TTT TTC TAC TGT 1011
Thr Leu Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys
325 330 335
AAT TCA ACA CAA CTG TTT AAT AGT ACT TGG AAT AGT ACT 1050
Asn Ser Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Ser Thr
340 345 350
GGG TCA AAT AAC ACT AAA GGA AAT GAC ACA ATC ACA CTC 1089
Gly Ser Asn Asn Thr Lys Gly Asn Asp Thr Ile Thr Leu
355 360
CCA TGC AGA ATA AGA CAA ATT ATA AAC ATG TGG CAG AAA 1128
Pro Cys Arg Ile Arg Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Lys
365 370 375
ATA GGA AAA GCA ATG TAT GCC CCT CCC ATC AAA GGG CAA 1167
Ile Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Lys Gly Gln
380 385
ATT AGA TGT TCA TCA AAT ATT ACA GGG CTA ATA TTA ACA 1206
Ile Arg Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Ile Leu Thr
390 395 400
AGA GAT GGT GGT AAC AAC AAC ATG AGC AAG ACC ACC GAG 1245
Arg Asp Gly Gly Asn Asn Asn Met Ser Lys Thr Thr Glu
405 410 415
ACC TTC AGA CCT GGA GGA GGA GAT ATG AGG GAC AAT TGG 1284
Thr Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp
420 425
AGA AGT GAA TTA TAT AAA TAT AAA GTA GTA AAA ATT GAA 1323
Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu
430 435 440
CCA TTA GGA GTA GCA CCC ACC AGG GCA AAG AGA AGA GTG 1362
Pro Leu Gly Val Ala Pro Thr Arg Ala Lys Arg Arg Val
445 450
GTG CAG AGA GAA AAA AGA GCA GTG GGA ATA GGA GCT GTG 1401
Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Ile Gly Ala Val
455 460 465
TTC CTT GGG TTC TTG GGA GCA TAA AGC TTC TAG A 1435
Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Xaa Ser Phe Xaa
470 475 478

```

此除表1所列之外，圖3示出7個分離物各純系之胺基酸序列排列。來自各純系之相當殘基框出來。於圖中，胺基酸序列對著MN-rgp120排列(SEQ. ID. NO. 41)。

於一個具體實例中，本發明的gp120多肽有如打破分離物之一之相同胺基酸序列。於另一具體實例中，胺基酸序列經截斷，如下文所詳述一般。於另一具體實例中，本發明的gp120多肽序列含有在打破分離物序列中一個以上胺基酸

五、發明說明 (39)

的多肽。寡核苷酸可為 DNA 或 RNA，通常是 DNA。雖然許多核苷酸序列由於遺傳密碼簡併性可編碼相同的胺基酸序列，合宜地本發明之寡核苷酸包括如表 1 所說明之打破分離物之核苷酸序列(序列表 ID NOs.：2，5，8，10，12，16，19，23，25，28，31，33，36 及 39)。通常，本發明之寡核苷酸少於約 5 仟鹼基(kb)，較好少於約 3 kb。

為表現所編碼之胺基酸序列，寡核苷酸可嵌入轉錄單位內。轉錄單位可嵌入質體內以產生細胞株，嵌入病毒(如牛痘苗)或可直接充作 DNA 疫苗。產製疫苗蛋白質之適合的轉錄單位是熟知的。較佳之表現為 prvI6B5，其係示於序列表 ID No.45。該載體包括 HSV-1 gD1 訊號序列粘接至連接子序列。欲表現之 gp120 核苷酸序列始自基因之 Kpn I 位置。由於所有的 gp120 或 gp160 序列含有此位置，任何的 gp120 核苷酸序列也可類似地嵌入載體內並表現。具有 polyA 尾之載體末端來自 SV40。

除了可用於表現本發明之多肽序列外，本發明的寡核苷酸也可用於診斷以偵測 HIV 分離物。例如，編碼中和表位之寡核苷酸或其部份可用於分支鏈 DNA 之診斷，或充作探針應用於原位雜交研究中。

疫苗製備

本發明來自經選擇之打破分離物之 gp120 多肽，於適合的載體中可用以製成亞單位疫苗。多肽可單獨使用，但通常於含有 gp120 MN 之多價亞單位疫苗中投藥。除了本發明一種以上之 gp120 多肽，疫苗通常包括有 MN 多肽(下文稱為 MN-rgp120)。疫苗通常含有約 3 至約 5 種不同的 gp120 多

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

HIV 分離物。來自疫苗分離物之 gp160 可替代疫苗中之 gp120，或可與來自分離物之 gp120 合用。另外，來自疫苗以外不同分離物之 gp160 可額外地存在於疫苗中。疫苗調和物通常包括共約 300 至 600 微克的 gp120，合宜地在約 1.0 毫升載劑中。較佳的調和物包括在二倍 gp120 多肽重量中使用 gp160 多肽，如 600 微克的鋁土。然而也可使用較小劑量(如每劑 50 微克)，通常加上鋁土或其他佐劑。對存在於疫苗中之任何分離物而言，gp120 之用量通常依 gp120 之免疫原性而定。例如，來自某 HIV 株之 gp120 可能較來自 MN 株之 gp120 更不具免疫原性(序列表 ID No. 41)。若使用具有不同免疫原性的二株，應進行各病毒量之實驗性滴定以決定疫苗中各株之 gp120 百分率。對有相似免疫原性之分離物而言，於疫苗中應存在大約等量的各分離物 gp120。例如，於較佳具體實例中，疫苗包括有來自 MN 及本發明菌株之 gp120，濃度為每株約 300 微克，於約 1.0 毫升載劑中。當疫苗含有來自約 30 個分離物之 gp120 時，可使用約 10 至約 50 微克。決定多價疫苗中免疫原性蛋白質相對含量之方法是熟知的，且已應用於如決定多價脊髓灰質炎病毒疫苗中各種分離物之相對比例。

本發明之疫苗可如先前技藝中 HIV gp120 亞單位疫苗之相同方式投藥。特言之，疫苗通常在 0，1 及 6，8 或 12 月時投予，依策略而定。較佳之策略包括 0，1，6 及 12 月時投藥。依循免疫接種步驟，可投予一年一次或半年一次之追加。然而，在免疫接種之中及之後，可分析中和抗體水

五、發明說明 (51)

或 PCR Optimizer 套組 (Invitrogen) 中所述之試劑及條件。PCR 反應產物利用 QIAQUICK-自旋管柱 (Qiagen Inc.) 純化。用於第一輪之引子對為 120.os.F (5'-gggaattcggatccAGAGCAGAAGACAGTGGCAATGA, 在 HIVPV22 6248-6270 位置上有同質序列) (SEQ. ID. NO. 37) 或 JM11A (5'-ctcgag-CTCCTGAAGACAGTCAGACTCATCAAG, 在 6048-6074 位置) (SEQ. ID. NO. 48) 於向前方向 [Kusumi et al. ; J. Virol. 66 : 875 (1992)] 並組合以 120.os.R (5'-ggtctagaagctttaGCCCATAGTGCTTCCTGCTGCT-CC 於 7836-7859 位置) (SEQ. ID. NO. 49) 於反向方向。內部成組引子為 120.BX.F (5'-gggcggatcctcgaGGTACCTGTRTGGAAAGAAGCA, 在 6389-6410 位置 ; R : A 或 G) (SEQ. ID. NO. 50) 及 120.is.R (5'-ggtctagaagctttaTGCTCCYAAGAACCCAAGGAACA, 在 7819-7841 位置 ; Y : T 或 C) (SEQ. ID. NO. 52)。異質引子序列以小寫字母示出。

PCR 產物之繼代選殖，且重組體被膜糖蛋白呈融合蛋白質般表現。選殖 HIV-1 被膜糖蛋白 gp120 序列，並以嵌合基因及融合蛋白質般表現，其中訊號序列及來自單純(1)疹病毒 1 型 (HSV-1) 成熟 N 末端之 27 個胺基酸融合至 gp120 基因之 N-末端序列，相當於成熟 gp120 序列的胺基酸 13。含有來自打破檢品之 gp120 序列之 PCR 產物，以嵌合體基因型式選殖至 pRK5 表現質體，係利用限制位置組合遺傳操作至異質的 PCR 引子尾部，及 Xho I 位置遺傳操作至 HSV-1 gD 之 N-末端序列。

五、發明說明 (65)

可為病毒中和抗體確認之表位之區域內的多形性。最具特性化之中和表位是主要中和決定子(PND)，發生在V3環帶之頂端。在亞型B病毒中，約60%具有MN-血清型明確之訊號序列，IGPGRAF (SEQ. ID. NO. 52)。依HIV原型MN株之本質為準[Berman et al. ; J. Virol. 7 : 4464-9 (1992) ; Myers et al. ; Retroviruses and AIDS Database, Los Alamos National Laboratory (1992及1995) ; La Rosa et al. ; Science 249 : 932-5 (1990)]。

三種病毒(C6, C8及C17)具有MN血清型訊號序列(圖3)。相反的，4種病毒具有在PND中放射狀之胺基酸置換作用[IGPGRAW (C7), LGPGSTF (C11), IGPGRVL (C10)及IGPGSAF (C15)](分別為SEQ. ID. NOs. 53-56)，且因此分類為"非類-MN"病毒。4種"非類MN"序列各自是罕有的(表6)，且非亞型B病毒最常見之"非-MN"變型之典型[Myers et al. ; Retroviruses and AIDS Database, Los Alamos National Laboratory (1992及1995)]。

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (72)

度對得自 MN-rgp120 光密度之比例，在每毫升 2 微克 MAb 濃度下。

在對照實驗中，MAb 5B6 之結合(其與融合至 rgp120 蛋白質所有 N-末端之 HSV gD-1 旗幟表位具特異性)可用來標準化來自各分離物之 gp120 量(圖 5A)。這些研究證明，分析進行之條件係將等量 rgp120s 捕獲至微滴定盤之孔洞內。

利用 1034 MAb 檢查 V3 區域之抗原結構(分離自以 MN-rgp120 免疫之老鼠，如 Nakamura et al.; J. Virol. 67: 6179-91 (1993) 所述，以及利用 50.1 MAb 進行(製備自以合成的 V3 區肽免疫之老鼠，如 Rini et al.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6325-9 (1993) 所述。二種 MABs 已知均可呈現強力的病毒中和活性。當檢查與重組蛋白質之結合時，MAb 與 MN-rgp120 之結合至少為任一打破病毒被膜蛋白質之 16 倍以上(圖 5B 及 C)。令人驚訝的，來自三位病人分離物之 rgp120(C8, C6 及 C17)，其具有 MN 血清型-明確定序，IGPGRAF (SEQ. ID. NO. 52) 在其 MAb 結合活性上各自互異。因此，MAb 1034 及 MAb 50.1 與來自 C17 之 rgp120 之結合顯著強於與來自 C6 及 C8 rgp120 之結合。

為這些 MAb 可確認之表位間之區別是明顯的，因為 C6-rgp120 及 C8-rgp120 與 50.1 之結合是可比的，而 1034 與 C6-衍生之蛋白質之結合強於與 C8-衍生之蛋白質之結合。此結果與證明此二病毒均具有在 V3 區 18 位置上 S 放射置換 R 之序列分析符合。令人驚訝地，此二 MAb 與來自 C7 及 C10 病

五、發明說明 (73)

毒rgp120之結合呈現出較預期的為佳。最低之MAb反應性係與來自C11及C15之rgp120。就如同MN-rgp120，此二蛋白質均含有五肽，IGPGR序列(SEQ. ID. NO. 57)於V3環，但和MN-rgp120相異處在於C10之gp120中在319及320位置上V及L分別替代A及F，而來自C7之gp120第320位置上W替代F。這些結果顯示在318位置上之R為這二MAbs結合所必要的，且為1034及50.1所確認之表位並不完全為319及320位置上之疏水性置換作用所破壞。

如序列數據所預測的，利用直接相對於MN-rgp120 V2區之MAbs (1088及1025)，與打破病毒rgp120之結合若有發生也是極少。和序列資料相符的尚有以下觀察，即與MN-rgp120之C4區直接相對之MAb 1024與C17-rgp120可有某程度之反應性，其就如同MN-rgp120一般在429位置上含有K，但與其他在429殘基上含有E的分離物並無反應性。

總合言之，這些研究證明，所有7種打破病毒之抗原結構與疫苗免疫原相異處在於三個已充份鑑知之中和表位。

以人類融合瘤((MAb 15e)可觀察到完全不同的反應型式，此融合瘤製備自為HIV-1感染之個體，如Ho et al.; J. Virol. 65:489-93 (1991)中所述。以此MAb，以來自C17之MN-rgp120及rgp120可達到最大的結合，而最差的反應性見於來自C11的二個rgp120純系。以來自C10及C17之rgp120則為中度但可比較之反應性。

這些結果證明，15e表位是多形性的，且表位在來自C7之MN-rgp120及rgp120上是固有的，但在來自C11之rgp120

五、發明說明 (77)

雖然序列變異性之生物學意義在被膜糖蛋白許多區域中仍未明，然在中和表位上之多形性是可影響疫苗效力的一個重要因素。先前的研究[Salmon-Ceron et al. ; AIDS Res. and Human Retroviruses 11 : 1479-86 (1995) ; Javaherian et al. ; Science 250 : 1590-3 (1990)]已證明可為HIV-1被膜衍生之疫苗所誘生之中和活性範圍和V3區域中表位之序列迫切有關(如PND)。因此，以HIV-1 LAI株為基礎之候選疫苗(原型的"非類MN"亞型B病毒)與亞型B病毒呈現極少或根本無交叉中和活性，而含有"類-MN"-PND序列(IGPGRAF)(SEQ. ID. NO. 52)的疫苗則呈現廣大的交叉中和活性。7個打破病毒中4個具有在PND中放射狀胺基酸置換之被膜糖蛋白，此與抗原結構之差異可解釋此中某些感染之說明相符合。

在過去數年來，愈來愈清楚知道，在"類-MN"病毒間之多形性發生在PND外之中和表位上。最佳的實例發生在C4區，其中二個抗原上不同的變化型式可由429位置上為K或E而區別之[Moore et al. ; AIDS 3 : 155-63 (1989)]。因為7個打破病毒中6個與疫苗株不同處在於其429位置上為含E而非K，由MN-rgp120 C4區所生成之抗體，似乎無法中和掉感染7位種痘者中6位之病毒。

其他的中和表位已知存在於gp120之V1及V2區上。雖然這些區域為高度可變區，由於嵌入及刪除之故，中和表位之描述見於McKeating et al. ; J. Virol. 67 : 4932-44 (1993) ; Moore et al. ; J. Virol. 67 : 6136-6151 (1993) ; 及

五、發明說明 (79)

且較MN-rgp120或其他任一打破病毒含較少的N-鏈結的糖基化作用位置。同一理由，來自C11及C6的被膜糖蛋白是值得注意的，因其顯著的較大且較MN-rgp120或其他打破病毒含有更多的糖基化作用位置。

雖然胺基酸序列上之差異可對抗原結構之差異提供思考線索，但此多形性之因果關係只可以抗體結合研究予以證明。為使序列上之差異與抗原結構之差異互相關係，將來自7個打破病毒各2純系之gp120表現，並檢查純系與一系列單株抗體之抗原性。如由序列資料中所預測的，無一打破病毒被膜糖蛋白可與MN-rgp120 V2區之中和MAbs反應。當檢視C4區之MAb時，僅C17被膜糖蛋白(就K429而言其符合MN-rgp120)顯出顯著，雖然較低的結合。令人驚訝地，含有亞型B PND一致序列，IGPGRAF (SEQ. ID. NO. 52)的三個打破被膜糖蛋白，與三個PND指令之MAb均為不良的反應性，即使其具有和疫苗免疫原極有關之PND序列。因此，三個種痘者分離物似乎均在可干擾MAb結合之確認位置外具有變化。

數年來已知於試管內對中和作用之抗性多少可歸因於較遠序列中之突變，其改變中和表位之構型並干擾病毒中和抗體之確認作用[Nara et al.; J. Virol. 64: 3779-91 (1990); Cordonnier et al.; Nature 340: 571-4 (1989)]。總而言之，這些結果顯示，由打破病毒中所回收之被膜糖蛋白之抗原結構，與疫苗抗原顯著不同。

新的結果是C3區域中殘基之所在似乎會影響病毒中和人

90.0.28 修正

年 月 日

第 86109394 號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90年6月)

B7

五、發明說明(82)

序列表

<110> Berman, Phillip W.

<120> HIV 被膜多肽及疫苗

<130> 14918-701AU

<140> AU 35677

<141> 1997-07-03

<150> US 08/889,841

<151> 1997-07-08

<150> PCT/US97/09690

<151> 1997-07-03

<150> US 60/676,737

<151> 1996-07-08

<160> 57

<170> FastSEQ for Windows Version 3.0

<210> 1

<211> 1503

<212> DNA

<213> HIV

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(1503)

<400> 1

ggg gta cct gtg tgg aag gaa gca acc acc act cta ttt tgt gca tca
48

Gly Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser
1 5 10 15

gat gct aaa gca tat gac aca gag gtg cat aat gtt tgg gcc aca cat
96

Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His
20 25 30

gct tgt gta ccc aca gac cca aac cca caa gaa atg gta ttg gaa aat
144

Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Met Val Leu Glu Asn
35 40 45

gtg aca gaa gat ttt aac atg tgg aaa aat gac atg gta gaa cag atg
192

Val Thr Glu Asp Phe Asn Met Trp Lys Asn Asp Met Val Glu Gln Met
50 55 60

cat gag gat ata atc agt tta tgg gat caa agc cta aaa cca tgt gta
240

His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val
65 70 75 80

90. 6. 28 修正

年 月 日

第 86109394 號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90 年 6 月)

B7

五、發明說明 (83)

aaa tta acc cca ctc tgt att act tta aat tgc acc aat tgg aag aag
 288
 Lys Leu Thr Pro Leu Cys Ile Thr Leu Asn Cys Thr Asn Trp Lys Lys
 85 90 95

aat gat act aaa act aat agt agt agt act aca act aat aat agt agt
 336
 Asn Asp Thr Lys Thr Asn Ser Ser Ser Thr Thr Thr Asn Asn Ser Ser
 100 105 110

gct aca gct aat agt agt agt act aca act aat agt agt tgg gga gag
 384
 Ala Thr Ala Asn Ser Ser Ser Thr Thr Thr Asn Ser Ser Trp Gly Glu
 115 120 125

ata aag gag gga gaa ata aag aac tgc tct ttc aat atc acc aca agc
 432
 Ile Lys Glu Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr Ser
 130 135 140

ata aga gac aag gtg aag aaa gaa tat gca ctt ttt tat agc ctt gat
 480
 Ile Arg Asp Lys Val Lys Lys Glu Tyr Ala Leu Phe Tyr Ser Leu Asp
 145 150 155 160

gta gta cca ata gaa aat gat aat act agc tat agg ttg aga agt tgt
 528
 Val Val Pro Ile Glu Asn Asp Asn Thr Ser Tyr Arg Leu Arg Ser Cys
 165 170 175

aac acc tca gtc att aca caa gcc tgt cca aag gta act ttt gag cca
 576
 Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Thr Phe Glu Pro
 180 185 190

att ccc ata cat tat tgt acc ccg gct ggt ttt gcg att ctg aag tgt
 624
 Ile Pro Ile His Tyr Cys Thr Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys
 195 200 205

aga gat aaa aag ttc aat gga aca gga cca tgc aaa aat gtt agc aca
 672
 Arg Asp Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Lys Asn Val Ser Thr
 210 215 220

gta caa tgt gca cat gga att aag cca gta gtg tca act caa ctg ctg
 720
 Val Gln Cys Ala His Gly Ile Lys Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu
 225 230 235 240

tta aat ggc agc cta gca gaa gaa gag gta ata att aga tct gcc aat
 768
 Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Ile Ile Arg Ser Ala Asn
 245 250 255

ttc tca aac aat gct aaa atc ata ata gta cag ttg agg gaa cct gta
 816
 Phe Ser Asn Asn Ala Lys Ile Ile Ile Val Gln Leu Arg Glu Pro Val
 260 265 270

gaa att aat tgt aca aga ccc agc aac aat aca ata aaa ggt ata cac

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

考

言

結

五、發明說明 (84)

864

Glu Ile Asn Cys Thr Arg Pro Ser Asn Asn Thr Ile Lys Gly Ile His
275 280 285

ata gga cca ggg aga gca ttt tat gca aca gga gac ata cga gga gat
912

Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Ala Thr Gly Asp Ile Arg Gly Asp
290 295 300

ata aga caa gca cat tgt aac att agt gga gca aaa tgg aat aac act
960

Ile Arg Gln Ala His Cys Asn Ile Ser Gly Ala Lys Trp Asn Asn Thr
305 310 315 320

tta aag aag gta gtt aaa aaa tta aaa gaa caa ttt cca aat aaa aca
1008

Leu Lys Lys Val Val Lys Lys Leu Lys Glu Gln Phe Pro Asn Lys Thr
325 330 335

ata gtc ttt aac cat tcc tca gga ggg gac cca gaa att gta atg cac
1056

Ile Val Phe Asn His Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His
340 345 350

agt ttt aat tgt caa ggg gaa ttt ttc tac tgt aat aca aca aag ctg
1104

Ser Phe Asn Cys Gln Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Thr Thr Lys Leu
355 360 365

ttt aat agt act tgg aat gat act aca gag tca aat aac aat gat agt
1152

Phe Asn Ser Thr Trp Asn Asp Thr Thr Glu Ser Asn Asn Asn Asp Ser
370 375 380

act att aca ctc cca tgc aga ata aaa caa att ata aac atg tgg cag
1200

Thr Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln
385 390 395 400

gaa ata gga aaa gca atg tat gcc cct ccc acc aga gga gaa att aaa
1248

Glu Ile Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Thr Arg Gly Glu Ile Lys
405 410 415

tgt tca tca aat att aca gga cta ctg tta ata aga gat ggt ggt att
1296

Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Ile Arg Asp Gly Gly Ile
420 425 430

aac act agc gat gcc acc gag acc ttc aga ccg gga gga gga gat atg
1344

Asn Thr Ser Asp Ala Thr Glu Thr Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met
435 440 445

agg gac aat tgg aga agt gaa tta tat aaa tat aaa gta gtg aaa att
1392

Arg Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile
450 455 460

gag cca tta gga gta gca ccc acc aag gca aag aga aga gtg gtg cag
1440

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (85)

Glu Pro Leu Gly Val Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln
465 470 475 480

aga gaa aaa aga gca gta aca cta gga gct atg ttc ctt ggg ttc tta
1488

Arg Glu Lys Arg Ala Val Thr Leu Gly Ala Met Phe Leu Gly Phe Leu
485 490 495

gga gca taa agc ttc
1503

Gly Ala * Ser Phe
500

<210> 2
<211> 498
<212> PRT
<213> HIV

<400> 2

Gly Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser
1 5 10 15

Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His
20 25 30

Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Met Val Leu Glu Asn
35 40 45

Val Thr Glu Asp Phe Asn Met Trp Lys Asn Asp Met Val Glu Gln Met
50 55 60

His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val
65 70 75 80

Lys Leu Thr Pro Leu Cys Ile Thr Leu Asn Cys Thr Asn Trp Lys Lys
85 90 95

Asn Asp Thr Lys Thr Asn Ser Ser Ser Thr Thr Thr Asn Asn Ser Ser
100 105 110

Ala Thr Ala Asn Ser Ser Ser Thr Thr Asn Ser Ser Trp Gly Glu
115 120 125

Ile Lys Glu Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr Ser
130 135 140

Ile Arg Asp Lys Val Lys Lys Glu Tyr Ala Leu Phe Tyr Ser Leu Asp
145 150 155 160

Val Val Pro Ile Glu Asn Asp Asn Thr Ser Tyr Arg Leu Arg Ser Cys
165 170 175

Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Thr Phe Glu Pro
180 185 190

Ile Pro Ile His Tyr Cys Thr Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys
195 200 205

Arg Asp Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Lys Asn Val Ser Thr
210 215 220

Val Gln Cys Ala His Gly Ile Lys Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu
225 230 235 240

Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Ile Ile Arg Ser Ala Asn
245 250 255

Phe Ser Asn Asn Ala Lys Ile Ile Ile Val Gln Leu Arg Glu Pro Val
260 265 270

Glu Ile Asn Cys Thr Arg Pro Ser Asn Asn Thr Ile Lys Gly Ile His
275 280 285

Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Ala Thr Gly Asp Ile Arg Gly Asp
290 295 300

Ile Arg Gln Ala His Cys Asn Ile Ser Gly Ala Lys Trp Asn Asn Thr
305 310 315 320

Leu Lys Lys Val Val Lys Lys Leu Lys Glu Gln Phe Pro Asn Lys Thr

90. 6. 28 修正
年 月 日

第 86109394 號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90年6月)

B7

五、發明說明 (86)

```

          325          330          335
Ile Val Phe Asn His Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His
          340          345          350
Ser Phe Asn Cys Gln Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Thr Thr Lys Leu
          355          360          365
Phe Asn Ser Thr Trp Asn Asp Thr Thr Glu Ser Asn Asn Asp Ser
          370          375          380
Thr Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Asn Met Trp Gln
385          390          395          400
Glu Ile Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Thr Arg Gly Glu Ile Lys
          405          410          415
Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Ile Arg Asp Gly Gly Ile
          420          425          430
Asn Thr Ser Asp Ala Thr Glu Thr Phe Arg Pro Gly Gly Asp Met
          435          440          445
Arg Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile
          450          455          460
Glu Pro Leu Gly Val Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln
465          470          475          480
Arg Glu Lys Arg Ala Val Thr Leu Gly Ala Met Phe Leu Gly Phe Leu
          485          490          495
Gly Ala

```

<210> 3
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> HIV

<400> 3
 Ser Phe
 1

<210> 4
 <211> 1503
 <212> DNA
 <213> HIV

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)...(1503)

<221> misc_feature
 <222> (1)...(1503)
 <223> n = A,T,C or G

```

          <400> 4
ggg gta cct gta tgg aaa gaa gca acc acc act cta ttt tgt gca tca
48
Gly Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser
  1          5          10          15

gat gct aaa gca tat gac aca gag gtg cat aat gtt tgg gcc aca cat
96
Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His
          20          25          30

gct tgt gta ccc aca gac cca aac cca caa gaa atg gta ttg gaa aat
144
Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Met Val Leu Glu Asn
          35          40          45

```

五、發明說明 (87)

gtg aca gaa gat ttt aac atg tgg aaa aat gac atg gta gaa cag atg
192
Val Thr Glu Asp Phe Asn Met Trp Lys Asn Asp Met Val Glu Gln Met
50 55 60

cat gag ant ata atc agt tta tgg gat caa agc cta aaa cca tgt gta
240
His Glu Xaa Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val
65 70 75 80

aaa tta acc cca ctc tgt att act tta aat tgc acc aat tgg aag gag
288
Lys Leu Thr Pro Leu Cys Ile Thr Leu Asn Cys Thr Asn Trp Lys Glu
85 90 95

aat gat act aaa act aat agt agt agt act aca act aat aat agt agt
336
Asn Asp Thr Lys Thr Asn Ser Ser Ser Thr Thr Thr Asn Asn Ser Ser
100 105 110

gct aca gct aat agt agt agt act aca act aat agt agt tgg gga gag
384
Ala Thr Ala Asn Ser Ser Ser Thr Thr Thr Asn Ser Ser Trp Gly Glu
115 120 125

ata aag gag gga gaa ata aag aac tgc tct ttc aat atc acc aca ggc
432
Ile Lys Glu Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr Gly
130 135 140

ata aga gac aag gtg aag aaa gaa tat gca ctt ttt tat agc ctt gat
480
Ile Arg Asp Lys Val Lys Lys Glu Tyr Ala Leu Phe Tyr Ser Leu Asp
145 150 155 160

gta gta cca ata gaa aat gat aat act agc tat agg ttg aga agt tgt
528
Val Val Pro Ile Glu Asn Asp Asn Thr Ser Tyr Arg Leu Arg Ser Cys
165 170 175

aac acc tca gtc att aca caa gcc tgt cca aag gta act ttt gag cca
576
Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Thr Phe Glu Pro
180 185 190

att ccc ata cat tat tgt acc ccg gct ggt ttt gcg att ctg aag tgt
624
Ile Pro Ile His Tyr Cys Thr Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys
195 200 205

aaa gat aaa aag ttc aat gga aca gga cca tgc aaa aat gtt agc aca
672
Lys Asp Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Lys Asn Val Ser Thr
210 215 220

gta caa tgt aca cat gga att aag cca gta gtg tca act caa ctg ctg
720
Val Gln Cys Thr His Gly Ile Lys Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu
225 230 235 240

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (88)

tta aat ggc agc cta gca gaa gaa gag gta ata att aga tct gcc aat
 768
 Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Ile Ile Arg Ser Ala Asn
 245 250 255

ttc tca aac aat gct aaa atc ata ata gta cag ttg aag gaa cct gta
 816
 Phe Ser Asn Asn Ala Lys Ile Ile Ile Val Gln Leu Lys Glu Pro Val
 260 265 270

gaa att aat tgt aca aga ccc agc aac aat aca ata aaa ggt ata cac
 864
 Glu Ile Asn Cys Thr Arg Pro Ser Asn Asn Thr Ile Lys Gly Ile His
 275 280 285

ata gga cca ggg aga gca ttt tat gca aca gga gac ata cga gga gat
 912
 Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Ala Thr Gly Asp Ile Arg Gly Asp
 290 295 300

ata aga caa gca cat tgt aac att agt gga gca aaa tgg aat aac act
 960
 Ile Arg Gln Ala His Cys Asn Ile Ser Gly Ala Lys Trp Asn Asn Thr
 305 310 315 320

tta aag aag gta gtt ata aaa tta aaa gaa caa ttt cca aat aaa aca
 1008
 Leu Lys Lys Val Val Ile Lys Leu Lys Glu Gln Phe Pro Asn Lys Thr
 325 330 335

ata gtc ttt aac cat tcc tca gga ggg gac cca gaa att gta atg cac
 1056
 Ile Val Phe Asn His Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His
 340 345 350

agt ttt aat tgt caa ggg gaa ttt ttc tac tgt aat aca acg aag ctg
 1104
 Ser Phe Asn Cys Gln Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Thr Thr Lys Leu
 355 360 365

ttt aat agt act tgg aat gat act aca gag tca aat aac aat gat agt
 1152
 Phe Asn Ser Thr Trp Asn Asp Thr Thr Glu Ser Asn Asn Asn Asp Ser
 370 375 380

act att aca ctc cca tgc aga ata aaa caa att ata aac atg tgg cag
 1200
 Thr Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln
 385 390 395 400

gaa gta gga aaa gca atg tat gcc cct ccc atc aga gga gaa att aaa
 1248
 Glu Val Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly Glu Ile Lys
 405 410 415

tgt tca tca aat att aca gga cta ctg tta aca aga gat ggt ggt att
 1296
 Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Ile
 420 425 430

aac act agc gat gcc acc gag acc ttc aga ccg gga gga gga gat atg

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

00. 8. 28 修正
年 月 日

第 86109394 號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90年6月)

B7

五、發明說明 (89)

1344

Asn Thr Ser Asp Ala Thr Glu Thr Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met
435 440 445

agg gac aat tgg aga agt gaa tta tat aaa tat aaa gta gtg aaa att
1392

Arg Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile
450 455 460

gag cca tta gga gta gca ccc acc aag gca aag aga aga gtg gtg cag
1440

Glu Pro Leu Gly Val Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln
465 470 475 480

aga gaa aaa aga gca gta aca cta gga gct atg ttc ctt ggg ttc ttg
1488

Arg Glu Lys Arg Ala Val Thr Leu Gly Ala Met Phe Leu Gly Phe Leu
485 490 495

gga gca taa agc ttc

1503

Gly Ala * Ser Phe
500

<210> 5

<211> 498

<212> PRT

<213> HIV

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(498)

<223> Xaa = 任何胺基酸

<400> 5

Gly Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser
1 5 10 15

Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His
20 25 30

Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Met Val Leu Glu Asn
35 40 45

Val Thr Glu Asp Phe Asn Met Trp Lys Asn Asp Met Val Glu Gln Met
50 55 60

His Glu Xaa Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val
65 70 75 80

Lys Leu Thr Pro Leu Cys Ile Thr Leu Asn Cys Thr Asn Trp Lys Glu
85 90 95

Asn Asp Thr Lys Thr Asn Ser Ser Ser Thr Thr Thr Asn Asn Ser Ser
100 105 110

Ala Thr Ala Asn Ser Ser Ser Thr Thr Thr Asn Ser Ser Trp Gly Glu
115 120 125

Ile Lys Glu Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr Gly
130 135 140

Ile Arg Asp Lys Val Lys Lys Glu Tyr Ala Leu Phe Tyr Ser Leu Asp
145 150 155 160

Val Val Pro Ile Glu Asn Asp Asn Thr Ser Tyr Arg Leu Arg Ser Cys
165 170 175

Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Thr Phe Glu Pro
180 185 190

Ile Pro Ile His Tyr Cys Thr Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys

五、發明說明 (91)

Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser Asp
1 5 10 15

gct aaa gca tat gat aca gag gta cat aat gtt tgg gct aca cat gcc
97

Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His Ala
20 25 30

tgt gta ccc aca gac ccc aac cca caa gaa gta gta ttg gaa aat gta
145

Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Val Val Leu Glu Asn Val
35 40 45

aca gaa aat ttt aac atg tgg aaa aat aac atg gta gaa cag atg cat
193

Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln Met His
50 55 60

gag gat ata atc agt tta tgg gat caa agt cta aag cca tgt gta aaa
241

Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys
65 70 75 80

tta acc cca ctc tgt gtt act tta aat tgc act aat ttg gag aat gct
289

Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys Thr Asn Leu Glu Asn Ala
85 90 95

aat aat acc gag aat gct aat aat acc aat aat tat acc ttg ggg atg
337

Asn Asn Thr Glu Asn Ala Asn Asn Thr Asn Asn Tyr Thr Leu Gly Met
100 105 110

gag aga ggt gaa ata aaa aac tgc tct ttc aat atc acc aca agc tta
385

Glu Arg Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr Ser Leu
115 120 125

aga gat aag gtg aaa aaa gaa tat gca ttg ttt tat aaa ctt gat gta
433

Arg Asp Lys Val Lys Lys Glu Tyr Ala Leu Phe Tyr Lys Leu Asp Val
130 135 140

gta caa ata gat aat agt acc aac tat agg ctg ata agt tgt aat acc
481

Val Gln Ile Asp Asn Ser Thr Asn Tyr Arg Leu Ile Ser Cys Asn Thr
145 150 155 160

tca gtc att aca cag gcc tgt cca aag gta tcc ttt gag cta att ccc
529

Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Ser Phe Glu Leu Ile Pro
165 170 175

ata cat tat tgt gcc ccg gct ggt ttt gcg att cta aag tgt aaa gat
577

Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Lys Asp
180 185 190

aag aag ttc aat gga aca gga cca tgt aaa aat gtc agc aca gta caa
625

Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Lys Asn Val Ser Thr Val Gln

五、發明說明 (92)

195	200	205
tgt aca cat gga att aga cca gta gta tca act caa cta ctg tta aat 673		
Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn 210 215 220		
ggc agt cta gca gaa gaa gag ata gta att aga tct gaa aat atc aca 721		
Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Ile Val Ile Arg Ser Glu Asn Ile Thr 225 230 235 240		
gac aat gct aaa acc ata ata gtg cag cta aat gaa tct ata gtg att 769		
Asp Asn Ala Lys Thr Ile Ile Val Gln Leu Asn Glu Ser Ile Val Ile 245 250 255		
aat tgt aca aga ccc aat aac aac aca aga aaa agt ata aat ata gga 817		
Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys Ser Ile Asn Ile Gly 260 265 270		
cca ggg aga gca ttc tat aca aca gga gac ata ata gga gat ata aga 865		
Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Thr Thr Gly Asp Ile Ile Gly Asp Ile Arg 275 280 285		
caa gca cat tgt aac ctt agt aaa aca caa tgg gaa aaa acg tta aga 913		
Gln Ala His Cys Asn Leu Ser Lys Thr Gln Trp Glu Lys Thr Leu Arg 290 295 300		
cag ata gct ata aaa tta gaa gaa aaa ttt aag aat aaa aca ata gcc 961		
Gln Ile Ala Ile Lys Leu Glu Glu Lys Phe Lys Asn Lys Thr Ile Ala 305 310 315 320		
ttt aat aaa tcc tca gga ggg gac cca gaa att gta atg cac agt ttt 1009		
Phe Asn Lys Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His Ser Phe 325 330 335		
aat tgt gga ggg gaa ttt ttc tac tgt aat aca aca aaa ctg ttt aat 1057		
Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Thr Thr Lys Leu Phe Asn 340 345 350		
agt acc tgg aat tta aca caa ccg ttt agt aat acc ggg aat cgt act 1105		
Ser Thr Trp Asn Leu Thr Gln Pro Phe Ser Asn Thr Gly Asn Arg Thr 355 360 365		
gaa gag tta aat att aca ctc cca tgc aga ata aaa caa atc ata aac 1153		
Glu Glu Leu Asn Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn 370 375 380		
ttg tgg cag gaa gta ggc aaa gca atg tat gcc cct ccc atc aga gga 1201		
Leu Trp Gln Glu Val Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly 385 390 395 400		

80.6.28 修正

年 月 日

第 86109394 號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90年6月)

B7

五、發明說明 (93)

caa att aga tgt tca tca aat att aca ggg cta cta tta aca aga gat
1249

Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp
405 410 415

ggt gga agt aac acc ggt gac aac agg act gag acc ttt aga cct gga
1297

Gly Gly Ser Asn Thr Gly Asp Asn Arg Thr Glu Thr Phe Arg Pro Gly
420 425 430

gga gga gat atg agg gac aat tgg aga agt gaa tta tat aaa tat aaa
1345

Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys
435 440 445

gta gta aga att gaa cca tta gga gta gca ccc acc cag gca aag aga
1393

Val Val Arg Ile Glu Pro Leu Gly Val Ala Pro Thr Gln Ala Lys Arg
450 455 460

aga gtg gtg caa aga gaa aaa aga gca gtg ggg ata gga gct atg ttc
1441

Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Ile Gly Ala Met Phe
465 470 475 480

ctt ggg ttc ttg gga gat aa
1461

Leu Gly Phe Leu Gly Asp
485

<210> 8

<211> 486

<212> PRT

<213> HIV

<400> 8

Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser Asp
1 5 10 15

Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His Ala
20 25 30

Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Val Val Leu Glu Asn Val
35 40 45

Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln Met His
50 55 60

Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys
65 70 75 80

Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys Thr Asn Leu Glu Asn Ala
85 90 95

Asn Asn Thr Glu Asn Ala Asn Asn Thr Asn Asn Tyr Thr Leu Gly Met
100 105 110

Glu Arg Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr Ser Leu
115 120 125

Arg Asp Lys Val Lys Lys Glu Tyr Ala Leu Phe Tyr Lys Leu Asp Val
130 135 140

Val Gln Ile Asp Asn Ser Thr Asn Tyr Arg Leu Ile Ser Cys Asn Thr
145 150 155 160

Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Ser Phe Glu Leu Ile Pro
165 170 175

Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Lys Asp

90. 6. 28 修正

年 月 日

第 86109394 號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90年6月)

B7

五、發明說明 (94)

Lys	Lys	Phe	Asn	Gly	Thr	Gly	Pro	Cys	Lys	Asn	Val	Ser	Thr	Val	Gln
		195					200					205			
Cys	Thr	His	Gly	Ile	Arg	Pro	Val	Val	Ser	Thr	Gln	Leu	Leu	Leu	Asn
	210					215					220				
Gly	Ser	Leu	Ala	Glu	Glu	Ile	Val	Ile	Arg	Ser	Glu	Asn	Ile	Thr	
225				230					235					240	
Asp	Asn	Ala	Lys	Thr	Ile	Ile	Val	Gln	Leu	Asn	Glu	Ser	Ile	Val	Ile
			245						250					255	
Asn	Cys	Thr	Arg	Pro	Asn	Asn	Asn	Thr	Arg	Lys	Ser	Ile	Asn	Ile	Gly
		260						265					270		
Pro	Gly	Arg	Ala	Phe	Tyr	Thr	Thr	Gly	Asp	Ile	Ile	Gly	Asp	Ile	Arg
	275					280						285			
Gln	Ala	His	Cys	Asn	Leu	Ser	Lys	Thr	Gln	Trp	Glu	Lys	Thr	Leu	Arg
	290					295				300					
Gln	Ile	Ala	Ile	Lys	Leu	Glu	Glu	Lys	Phe	Lys	Asn	Lys	Thr	Ile	Ala
305				310					315						320
Phe	Asn	Lys	Ser	Ser	Gly	Gly	Asp	Pro	Glu	Ile	Val	Met	His	Ser	Phe
			325					330					335		
Asn	Cys	Gly	Gly	Glu	Phe	Phe	Tyr	Cys	Asn	Thr	Thr	Lys	Leu	Phe	Asn
		340						345					350		
Ser	Thr	Trp	Asn	Leu	Thr	Gln	Pro	Phe	Ser	Asn	Thr	Gly	Asn	Arg	Thr
	355					360						365			
Glu	Glu	Leu	Asn	Ile	Thr	Leu	Pro	Cys	Arg	Ile	Lys	Gln	Ile	Ile	Asn
	370					375					380				
Leu	Trp	Gln	Glu	Val	Gly	Lys	Ala	Met	Tyr	Ala	Pro	Pro	Ile	Arg	Gly
385				390					395						400
Gln	Ile	Arg	Cys	Ser	Ser	Asn	Ile	Thr	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Arg	Asp
			405						410					415	
Gly	Gly	Ser	Asn	Thr	Gly	Asp	Asn	Arg	Thr	Glu	Thr	Phe	Arg	Pro	Gly
		420					425						430		
Gly	Gly	Asp	Met	Arg	Asp	Asn	Trp	Arg	Ser	Glu	Leu	Tyr	Lys	Tyr	Lys
	435					440						445			
Val	Val	Arg	Ile	Glu	Pro	Leu	Gly	Val	Ala	Pro	Thr	Gln	Ala	Lys	Arg
	450					455					460				
Arg	Val	Val	Gln	Arg	Glu	Lys	Arg	Ala	Val	Gly	Ile	Gly	Ala	Met	Phe
465					470					475					480
Leu	Gly	Phe	Leu	Gly	Asp										
				485											

<210> 9

<211> 1474

<212> DNA

<213> HIV

<220>

<221> CDS

<222> (2)...(1474)

<400> 9

g gta cct gtg tgg aaa gaa gca acc acc act cta ttt tgt gca tca gat

49

Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser Asp

1

5

10

15

gct aaa gca tat gat aca gag gta cat aat gtt tgg gct aca cat gcc

97

Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His Ala

20

25

30

tgt gta ccc aca gac ccc aac cca caa gaa gta gta ttg gaa aat gta

五、發明說明 (95)

145
Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Val Val Leu Glu Asn Val
35 40 45

aca gaa aat ttt aac atg tgg aaa aat aac atg gta gaa cag atg cat
193
Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln Met His
50 55 60

gag gat ata atc agt tta tgg gat caa agt cta aag cca tgt gta aaa
241
Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys
65 70 75 80

tta acc cca ctc tgt gtt act tta aat tgc act aat ttg gag aat gct
289
Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys Thr Asn Leu Glu Asn Ala
85 90 95

aat aat acc gag aat gct aat aat acc aat aat tat acc ttg ggg atg
337
Asn Asn Thr Glu Asn Ala Asn Asn Thr Asn Asn Tyr Thr Leu Gly Met
100 105 110

gag aga ggt gaa aga aaa aac tgc tct ttc aat atc acc aca agc tta
385
Glu Arg Gly Glu Arg Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr Ser Leu
115 120 125

aga gat aag ggg aaa aaa gaa tat gca ttg ttt tat aaa ctt gat gta
433
Arg Asp Lys Gly Lys Lys Glu Tyr Ala Leu Phe Tyr Lys Leu Asp Val
130 135 140

gta caa ata gat aat agt acc aac tat agg ctg ata agt tgt aat acc
481
Val Gln Ile Asp Asn Ser Thr Asn Tyr Arg Leu Ile Ser Cys Asn Thr
145 150 155 160

tca gtc att aca cag gcc tgt cca aag gta tcc ttt gag cca att ccc
529
Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Ser Phe Glu Pro Ile Pro
165 170 175

ata cat tat tgt gcc ccg gct ggt ttt gcg att cta aag tgt aaa gat
577
Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Lys Asp
180 185 190

aag aag ttc aat gga aca gga cca tgt aaa aat gtc agg aca gta caa
625
Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Lys Asn Val Arg Thr Val Gln
195 200 205

tgt aca cat gga att aga cca gta gta tca act caa cta ctg tta aat
673
Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn
210 215 220

ggc agt cta gca gaa gaa gag ata gta att aga tct gaa aat atc aca
721

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (96)

Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Ile Val Ile Arg Ser Glu Asn Ile Thr
225 230 235 240

gac aat gct aaa acc ata ata gtg cag cta aat gaa tct ata gtg att
769

Asp Asn Ala Lys Thr Ile Ile Val Gln Leu Asn Glu Ser Ile Val Ile
245 250 255

aat tgt aca aga ccc aat aac aac aca aga aaa agt ata aat ata gga
817

Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys Ser Ile Asn Ile Gly
260 265 270

cca ggg aga gca ttc tat aca aca gga gac ata ata gga gat ata aga
865

Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Thr Thr Gly Asp Ile Ile Gly Asp Ile Arg
275 280 285

caa gca cat tgt aac ctt agt aaa aca caa tgg gaa aaa acg tta aga
913

Gln Ala His Cys Asn Leu Ser Lys Thr Gln Trp Glu Lys Thr Leu Arg
290 295 300

cag ata gct ata aaa tta gaa gaa aaa ttt aag aat aaa aca ata gcc
961

Gln Ile Ala Ile Lys Leu Glu Glu Lys Phe Lys Asn Lys Thr Ile Ala
305 310 315 320

ttt aat aaa tcc tca gga ggg gac cca gaa att gta atg cac agt ttt
1009

Phe Asn Lys Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His Ser Phe
325 330 335

aat tgt gga ggg gga ttt ttc tac tgt agt acg aga aaa ctg ttt aat
1057

Asn Cys Gly Gly Gly Phe Phe Tyr Cys Ser Thr Arg Lys Leu Phe Asn
340 345 350

agt acc tgg aat tta aca caa ccg ttt agt aat acc ggg gat cgt act
1105

Ser Thr Trp Asn Leu Thr Gln Pro Phe Ser Asn Thr Gly Asp Arg Thr
355 360 365

gaa gag tta aat att aca ctc cca tgc aga ata aaa caa atc ata aac
1153

Glu Glu Leu Asn Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn
370 375 380

ttg tgg cag gaa gta ggc aaa gca atg tat gcc cct ccc atc aga gga
1201

Leu Trp Gln Glu Val Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly
385 390 395 400

caa att aga tgt tca tca aat att aca ggg cta cta tta agg aga gat
1249

Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Arg Arg Asp
405 410 415

ggg gga agt aac acc agt gac aac cag act gag acc ttt aga cct ggg
1297

Gly Gly Ser Asn Thr Ser Asp Asn Gln Thr Glu Thr Phe Arg Pro Gly

90.6.28 修正

五、發明說明 (97)

420 425 430

gga gga gat atg agg gac aag tgg aga agt gaa tta tat aaa tat aaa
1345
Gly Gly Asp Met Arg Asp Lys Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys
435 440 445

gta gta aga att gaa cca tta gga gta gca ccc acc cag gca aag aga
1393
Val Val Arg Ile Glu Pro Leu Gly Val Ala Pro Thr Gln Ala Lys Arg
450 455 460

aga gtg gtg caa aga gaa aaa aga gca gtg ggg ata gga gct atg ttc
1441
Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Ile Gly Ala Met Phe
465 470 475 480

ctt agg ttc tta gga gat aaa gct tct aga gtc
1474
Leu Arg Phe Leu Gly Asp Lys Ala Ser Arg Val
485 490

<210> 10
<211> 491
<212> PRT
<213> HIV

<400> 10

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

修正

年 月 日

第 86109394 號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90年6月)

B7

五、發明說明 (98)

Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys Ser Ile Asn Ile Gly
 260 265 270
 Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Thr Thr Gly Asp Ile Ile Gly Asp Ile Arg
 275 280 285
 Gln Ala His Cys Asn Leu Ser Lys Thr Gln Trp Glu Lys Thr Leu Arg
 290 295 300
 Gln Ile Ala Ile Lys Leu Glu Glu Lys Phe Lys Asn Lys Thr Ile Ala
 305 310 315 320
 Phe Asn Lys Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His Ser Phe
 325 330 335
 Asn Cys Gly Gly Gly Phe Phe Tyr Cys Ser Thr Arg Lys Leu Phe Asn
 340 345 350
 Ser Thr Trp Asn Leu Thr Gln Pro Phe Ser Asn Thr Gly Asp Arg Thr
 355 360 365
 Glu Glu Leu Asn Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn
 370 375 380
 Leu Trp Gln Glu Val Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly
 385 390 395 400
 Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Arg Arg Asp
 405 410 415
 Gly Gly Ser Asn Thr Ser Asp Asn Gln Thr Glu Thr Phe Arg Pro Gly
 420 425 430
 Gly Gly Asp Met Arg Asp Lys Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys
 435 440 445
 Val Val Arg Ile Glu Pro Leu Gly Val Ala Pro Thr Gln Ala Lys Arg
 450 455 460
 Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Ile Gly Ala Met Phe
 465 470 475 480
 Leu Arg Phe Leu Gly Asp Lys Ala Ser Arg Val
 485 490

<210> 11

<211> 1512、

<212> DNA

<213> HIV

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(1512)

<400> 11

ctc gag gta cct gta tgg aaa gaa gca act acc act cta ttt tgt gca
 48
 Leu Glu Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala
 1 5 10 15
 tca gat gct aaa gca tat aat aca gag aaa cat aat gtt tgg gcc aca
 96
 Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asn Thr Glu Lys His Asn Val Trp Ala Thr
 20 25 30
 cac gcc tgt gta ccc aca gat ccc aac cca caa gaa gta gta ttg gga
 144
 His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Val Val Leu Gly
 35 40 45
 aat gtg aca gaa aat ttt aac atg tgg aaa aat aac atg gta gaa caa
 192
 Asn Val Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln
 50 55 60

五、發明說明 (99)

atg cat gaa gat ata atc agt tta tgg gat caa agt cta aag cca tgt
240
Met His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys
65 70 75 80

gta aaa tta acc cca ctc tgt gtt act tta aat tgc act gat gat tta
288
Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys Thr Asp Asp Leu
85 90 95

ggg aat gct act aat acc aat agt agt gcc act acc aat agt agt agt
336
Gly Asn Ala Thr Asn Thr Asn Ser Ser Ala Thr Thr Asn Ser Ser Ser
100 105 110

tgg gaa gaa atg aag ggg gaa atg aaa aga tgc tct ttc aat atc acc
384
Trp Glu Glu Met Lys Gly Glu Met Lys Arg Cys Ser Phe Asn Ile Thr
115 120 125

aca agc ata aga gat aag att aag aaa gaa cat gca ctt ttc tat aga
432
Thr Ser Ile Arg Asp Lys Ile Lys Lys Glu His Ala Leu Phe Tyr Arg
130 135 140

ctt gat gta gta cca ata gat aat gat aat acc aca tat agg ttg ata
480
Leu Asp Val Val Pro Ile Asp Asn Asp Asn Thr Thr Tyr Arg Leu Ile
145 150 155 160

aat tgt aat acc tca gtc att aca cag gcc tgt cca aag gta tca ttt
528
Asn Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Ser Phe
165 170 175

gag cca att ccc ata cat ttt tgt gcc ccg gct ggt ttt gcg att cta
576
Glu Pro Ile Pro Ile His Phe Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu
180 185 190

aag tgt aat aat aag acg ttc gag gga aaa gga cca tgt aaa aat gtc
624
Lys Cys Asn Asn Lys Thr Phe Glu Gly Lys Gly Pro Cys Lys Asn Val
195 200 205

agt aca gta caa tgc aca cat gga att agg cca gta gtg tca act caa
672
Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr Gln
210 215 220

ctg ctg tta aat ggc agt cta gca gaa gaa gag gta ata att aga tct
720
Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Ile Ile Arg Ser
225 230 235 240

gac aat atc aca gac aat act aaa acc att ata gta cag cta aac gaa
768
Asp Asn Ile Thr Asp Asn Thr Lys Thr Ile Ile Val Gln Leu Asn Glu
245 250 255

tct gta gta att aat tgt aca aga ccc aac aac aat aca aga aaa agt

90.6.23修正

年 月 日

第86109394號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90年6月)

B7

五、發明說明 (100)

816

Ser Val Val Ile Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys Ser
260 265 270

ata cat ata gga cca ggg agt gca ttt ttt gca aca gga gaa ata ata
864

Ile His Ile Gly Pro Gly Ser Ala Phe Phe Ala Thr Gly Glu Ile Ile
275 280 285

gga gat ata aga caa gca cac tgt aac ctt agt aga aca caa tgg aat
912

Gly Asp Ile Arg Gln Ala His Cys Asn Leu Ser Arg Thr Gln Trp Asn
290 295 300

aac act tta gga aag ata gtc ata aaa tta aga gaa caa ttt aga aaa
960

Asn Thr Leu Gly Lys Ile Val Ile Lys Leu Arg Glu Gln Phe Arg Lys
305 310 315 320

caa ttt gga gaa aaa aca ata gtc ttt aat cga tcc tca gga ggg gac
1008

Gln Phe Gly Glu Lys Thr Ile Val Phe Asn Arg Ser Ser Gly Gly Asp
325 330 335

ccg gaa att gca atg cac agt ttt aat tgt gga ggg gaa ttt ttc tac
1056

Pro Glu Ile Ala Met His Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr
340 345 350

tgt aac aca aca gca ctg ttt aat agt acc tgg aat gtt act aaa ggg
1104

Cys Asn Thr Thr Ala Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Val Thr Lys Gly
355 360 365

ttg aat aac act gaa gga aat agc aca gga gat gaa aat atc ata ctc
1152

Leu Asn Asn Thr Glu Gly Asn Ser Thr Gly Asp Glu Asn Ile Ile Leu
370 375 380

cca tgt aga ata aaa caa att ata aac atg tgg cag gaa gta gga aaa
1200

Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Glu Val Gly Lys
385 390 395 400

gca atg tat gcc cct ccc atc agt gga caa att aga tgt tca tca aac
1248

Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Ser Gly Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn
405 410 415

att aca ggg ctg cta cta aca aga gat ggt ggt agt aag aac gag agc
1296

Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Ser Lys Asn Glu Ser
420 425 430

atc acc acc gag gtc ttc aga cct gga gga gga gat atg agg gac aat
1344

Ile Thr Thr Glu Val Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn
435 440 445

tgg aga agt gaa tta tat aaa tat aaa gta gta aaa att gaa cca tta
1392

90. 6. 28 修正

年 月 日 第 86109394 號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90年6月)

B7

五、發明說明 (101)

Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu
 450 455 460

gga gta gcg ccc acc aag gca aag aga aga gtg gtg cag aga gaa aaa
 1440

Gly Val Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys
 465 470 475 480

aga gca gtg gga aca ata gga gct atg ttc ctt ggg ttc ttg gga gca
 1488

Arg Ala Val Gly Thr Ile Gly Ala Met Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala
 485 490 495

taa agc ttc tag agt cga cct gca
 1512

* Ser Phe * Ser Arg Pro Ala
 500

<210> 12
 <211> 496
 <212> PRT
 <213> HIV

<400> 12

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

Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asn Thr Glu Lys His Asn Val Trp Ala Thr
 20 25 30

His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Val Val Leu Gly
 35 40 45

Asn Val Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln
 50 55 60

Met His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys
 65 70 75 80

Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys Thr Asp Asp Leu
 85 90 95

Gly Asn Ala Thr Asn Thr Asn Ser Ser Ala Thr Thr Asn Ser Ser Ser
 100 105 110

Trp Glu Glu Met Lys Gly Glu Met Lys Arg Cys Ser Phe Asn Ile Thr
 115 120 125

Thr Ser Ile Arg Asp Lys Ile Lys Lys Glu His Ala Leu Phe Tyr Arg
 130 135 140

Leu Asp Val Val Pro Ile Asp Asn Asp Asn Thr Tyr Arg Leu Ile
 145 150 155 160

Asn Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Ser Phe
 165 170 175

Glu Pro Ile Pro Ile His Phe Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu
 180 185 190

Lys Cys Asn Asn Lys Thr Phe Glu Gly Lys Gly Pro Cys Lys Asn Val
 195 200 205

Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Ser Thr Gln
 210 215 220

Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Ile Ile Arg Ser
 225 230 235 240

Asp Asn Ile Thr Asp Asn Thr Lys Thr Ile Ile Val Gln Leu Asn Glu
 245 250 255

Ser Val Val Ile Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys Ser
 260 265 270

Ile His Ile Gly Pro Gly Ser Ala Phe Phe Ala Thr Gly Glu Ile Ile
 275 280 285

五、發明說明 (102)

Gly Asp Ile Arg Gln Ala His Cys Asn Leu Ser Arg Thr Gln Trp Asn
 290 295 300
 Asn Thr Leu Gly Lys Ile Val Ile Lys Leu Arg Glu Gln Phe Arg Lys
 305 310 315 320
 Gln Phe Gly Glu Lys Thr Ile Val Phe Asn Arg Ser Ser Gly Gly Asp
 325 330 335
 Pro Glu Ile Ala Met His Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr
 340 345 350
 Cys Asn Thr Thr Ala Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Val Thr Lys Gly
 355 360 365
 Leu Asn Asn Thr Glu Gly Asn Ser Thr Gly Asp Glu Asn Ile Ile Leu
 370 375 380
 Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Glu Val Gly Lys
 385 390 395 400
 Ala Met Tyr Ala Pro Ile Ser Gly Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn
 405 410 415
 Ile Thr Gly Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Ser Lys Asn Glu Ser
 420 425 430
 Ile Thr Thr Glu Val Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn
 435 440 445
 Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu
 450 455 460
 Gly Val Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys
 465 470 475 480
 Arg Ala Val Gly Thr Ile Gly Ala Met Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala
 485 490 495

<210> 13
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> HIV

<400> 13
 Ser Phe
 1

<210> 14
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> HIV

<400> 14
 Ser Arg Pro Ala
 1

<210> 15
 <211> 1501
 <212> DNA
 <213> HIV

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)...(1500)

<400> 15
 ctc gag gta cct gtg tgg aaa gaa gca act acc act cta ttt tgt gca
 48
 Leu Glu Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala
 1 5 10 15
 tca gat gct aaa gca tat aat aca gag aaa cat aat gtt tgg gcc aca

五、發明說明 (103)

96
Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asn Thr Glu Lys His Asn Val Trp Ala Thr
20 25 30

cac gcc tgt gta ccc aca gat ccc aac cca caa gaa gta gta ttg gga
144
His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Val Val Leu Gly
35 40 45

aat gtg aca gaa aat ttt aac atg tgg aaa aat aac atg gta gaa caa
192
Asn Val Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln
50 55 60

atg cat gaa gat ata atc agt tta tgg gat caa agt cta aag cca tgt
240
Met His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys
65 70 75 80

gta aaa tta acc cca ctc tgt gtt act tta aat tgc act gat gat tta
288
Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys Thr Asp Asp Leu
85 90 95

ggg aat gct act aat acc aat agc agt gcc act acc aat agt agt agt
336
Gly Asn Ala Thr Asn Thr Asn Ser Ser Ala Thr Thr Asn Ser Ser Ser
100 105 110

tgg gaa gaa atg aag ggg gaa atg aaa agg tgc tct ttc aat atc acc
384
Trp Glu Glu Met Lys Gly Glu Met Lys Arg Cys Ser Phe Asn Ile Thr
115 120 125

aca agc ata aga gat aag att aag aaa gaa cat gca ctt ttc tat aga
432
Thr Ser Ile Arg Asp Lys Ile Lys Lys Glu His Ala Leu Phe Tyr Arg
130 135 140

ctt gat gta gta cca ata gat aat gat aat acc aca tat agg ttg ata
480
Leu Asp Val Val Pro Ile Asp Asn Asp Asn Thr Thr Tyr Arg Leu Ile
145 150 155 160

aat tgt aat acc tca gtc att aca cag gcc tgt cca aag gta tca ttt
528
Asn Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Ser Phe
165 170 175

gag cca att ccc ata cat ttt tgt gcc ccg gct ggt ttt gcg att cta
576
Glu Pro Ile Pro Ile His Phe Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu
180 185 190

aag tgt aat aat aag acg ttc gag gga aaa gga cca tgt aaa aat gtc
624
Lys Cys Asn Asn Lys Thr Phe Glu Gly Lys Gly Pro Cys Lys Asn Val
195 200 205

agt aca gta caa tgc aca cat gga att agg cca gta gtg tca act caa
672

90. 6. 28 修正

年 月 日

第 86109394 號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90年6月)

B7

五、發明說明 (104)

Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr Gln
210 215 220

ctg ctg tta aat ggc agt cta gca gaa gaa gag gta ata att aga tct
720

Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Ile Ile Arg Ser
225 230 235 240

ggc aat atc aca gac aat act aaa acc att ata gta cag cta aac gaa
768

Gly Asn Ile Thr Asp Asn Thr Lys Thr Ile Ile Val Gln Leu Asn Glu
245 250 255

tct gta gta att aat tgt aca aga tcc aac aac aat aca aga aaa agt
816

Ser Val Val Ile Asn Cys Thr Arg Ser Asn Asn Asn Thr Arg Lys Ser
260 265 270

ata cat ata gga cca ggg agt gca ttt ttt gca aca gga gaa ata ata
864

Ile His Ile Gly Pro Gly Ser Ala Phe Phe Ala Thr Gly Glu Ile Ile
275 280 285

gga gat ata aga caa gca cac tgt aac ctt agt aga aca caa tgg aat
912

Gly Asp Ile Arg Gln Ala His Cys Asn Leu Ser Arg Thr Gln Trp Asn
290 295 300

aac act tta gga aag ata gtc ata aaa tta aga gaa caa ttt aga aaa
960

Asn Thr Leu Gly Lys Ile Val Ile Lys Leu Arg Glu Gln Phe Arg Lys
305 310 315 320

caa ttt gga gaa aaa aca ata gtc ttt aat cga tcc tca gga ggg gac
1008

Gln Phe Gly Glu Lys Thr Ile Val Phe Asn Arg Ser Ser Gly Gly Asp
325 330 335

ccg gaa att gca atg cac agt ttt aat tgt gga ggg gaa ttt ttc tac
1056

Pro Glu Ile Ala Met His Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr
340 345 350

tgt aac aca aca gca ctg ttt aat agt acc tgg aat gtt act aaa ggg
1104

Cys Asn Thr Thr Ala Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Val Thr Lys Gly
355 360 365

ttg aat aac act gaa gga aat agc aca ggg gat gaa aat atc ata ctc
1152

Leu Asn Asn Thr Glu Gly Asn Ser Thr Gly Asp Glu Asn Ile Ile Leu
370 375 380

cca tgt aga ata aaa caa att ata aac atg tgg cag gaa gta gga aaa
1200

Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Glu Val Gly Lys
385 390 395 400

gca atg tat gcc cct ccc atc agt gga caa att aga tgt tca tca aat
1248

Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Ser Gly Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn

五、發明說明 (105)

405 410 415

att aca ggg ctg cta cta aca aga gat ggt ggt agt aag aac gag agc
1296
Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Ser Lys Asn Glu Ser
420 425 430

atc acc acc gag gtc ttc aga cct gga gga gga gat atg agg gac aat
1344
Ile Thr Thr Glu Val Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn
435 440 445

tgg aga agt gaa tta tat aaa tat aaa gta gta aaa att gaa cca tta
1392
Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu
450 455 460

gga gta gcg ccc acc aag gca aag aga aga gtg gtg cag aga gaa aaa
1440
Gly Val Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys
465 470 475 480

aga gca gtg gga aca ata gga gct atg ttc ctt ggg ttc tta gga gca
1488
Arg Ala Val Gly Thr Ile Gly Ala Met Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala
485 490 495

taa agc ttc tag a
1501
* Ser Phe *

<210> 16
<211> 496
<212> PRT
<213> HIV

<400> 16

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

五、發明說明 (106)

Glu Pro Ile Pro Ile His Phe Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu
180 185 190
Lys Cys Asn Asn Lys Thr Phe Glu Gly Lys Gly Pro Cys Lys Asn Val
195 200 205
Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr Gln
210 215 220
Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Ile Ile Arg Ser
225 230 235 240
Gly Asn Ile Thr Asp Asn Thr Lys Thr Ile Val Gln Leu Asn Glu
245 250 255
Ser Val Val Ile Asn Cys Thr Arg Ser Asn Asn Asn Thr Arg Lys Ser
260 265 270
Ile His Ile Gly Pro Gly Ser Ala Phe Phe Ala Thr Gly Glu Ile Ile
275 280 285
Gly Asp Ile Arg Gln Ala His Cys Asn Leu Ser Arg Thr Gln Trp Asn
290 295 300
Asn Thr-Leu Gly Lys Ile Val Ile Lys Leu Arg Glu Gln Phe Arg Lys
305 310 315 320
Gln Phe Gly Glu Lys Thr Ile Val Phe Asn Arg Ser Ser Gly Gly Asp
325 330 335
Pro Glu Ile Ala Met His Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr
340 345 350
Cys Asn Thr Thr Ala Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Val Thr Lys Gly
355 360 365
Leu Asn Asn Thr Glu Gly Asn Ser Thr Gly Asp Glu Asn Ile Ile Leu
370 375 380
Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Glu Val Gly Lys
385 390 395 400
Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Ser Gly Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn
405 410 415
Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Ser Lys Asn Glu Ser
420 425 430
Ile Thr Thr Glu Val Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn
435 440 445
Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu
450 455 460
Gly Val Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys
465 470 475 480
Arg Ala Val Gly Thr Ile Gly Ala Met Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala
485 490 495

<210> 17
<211> 2
<212> PRT
<213> HIV

<400> 17
Ser Phe
1

<210> 18
<211> 1514
<212> DNA
<213> HIV

<220>
<221> CDS
<222> (3)...(1514)

<400> 18
gg gaa ttc gga tcc ggg gta cct gtg tgg aag gaa gca acc acc act

五、發明說明 (107)

47
 Glu Phe Gly Ser Gly Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr
 1 5 10 15
 cta ttc tgt gca tca gat gct aga gca tat gac aca gag gta cat aat
 95
 Leu Phe Cys Ala Ser Asp Ala Arg Ala Tyr Asp Thr Glu Val His Asn
 20 25 30
 gtt tgg gcc aca cat gcc tgt gta ccc aca gac cct agt cca caa gaa
 143
 Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Ser Pro Gln Glu
 35 40 45
 gta gtt ttg gaa aat gtg aca gaa aat ttt aac atg tgg aaa aat aac
 191
 Val Val Leu Glu Asn Val Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn
 50 55 60
 atg gta gaa caa atg cat gag gat ata att agt tta tgg gat caa agc
 239
 Met Val Glu Gln Met His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser
 65 70 75
 tta aag cca tgt gta aaa tta acc cca ctc tgt gtt act tta aat tgc
 287
 Leu Lys Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys
 80 85 90 95
 agt gat tat agg aat gct act gat tat aag aat gct act gat acc act
 335
 Ser Asp Tyr Arg Asn Ala Thr Asp Tyr Lys Asn Ala Thr Asp Thr Thr
 100 105 110
 agt agt aac gag gga aag atg gag aga gga gaa ata aaa aac tgc tct
 383
 Ser Ser Asn Glu Gly Lys Met Glu Arg Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser
 115 120 125
 ttc aat att acc aca agc ata aaa aat aag atg cag aaa gaa tat gca
 431
 Phe Asn Ile Thr Thr Ser Ile Lys Asn Lys Met Gln Lys Glu Tyr Ala
 130 135 140
 ctt ttc tat aaa ctt gat ata gta cca ata gat aat aca agc tat aca
 479
 Leu Phe Tyr Lys Leu Asp Ile Val Pro Ile Asp Asn Thr Ser Tyr Thr
 145 150 155
 ttg ata agt tgt aac acc tca gtc att aca cag gcc tgt cca aag gta
 527
 Leu Ile Ser Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val
 160 165 170 175
 tcc ttt gaa cca act ccc ata cat tat tgt gct ccg gct ggt ttt gcg
 575
 Ser Phe Glu Pro Thr Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala
 180 185 190
 att cta aag tgt aat gat aag aag ttc agt gga aaa gga gaa tgt aaa
 623

五、發明說明 (108)

Ile Leu Lys Cys Asn Asp Lys Lys Phe Ser Gly Lys Gly Glu Cys Lys
195 200 205

aat gtc agc aca gta caa tgt aca cat gga att agg cca gta gta tca
671

Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser
210 215 220

act caa ctg ctg tta aat ggc agt cta gca gaa gaa gag gtg gta att
719

Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Val Ile
225 230 235

aga tct gac aat ttc ata gac aat act aaa acc ata ata gta cag ctg
767

Arg Ser Asp Asn Phe Ile Asp Asn Thr Lys Thr Ile Ile Val Gln Leu
240 245 250 255

aaa gaa tct gta gaa att aat tgt ata aga ccc aac aat aat aca aga
815

Lys Glu Ser Val Glu Ile Asn Cys Ile Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg
260 265 270

aaa ggt ata cat ata gga cca ggg aga gca tgg tat gca aca gga gaa
863

Lys Gly Ile His Ile Gly Pro Gly Arg Ala Trp Tyr Ala Thr Gly Glu
275 280 285

ata gta gga gat ata aga aag gca tat tgt aac att agt aga aca aaa
911

Ile Val Gly Asp Ile Arg Lys Ala Tyr Cys Asn Ile Ser Arg Thr Lys
290 295 300

tgg aat aac act tta ata cag ata gct aac aaa tta aaa gaa aaa tat
959

Trp Asn Asn Thr Leu Ile Gln Ile Ala Asn Lys Leu Lys Glu Lys Tyr
305 310 315

aat aca aca ata agc ttt aat cga tcc tca gga ggg gac cca gaa att
1007

Asn Thr Thr Ile Ser Phe Asn Arg Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile
320 325 330 335

gta acg cat agt ttt aat tgt gga ggg gag ttt ttc tac tgt gat tca
1055

Val Thr His Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asp Ser
340 345 350

aca caa ctg ttt aat agt act tgg aat tta aat ggt act tgg aat ttt
1103

Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Leu Asn Gly Thr Trp Asn Phe
355 360 365

act gca ggg tca aat gaa act gaa ggc aat atc aca ctc cca tgc aga
1151

Thr Ala Gly Ser Asn Glu Thr Glu Gly Asn Ile Thr Leu Pro Cys Arg
370 375 380

ata aaa caa att ata aac agg tgg cag gaa gta ggg aaa gca atg tat
1199

Ile Lys Gln Ile Ile Asn Arg Trp Gln Glu Val Gly Lys Ala Met Tyr

五、發明說明 (109)

385	390	395
gcc cct ccc atc agt gga caa ata aaa tgc tca tca aac att aca ggg		
1247		
Ala Pro Pro Ile Ser Gly Gln Ile Lys Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly		
400	405	410 415
atg ata tta aca agg gat ggt ggt aac gag aac aat aat gag agc agt		
1295		
Met Ile Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn Glu Asn Asn Asn Glu Ser Ser		
	420 425	430
act act gag acc ttc aga ccg gga gga gga gat atg agg aac aat tgg		
1343		
Thr Thr Glu Thr Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asn Asn Trp		
	435 440	445
aga agt gaa tta tat aaa tat aaa gta gta aaa att gaa cca tta gga		
1391		
Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly		
	450 455	460
gta gca ccc acc aag gca aag aga aga gtg gtg cag aga gaa aaa aga		
1439		
Val Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg		
	465 470	475
gca gtg gga gcg cta gga gct atg ttc ctt ggg ttc tta gga gca taa		
1487		
Ala Val Gly Ala Leu Gly Ala Met Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala *		
480	485	490
agc ttc tag acc gac tct aga gga tcc		
1514		
Ser Phe * Thr Asp Ser Arg Gly Ser		
495	500	

<210> 19
 <211> 494
 <212> PRT
 <213> HIV

<400> 19

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

五、發明說明 (110)

130	135	140
Phe Tyr Lys Leu Asp Ile Val Pro Ile Asp Asn Thr Ser Tyr Thr Leu		
145	150	155
Ile Ser Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Ser		160
	165	170
Phe Glu Pro Thr Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile		175
	180	185
Leu Lys Cys Asn Asp Lys Lys Phe Ser Gly Lys Gly Glu Cys Lys Asn		190
	195	200
Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr		205
	210	215
Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Val Val Ile Arg		220
225	230	235
Ser Asp Asn Phe Ile Asp Asn Thr Lys Thr Ile Ile Val Gln Leu Lys		240
	245	250
Glu Ser Val Glu Ile Asn Cys Ile Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys		255
	260	265
Gly Ile His Ile Gly Pro Gly Arg Ala Trp Tyr Ala Thr Gly Glu Ile		270
	275	280
Val Gly Asp Ile Arg Lys Ala Tyr Cys Asn Ile Ser Arg Thr Lys Trp		285
	290	295
Asn Asn Thr Leu Ile Gln Ile Ala Asn Lys Leu Lys Glu Lys Tyr Asn		300
305	310	315
Thr Thr Ile Ser Phe Asn Arg Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val		320
	325	330
Thr His Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asp Ser Thr		335
	340	345
Gln Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Leu Asn Gly Thr Trp Asn Phe Thr		350
	355	360
Ala Gly Ser Asn Glu Thr Glu Gly Asn Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile		365
	370	375
Lys Gln Ile Ile Asn Arg Trp Gln Glu Val Gly Lys Ala Met Tyr Ala		380
385	390	395
Pro Pro Ile Ser Gly Gln Ile Lys Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Met		400
	405	410
Ile Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn Glu Asn Asn Asn Glu Ser Ser Thr		415
	420	425
Thr Glu Thr Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asn Asn Trp Arg		430
	435	440
Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Val		445
	450	455
Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala		460
465	470	475
Val Gly Ala Leu Gly Ala Met Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala		480
	485	490

<210> 20
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> HIV

<400> 20
 Ser Phe
 1

<210> 21
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> HIV
 <400> 21

五、發明說明 (111)

Thr Asp Ser Arg Gly Ser
1 5

<210> 22
<211> 1408
<212> DNA
<213> HIV

<220>
<221> CDS
<222> (2)...(1408)

<400> 22

g gta cct gtg tgg aag gaa gca acc acc act cta ttc tgt gca tca gat
49

Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser Asp
1 5 10 15

gct aga gca tat gac aca gag gta cat aat gtt tgg gcc aca cat gcc
97

Ala Arg Ala Tyr Asp Thr Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His Ala
20 25 30

tgt gta ccc aca gac cct agt cca caa gaa gta ttt ttg gga aat gtg
145

Cys Val Pro Thr Asp Pro Ser Pro Gln Glu Val Phe Leu Gly Asn Val
35 40 45

aca gaa aat ttt aat atg tgg aaa aat aac atg gta gaa caa atg tat
193

Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln Met Tyr
50 55 60

gag gat ata att agt tta tgg gat caa agc tta aag cca tgt gta aaa
241

Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys
65 70 75 80

tta acc cca ctc tgt gtt act tta aat tgc agt gat tat agg aat gct
289

Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys Ser Asp Tyr Arg Asn Ala
85 90 95

act gat tat aag aat gct act gat acc act agt agt aac gag gga aag
337

Thr Asp Tyr Lys Asn Ala Thr Asp Thr Thr Ser Ser Asn Glu Gly Lys
100 105 110

atg gag aga gga gaa ata aaa aac tgc tct ttc aat atc acc aca agc
385

Met Glu Arg Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr Ser
115 120 125

ata aaa aat aag atg cag aaa gaa tat gca ctt ttc tat aaa ctt aat
433

Ile Lys Asn Lys Met Gln Lys Glu Tyr Ala Leu Phe Tyr Lys Leu Asn
130 135 140

ata gta cca ata gat aat aca agc tat aca ttg ata agt tgt aac acc
481

Ile Val Pro Ile Asp Asn Thr Ser Tyr Thr Leu Ile Ser Cys Asn Thr

五、發明說明 (112)

145	150	155	160
tca gtc att aca cag gcc tgt cca aag gta tcc ttt gaa cca att ccc			
529			
Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Ser Phe Glu Pro Ile Pro	165	170	175
ata cat tat tgt gct ccg gct ggt ttt gcg att cta aag tgt aat gat			
577			
Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Asn Asp	180	185	190
aag aag ttc agt gga aaa gga gaa tgt aaa aat gtc agc aca gta caa			
625			
Lys Lys Phe Ser Gly Lys Gly Glu Cys Lys Asn Val Ser Thr Val Gln	195	200	205
tgt aca cat gga att agg cca gta gta tca act caa ctg ctg tta aat			
673			
Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn	210	215	220
ggc agt cta gca gaa gaa gag gtg gta att aga tct gac aat ttc aca			
721			
Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Val Ile Arg Ser Asp Asn Phe Thr	225	230	240
gac aat act aaa acc ata ata gta cag ctg aaa gaa tct gta gaa att			
769			
Asp Asn Thr Lys Thr Ile Ile Val Gln Leu Lys Glu Ser Val Glu Ile	245	250	255
aat tgt ata aga ccc aac aat aat aca aga aaa ggt ata cat ata gga			
817			
Asn Cys Ile Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys Gly Ile His Ile Gly	260	265	270
cca ggg aga gca tgg tat gca aca gga gaa ata gta gga gat ata aga			
865			
Pro Gly Arg Ala Trp Tyr Ala Thr Gly Glu Ile Val Gly Asp Ile Arg	275	280	285
cag gca tat tgt aac att agt aga aca aaa tgg aat aac act tta ata			
913			
Gln Ala Tyr Cys Asn Ile Ser Arg Thr Lys Trp Asn Asn Thr Leu Ile	290	295	300
cag ata gct aac aaa tta aaa gaa aaa tat aat aca aca ata agc ttt			
961			
Gln Ile Ala Asn Lys Leu Lys Glu Lys Tyr Asn Thr Thr Ile Ser Phe	305	310	320
aat cga tcc tca gga ggg gac cca gaa att gta acc cat agt ttt aat			
1009			
Asn Arg Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Thr His Ser Phe Asn	325	330	335
tgt gga ggg gaa ttt ttc tac tgt aat tca aca caa ctg ttt aat agt			
1057			
Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Ser Thr Gln Leu Phe Asn Ser	340	345	350

五、發明說明 (113)

act tgg aat tta aat ggt act tgg aat ttt act gca ggg tca aat gaa
1105
Thr Trp Asn Leu Asn Gly Thr Trp Asn Phe Thr Ala Gly Ser Asn Glu
355 360 365

act gaa ggc aat atc aca ctc cca tgc aga ata aaa caa att ata aac
1153
Thr Glu Gly Asn Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn
370 375 380

agg tgg cag gaa gta gga aaa gca atg tat gcc cct ccc atc agt gga
1201
Arg Trp Gln Glu Val Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Ser Gly
385 390 395 400

caa ata aga tgc tca tca aac att aca ggg atg ata tta aca agg gat
1249
Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Met Ile Leu Thr Arg Asp
405 410 415

ggt ggt aac gag aac aat aat gag agc agt act act gag acc ttc aga
1297
Gly Gly Asn Glu Asn Asn Asn Glu Ser Ser Thr Thr Glu Thr Phe Arg
420 425 430

ccg gga gga gga gat atg agg aac aat tgg aga agt gaa tta tat aaa
1345
Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asn Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys
435 440 445

tat aaa gta gta aaa att gag cca tta gga gta gca ccc acc gac tct
1393
Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Val Ala Pro Thr Asp Ser
450 455 460

aga gga tcc tct aga
1408
Arg Gly Ser Ser Arg
465

<210> 23
<211> 469
<212> PRT
<213> HIV

<400> 23
Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser Asp
1 5 10 15
Ala Arg Ala Tyr Asp Thr Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His Ala
20 25 30
Cys Val Pro Thr Asp Pro Ser Pro Gln Glu Val Phe Leu Gly Asn Val
35 40 45
Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln Met Tyr
50 55 60
Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys
65 70 75 80
Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys Ser Asp Tyr Arg Asn Ala
85 90 95
Thr Asp Tyr Lys Asn Ala Thr Asp Thr Thr Ser Ser Asn Glu Gly Lys

五、發明說明 (114)

100 105 110
 Met Glu Arg Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr Ser
 115 120 125
 Ile Lys Asn Lys Met Gln Lys Glu Tyr Ala Leu Phe Tyr Lys Leu Asn
 130 135 140
 Ile Val Pro Ile Asp Asn Thr Ser Tyr Thr Leu Ile Ser Cys Asn Thr
 145 150 155 160
 Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Ser Phe Glu Pro Ile Pro
 165 170 175
 Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Asn Asp
 180 185 190
 Lys Lys Phe Ser Gly Lys Gly Glu Cys Lys Asn Val Ser Thr Val Gln
 195 200 205
 Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn
 210 215 220
 Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Val Ile Arg Ser Asp Asn Phe Thr
 225 230 235 240
 Asp Asn Thr Lys Thr Ile Ile Val Gln Leu Lys Glu Ser Val Glu Ile
 245 250 255
 Asn Cys Ile Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys Gly Ile His Ile Gly
 260 265 270
 Pro Gly Arg Ala Trp Tyr Ala Thr Gly Glu Ile Val Gly Asp Ile Arg
 275 280 285
 Gln Ala Tyr Cys Asn Ile Ser Arg Thr Lys Trp Asn Asn Thr Leu Ile
 290 295 300
 Gln Ile Ala Asn Lys Leu Lys Glu Lys Tyr Asn Thr Thr Ile Ser Phe
 305 310 315 320
 Asn Arg Ser Ser Gly Asp Pro Glu Ile Val Thr His Ser Phe Asn
 325 330 335
 Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Ser Thr Gln Leu Phe Asn Ser
 340 345 350
 Thr Trp Asn Leu Asn Gly Thr Trp Asn Phe Thr Ala Gly Ser Asn Glu
 355 360 365
 Thr Glu Gly Asn Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn
 370 375 380
 Arg Trp Gln Glu Val Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Ser Gly
 385 390 395 400
 Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Met Ile Leu Thr Arg Asp
 405 410 415
 Gly Gly Asn Glu Asn Asn Asn Glu Ser Ser Thr Thr Glu Thr Phe Arg
 420 425 430
 Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asn Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys
 435 440 445
 Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Val Ala Pro Thr Asp Ser
 450 455 460
 Arg Gly Ser Ser Arg
 465

<210> 24

<211> 1499

<212> DNA

<213> HIV

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(1497)

<400> 24

gag gta cct gtg tgg aaa gaa gca acc act act cta ttt tgt gca tca
48

Glu Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser

五、發明說明(115)

1	5	10	15
gat gct aaa gca tat gac aca ggg gtg cat aat gtt tgg gcc aca cat			
96			
Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Gly Val His Asn Val Trp Ala Thr His			
20	25	30	
gcc tgt gta ccc aca gac ccc aac cca caa gaa ata gaa ttg gta aat			
144			
Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Ile Glu Leu Val Asn			
35	40	45	
gtg aca gaa gat ttt aac atg tgg aaa aat aaa atg gta gac cag atg			
192			
Val Thr Glu Asp Phe Asn Met Trp Lys Asn Lys Met Val Asp Gln Met			
50	55	60	
cat gag gat ata atc agt tta tgg gat gaa agc cta aag cca tgt gta			
240			
His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Glu Ser Leu Lys Pro Cys Val			
65	70	75	80
aag tta acc cca ctt tgt gtt act cta aac tgc agt gat gtg aac aat			
288			
Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys Ser Asp Val Asn Asn			
85	90	95	
tcc aca aat cct aat gat act aat act aat tcc act aat act act tcc			
336			
Ser Thr Asn Pro Asn Asp Thr Asn Thr Asn Ser Thr Asn Thr Thr Ser			
100	105	110	
tct act cct acg gcc act act agt agc gag gaa aag atg gag aag gga			
384			
Ser Thr Pro Thr Ala Thr Thr Ser Ser Glu Glu Lys Met Glu Lys Gly			
115	120	125	
gaa ata aaa aac tgc tct ttc aat atc acc aca cac atg aaa gat aag			
432			
Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr His Met Lys Asp Lys			
130	135	140	
gca cag aaa gaa tat gca ctt ttt tat aaa ctt gat ata gta cca ata			
480			
Ala Gln Lys Glu Tyr Ala Leu Phe Tyr Lys Leu Asp Ile Val Pro Ile			
145	150	155	160
gat gat aat aat gcc agc tat agg ttg ata agt tgt aat acc tca gac			
528			
Asp Asp Asn Asn Ala Ser Tyr Arg Leu Ile Ser Cys Asn Thr Ser Asp			
165	170	175	
att aca cag gcc tgt cca aag gtg acc ttt gag cca att ccc ata cat			
576			
Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Thr Phe Glu Pro Ile Pro Ile His			
180	185	190	
tat tgt gcc ccg gct ggt ttt gcg att cta aag tgt aaa gat aag aag			
624			
Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Lys Asp Lys Lys			
195	200	205	

五、發明說明 (116)

```

ttc aat gga aca gga cca tgt tca aag gtc agc aca gta caa tgt aca
672
Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Ser Lys Val Ser Thr Val Gln Cys Thr
210 215 220

cat gga att agg cca gta gta tca act caa ctg ttg tta aat ggc agt
720
His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser
225 230 235 240

ctt gca gaa gaa gaa gta gta att aga tct gtc aat ttc aca gac aat
768
Leu Ala Glu Glu Glu Val Val Ile Arg Ser Val Asn Phe Thr Asp Asn
245 250 255

gct aaa atc ata ata gta cag ctg aaa gaa cct gta gca att aat tgt
816
Ala Lys Ile Ile Ile Val Gln Leu Lys Glu Pro Val Ala Ile Asn Cys
260 265 270

aca aga ccc aac aac aat aca aga aaa ggt ata cat cta gga cca ggg
864
Thr Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys Gly Ile His Leu Gly Pro Gly
275 280 285

agc aca ttt tat aca aca gga gaa ata ata gga gac ata aga aaa gca
912
Ser Thr Phe Tyr Thr Thr Gly Glu Ile Ile Gly Asp Ile Arg Lys Ala
290 295 300

tat tgc aag att agt aaa gaa aaa tgg aat aac act tta aga cag gta
960
Tyr Cys Lys Ile Ser Lys Glu Lys Trp Asn Asn Thr Leu Arg Gln Val
305 310 315 320

gtt aaa aaa tta aga gaa caa ttt ggg aat aaa aca ata att ttt aat
1008
Val Lys Lys Leu Arg Glu Gln Phe Gly Asn Lys Thr Ile Ile Phe Asn
325 330 335

cga tcc tca gga ggg gac cca gaa att gta atg cac agt ttt aac tgt
1056
Arg Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His Ser Phe Asn Cys
340 345 350

gga ggg gag ttt ttc tac tgt aat aca aca caa ctg ttt aat agt act
1104
Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Thr Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr
355 360 365

tgg aat aat act gaa ggg aca aat agc act gaa gga aat agc aca atc
1152
Trp Asn Asn Thr Glu Gly Thr Asn Ser Thr Glu Gly Asn Ser Thr Ile
370 375 380

aca ctc cca tgc aga ata aaa caa att ata aat atg tgg cag gaa gta
1200
Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Glu Val
385 390 395 400

```

五、發明說明 (117)

gga aaa gca acg tat gcc cct ccc atc aga gga cga att aga tgc ata
1248
Gly Lys Ala Thr Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly Arg Ile Arg Cys Ile
405 410 415

tca aat att aca gga ctg cta tta aca aga gat ggt ggt agg aat gtc
1296
Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Arg Asn Val
420 425 430

aca aac aat acc gaa acc ttc aga cct gga gga gga gac atg agg gac
1344
Thr Asn Asn Thr Glu Thr Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp
435 440 445

aat tgg aga agt gaa tta tat aaa tat aaa gta gta aaa gtt gaa cca
1392
Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Val Glu Pro
450 455 460

tta gga ata gca ccc acc aag gca aag aga aga gtg gtg cac aga gac
1440
Leu Gly Ile Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val His Arg Asp
465 470 475 480

aaa aga gca gca cta gga gcc ttg ttc ctt ggg ttc tta gga gca taa
1488
Lys Arg Ala Ala Leu Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala *
485 490 495

aag ctt cta ga
1499
Lys Leu Leu

<210> 25
<211> 495
<212> PRT
<213> HIV

<400> 25
Glu Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser
1 5 10 15
Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Gly Val His Asn Val Trp Ala Thr His
20 25 30
Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Ile Glu Leu Val Asn
35 40 45
Val Thr Glu Asp Phe Asn Met Trp Lys Asn Lys Met Val Asp Gln Met
50 55 60
His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Glu Ser Leu Lys Pro Cys Val
65 70 75 80
Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys Ser Asp Val Asn Asn
85 90 95
Ser Thr Asn Pro Asn Asp Thr Asn Thr Asn Ser Thr Asn Thr Thr Ser
100 105 110
Ser Thr Pro Thr Ala Thr Thr Ser Ser Glu Glu Lys Met Glu Lys Gly
115 120 125
Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr His Met Lys Asp Lys
130 135 140
Ala Gln Lys Glu Tyr Ala Leu Phe Tyr Lys Leu Asp Ile Val Pro Ile

五、發明說明(118)

145	150	155	160
Asp Asp Asn Asn Ala	Ser Tyr Arg Leu Ile	Ser Cys Asn Thr Ser Asp	
165	170	175	
Ile Thr Gln Ala Cys	Pro Lys Val Thr Phe	Glu Pro Ile Pro Ile His	
180	185	190	
Tyr Cys Ala Pro Ala	Gly Phe Ala Ile Leu	Lys Cys Lys Asp Lys Lys	
195	200	205	
Phe Asn Gly Thr Gly	Pro Cys Ser Lys Val	Ser Thr Val Gln Cys Thr	
210	215	220	
His Gly Ile Arg Pro	Val Val Ser Thr Gln	Leu Leu Asn Gly Ser	
225	230	235	240
Leu Ala Glu Glu Glu	Val Val Ile Arg Ser	Val Asn Phe Thr Asp Asn	
245	250	255	
Ala Lys Ile Ile Ile	Val Gln Leu Lys Glu	Pro Val Ala Ile Asn Cys	
260	265	270	
Thr Arg Pro Asn Asn	Asn Thr Arg Lys Gly	Ile His Leu Gly Pro Gly	
275	280	285	
Ser Thr Phe Tyr Thr	Thr Gly Glu Ile Ile	Gly Asp Ile Arg Lys Ala	
290	295	300	
Tyr Cys Lys Ile Ser	Lys Glu Lys Trp Asn	Asn Thr Leu Arg Gln Val	
305	310	315	320
Val Lys Lys Leu Arg	Glu Gln Phe Gly Asn	Lys Thr Ile Ile Phe Asn	
325	330	335	
Arg Ser Ser Gly Gly	Asp Pro Glu Ile Val	Met His Ser Phe Asn Cys	
340	345	350	
Gly Gly Glu Phe Phe	Tyr Cys Asn Thr Thr	Gln Leu Phe Asn Ser Thr	
355	360	365	
Trp Asn Asn Thr Glu	Gly Thr Asn Ser Thr	Glu Gly Asn Ser Thr Ile	
370	375	380	
Thr Leu Pro Cys Arg	Ile Lys Gln Ile Ile	Asn Met Trp Gln Glu Val	
385	390	395	400
Gly Lys Ala Thr Tyr	Ala Pro Pro Ile Arg	Gly Arg Ile Arg Cys Ile	
405	410	415	
Ser Asn Ile Thr Gly	Leu Leu Leu Thr Arg	Asp Gly Gly Arg Asn Val	
420	425	430	
Thr Asn Asn Thr Glu	Thr Phe Arg Pro Gly	Gly Gly Asp Met Arg Asp	
435	440	445	
Asn Trp Arg Ser Glu	Leu Tyr Lys Tyr Lys	Val Val Lys Val Glu Pro	
450	455	460	
Leu Gly Ile Ala Pro	Thr Lys Ala Lys Arg	Arg Val Val His Arg Asp	
465	470	475	480
Lys Arg Ala Ala Leu	Gly Ala Leu Phe Leu	Gly Phe Leu Gly Ala	
485	490	495	

<210> 26

<211> 3

<212> PRT

<213> HIV

<400> 26

Lys Leu Leu

1

<210> 27

<211> 1499

<212> DNA

<213> HIV

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(1497)

五、發明說明(119)

<221> misc_feature

<222> (1)...(1499)

<223> n = A,T,C or G

<400> 27

gag gta cct gta tgg aaa gaa gca acc act act cta ttt tgt gca tca
48Glu Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser
1 5 10 15gat gct aaa gca tat gac aca gag gtg cat aat gtt tgg gcc aca cat
96Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His
20 25 30gcc tgt gta ccc aca gac ccc aac cca caa gaa ata gaa ttg gta aat
144Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Ile Glu Leu Val Asn
35 40 45gtg aca gaa gat ttt aac atg tgg aaa aat aaa atg gta gac cag atg
192Val Thr Glu Asp Phe Asn Met Trp Lys Asn Lys Met Val Asp Gln Met
50 55 60cat gag gat ata atc agt tta tgg gat gaa agc cta aag cca tgt gta
240His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Glu Ser Leu Lys Pro Cys Val
65 70 75 80aag tta acc cca ctt tgt gtt act cta aac tgc agt gat gtg aac aat
288Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys Ser Asp Val Asn Asn
85 90 95tcc aca aat cct aat gat act aat act aat tcc act aat act act tcc
336Ser Thr Asn Pro Asn Asp Thr Asn Thr Asn Ser Thr Asn Thr Thr Ser
100 105 110tct act cct acg gcc act act agt agc gag gaa aag atg gag aag gga
384Ser Thr Pro Thr Ala Thr Thr Ser Ser Glu Glu Lys Met Glu Lys Gly
115 120 125gaa ata aaa aac tgc tct ttc aat atc acc aca cac atg aaa gat aag
432Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr His Met Lys Asp Lys
130 135 140gta cag aaa gaa tat gca ctt ttt tat aaa ctt gat ata gta cca ata
480Val Gln Lys Glu Tyr Ala Leu Phe Tyr Lys Leu Asp Ile Val Pro Ile
145 150 155 160gat gat aat aat acc agc tat agg ttg ata agt tgt aat acc tca gtc
528Asp Asp Asn Asn Thr Ser Tyr Arg Leu Ile Ser Cys Asn Thr Ser Val
165 170 175

五、發明說明 (120)

att aca cag gcc tgt cca atg gtg acc ttt gag cca att ccc ata cat
576

Ile Thr Gln Ala Cys Pro Met Val Thr Phe Glu Pro Ile Pro Ile His
180 185 190

tat tgt gcc ccg gct ggt ttt gcg att cta aag tgt aaa gat aag aag
624

Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Lys Asp Lys Lys
195 200 205

ttc aat gga aca gga cca tgt tca aag gtc agc aca gta caa tgt aca
672

Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Ser Lys Val Ser Thr Val Gln Cys Thr
210 215 220

cat gga att agg cca gta gta tca act caa ctg ttg tta aat ggc agt
720

His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser
225 230 235 240

ctt gca gaa gaa gaa gta gta att aga tct gtc aat ttc aca gac aat
768

Leu Ala Glu Glu Glu Val Val Ile Arg Ser Val Asn Phe Thr Asp Asn
245 250 255

gct aaa atc ata ata gta cag ctg aaa gaa cct gta gca att aat tgt
816

Ala Lys Ile Ile Ile Val Gln Leu Lys Glu Pro Val Ala Ile Asn Cys
260 265 270

aca aga ccc aac aac aat aca aga aaa ggt ata cat cta gga cca ggg
864

Thr Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys Gly Ile His Leu Gly Pro Gly
275 280 285

agc aca ttt tat aca aca gga gaa ata ata gga gac ata aga aaa gca
912

Ser Thr Phe Tyr Thr Thr Gly Glu Ile Ile Gly Asp Ile Arg Lys Ala
290 295 300

tat tgc aag att agt aaa gaa aaa tgg aat aac act tta aga cag gta
960

Tyr Cys Lys Ile Ser Lys Glu Lys Trp Asn Asn Thr Leu Arg Gln Val
305 310 315 320

gtt aaa aaa tta aga gaa caa ttt ggg aat aaa aca ata att ttt aat
1008

Val Lys Lys Leu Arg Glu Gln Phe Gly Asn Lys Thr Ile Ile Phe Asn
325 330 335

cga tcc tca gga ggg gac cca gaa att gta atg cac agt ttt aac tgt
1056

Arg Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His Ser Phe Asn Cys
340 345 350

gga ggg gag ttt ttc tac tgt aat aca aca caa ctg ttt aat agt act
1104

Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Thr Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr
355 360 365

tgg aat aat act gaa ggg aca aat agc act gaa gga aat agc aca atc

五、發明說明 (121)

1152
 Trp Asn Asn Thr Glu Gly Thr Asn Ser Thr Glu Gly Asn Ser Thr Ile
 370 375 380

aca ctc cca tgc aga ata aaa caa att ata aat atg tgg cag gaa gta
 1200
 Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Glu Val
 385 390 395 400

gga aaa gca acg tat gcc cct ccc atc aga gga cga att aga tgc ata
 1248
 Gly Lys Ala Thr Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly Arg Ile Arg Cys Ile
 405 410 415

tca aat att aca gga ctg cta tta aca aga gat ggt ggt agg aat gtc
 1296
 Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Arg Asn Val
 420 425 430

aca aac aat acc gan ncc ttc aga cct gga gga gga gac atg agg gac
 1344
 Thr Asn Asn Thr Xaa Xaa Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp
 435 440 445

aat tgg aga agt gaa tta tat aaa tat aaa gta gta aaa gtt gaa cca
 1392
 Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Val Glu Pro
 450 455 460

tta gga ata gca ccc acc aag gca aag aga aga gtg gtg cac aga gac
 1440
 Leu Gly Ile Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val His Arg Asp
 465 470 475 480

aaa aga gca gca cta gga gct ttg ttc ctt ggg ttc tta gga gca taa
 1488
 Lys Arg Ala Ala Leu Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala *
 485 490 495

aag ctt cta ga
 1499
 Lys Leu Leu

<210> 28
 <211> 495
 <212> PRT
 <213> HIV

<220>
 <221> 變異體
 <222> (1)...(495)
 <223> Xaa = 任何胺基酸

<400> 28
 Glu Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser
 1 5 10 15
 Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His
 20 25 30
 Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Ile Glu Leu Val Asn

五、發明說明(122)

35	40	45
Val Thr Glu Asp Phe Asn Met Trp Lys Asn Lys Met Val Asp Gln Met		
50	55	60
His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Glu Ser Leu Lys Pro Cys Val		
65	70	75
Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys Ser Asp Val Asn Asn		
85	90	95
Ser Thr Asn Pro Asn Asp Thr Asn Thr Asn Ser Thr Asn Thr Thr Ser		
100	105	110
Ser Thr Pro Thr Ala Thr Thr Ser Ser Glu Glu Lys Met Glu Lys Gly		
115	120	125
Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr His Met Lys Asp Lys		
130	135	140
Val Gln Lys Glu Tyr Ala Leu Phe Tyr Lys Leu Asp Ile Val Pro Ile		
145	150	155
Asp Asp Asn Asn Thr Ser Tyr Arg Leu Ile Ser Cys Asn Thr Ser Val		
165	170	175
Ile Thr Gln Ala Cys Pro Met Val Thr Phe Glu Pro Ile Pro Ile His		
180	185	190
Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Lys Asp Lys Lys		
195	200	205
Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Ser Lys Val Ser Thr Val Gln Cys Thr		
210	215	220
His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser		
225	230	235
Leu Ala Glu Glu Glu Val Val Ile Arg Ser Val Asn Phe Thr Asp Asn		
245	250	255
Ala Lys Ile Ile Ile Val Gln Leu Lys Glu Pro Val Ala Ile Asn Cys		
260	265	270
Thr Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys Gly Ile His Leu Gly Pro Gly		
275	280	285
Ser Thr Phe Tyr Thr Thr Gly Glu Ile Ile Gly Asp Ile Arg Lys Ala		
290	295	300
Tyr Cys Lys Ile Ser Lys Glu Lys Trp Asn Asn Thr Leu Arg Gln Val		
305	310	315
Val Lys Lys Leu Arg Glu Gln Phe Gly Asn Lys Thr Ile Ile Phe Asn		
325	330	335
Arg Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His Ser Phe Asn Cys		
340	345	350
Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Thr Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr		
355	360	365
Trp Asn Asn Thr Glu Gly Thr Asn Ser Thr Glu Gly Asn Ser Thr Ile		
370	375	380
Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Glu Val		
385	390	395
Gly Lys Ala Thr Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly Arg Ile Arg Cys Ile		
405	410	415
Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Arg Asn Val		
420	425	430
Thr Asn Asn Thr Xaa Xaa Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp		
435	440	445
Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Val Glu Pro		
450	455	460
Leu Gly Ile Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val His Arg Asp		
465	470	475
Lys Arg Ala Ala Leu Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala		
485	490	495

<210> 29

<211> 3

<212> PRT

五、發明說明 (123)

<213> HIV

<400> 29

Lys Leu Leu

1

<210> 30

<211> 1475

<212> DNA

<213> HIV

<220>

<221> CDS

<222> (2)...(1450)

<400> 30

g gta cct gtg tgg aaa gaa gca aac aca act cta ttt tgt gca tca gat
49Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Asn Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser Asp
1 5 10 15gct aaa gca tat gat aga gaa gta cat aat gtt tgg gca aca cat gcc
97Ala Lys Ala Tyr Asp Arg Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His Ala
20 25 30tgt gta ccc aca gac ccc aac cca caa gaa ata gta ttg gga aat gtg
145Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Ile Val Leu Gly Asn Val
35 40 45aca gaa aat ttt aac atg tgg aaa aat aac atg gta gaa caa atg cat
193Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln Met His
50 55 60gag gat ata atc aat tta tgg gat caa agc tta aag cca tgt gta aag
241Glu Asp Ile Ile Asn Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys
65 70 75 80tta act cca ctc tgt gtt act tta aag tgc aag gat ctg gag agg aat
289Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Lys Cys Lys Asp Leu Glu Arg Asn
85 90 95act acc tat aat agc act att acc aat aat agt agt ttg gag gga cta
337Thr Thr Tyr Asn Ser Thr Ile Thr Asn Asn Ser Ser Leu Glu Gly Leu
100 105 110aga gaa caa atg aca aac tgc tct ttc aac atc acc aca agt ata aga
385Arg Glu Gln Met Thr Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr Ser Ile Arg
115 120 125gat aag gtg cag aaa gaa tat gca ctt ttg tat aaa ctt gat gta gta
433Asp Lys Val Gln Lys Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr Lys Leu Asp Val Val
130 135 140

五、發明說明 (124)

cca ata gaa gaa gat gac aat act agc tat aga ttg ata agt tgt aac
481
Pro Ile Glu Glu Asp Asp Asn Thr Ser Tyr Arg Leu Ile Ser Cys Asn
145 150 155 160

acc tca gtc att aca cag gct tgt cca aag aca tcc ttt gag cca att
529
Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Thr Ser Phe Glu Pro Ile
165 170 175

ccc ata cat tat tgt gcc ccg gct ggt ttt gcg att cta aag tgt aat
577
Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Asn
180 185 190

gat aag aag ttc aat gga aca gga cca tgt aaa aat gtc agc aca gta
625
Asp Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Lys Asn Val Ser Thr Val
195 200 205

caa tgt aca cat gga att agg cca gta gta tca act caa ctg ttg tta
673
Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu
210 215 220

aat ggc agt cta gca gaa gaa gag gta gta atc aga tct gcc aat ttc
721
Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Val Ile Arg Ser Ala Asn Phe
225 230 235 240

aca gac aat gct aaa acc ata ata gta cat cta aat gaa act gta aaa
769
Thr Asp Asn Ala Lys Thr Ile Ile Val His Leu Asn Glu Thr Val Lys
245 250 255

att aat tgt aca aga ctt ggc aac aat aca aga aaa agt ata aat ata
817
Ile Asn Cys Thr Arg Leu Gly Asn Asn Thr Arg Lys Ser Ile Asn Ile
260 265 270

gga cca ggg aga gta ctc tat gca aca gga gaa ata ata gga gac ata
865
Gly Pro Gly Arg Val Leu Tyr Ala Thr Gly Glu Ile Ile Gly Asp Ile
275 280 285

aga caa gca cat tgt aac att agt aga gca caa tgg aat aag act tta
913
Arg Gln Ala His Cys Asn Ile Ser Arg Ala Gln Trp Asn Lys Thr Leu
290 295 300

gaa aag gta gtt gac aaa tta aga aaa caa ttt ggg gat aat aca aca
961
Glu Lys Val Val Asp Lys Leu Arg Lys Gln Phe Gly Asp Asn Thr Thr
305 310 315 320

ata gct ttt aat cga tcc tca gga ggg gac cca gaa att gta atg cac
1009
Ile Ala Phe Asn Arg Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His
325 330 335

act ttt aat tgt gga ggg gaa ttt ttc tac tgt aat aca aca caa ctg

E. 28 修正

第 86109394 號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90年6月)

B7

五、發明說明 (125)

1057

Thr Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Thr Thr Gln Leu
340 345 350

ttt aat agt act tgg aat aat act tgg aag gat cct aac agg agt gac
1105

Phe Asn Ser Thr Trp Asn Asn Thr Trp Lys Asp Pro Asn Arg Ser Asp
355 360 365

aat atc aca ctc cca tgc aga ata aaa caa att ata aac atg tgg cag
1153

Asn Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln
370 375 380

gaa gta gga aaa gca atg tac gcc cct ccc atc aga ggg gaa att aga
1201

Glu Val Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly Glu Ile Arg
385 390 395 400

tgt tca tca aat atc aca ggg ctg cta cta aca aga gat ggt ggt aat
1249

Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn
405 410 415

gac gat ggt aat gac acg acc aca aac agg acc gag atc ttc aga cct
1297

Asp Asp Gly Asn Asp Thr Thr Thr Asn Arg Thr Glu Ile Phe Arg Pro
420 425 430

gga gga gga gat atg agg gac aat tgg aga agt gaa tta tat aga tat
1345

Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Arg Tyr
435 440 445

aaa gta gta aaa att gaa cca tta gga ata gca ccc acc agg gca aag
1393

Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Ile Ala Pro Thr Arg Ala Lys
450 455 460

aga aga gtg gtg cag aga gaa aaa aga gca gta gga cta gga gct ttg
1441

Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Leu Gly Ala Leu
465 470 475 480

ttc ctt ggg ttcttaggag cataaagctt ctaga
1475

Phe Leu Gly

<210> 31

<211> 483

<212> PRT

<213> HIV

<400> 31

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

Ala Lys Ala Tyr Asp Arg Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His Ala
20 25 30

Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Ile Val Leu Gly Asn Val

90.3.28 修正

年 月 日

第 86109394 號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90年6月)

B7

五、發明說明 (126)

35	40	45
Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln Met His		
50	55	60
Glu Asp Ile Ile Asn Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys		
65	70	75
Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Lys Cys Lys Asp Leu Glu Arg Asn		
85	90	95
Thr Thr Tyr Asn Ser Thr Ile Thr Asn Asn Ser Ser Leu Glu Gly Leu		
100	105	110
Arg Glu Gln Met Thr Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr Ser Ile Arg		
115	120	125
Asp Lys Val Gln Lys Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr Lys Leu Asp Val Val		
130	135	140
Pro Ile Glu Glu Asp Asp Asn Thr Ser Tyr Arg Leu Ile Ser Cys Asn		
145	150	155
Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Thr Ser Phe Glu Pro Ile		
165	170	175
Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Asn		
180	185	190
Asp Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Lys Asn Val Ser Thr Val		
195	200	205
Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu		
210	215	220
Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Val Ile Arg Ser Ala Asn Phe		
225	230	235
Thr Asp Asn Ala Lys Thr Ile Ile Val His Leu Asn Glu Thr Val Lys		
245	250	255
Ile Asn Cys Thr Arg Leu Gly Asn Asn Thr Arg Lys Ser Ile Asn Ile		
260	265	270
Gly Pro Gly Arg Val Leu Tyr Ala Thr Gly Glu Ile Ile Gly Asp Ile		
275	280	285
Arg Gln Ala His Cys Asn Ile Ser Arg Ala Gln Trp Asn Lys Thr Leu		
290	295	300
Glu Lys Val Val Asp Lys Leu Arg Lys Gln Phe Gly Asp Asn Thr Thr		
305	310	315
Ile Ala Phe Asn Arg Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His		
325	330	335
Thr Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Thr Thr Gln Leu		
340	345	350
Phe Asn Ser Thr Trp Asn Asn Thr Trp Lys Asp Pro Asn Arg Ser Asp		
355	360	365
Asn Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln		
370	375	380
Glu Val Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly Glu Ile Arg		
385	390	395
Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn		
405	410	415
Asp Asp Gly Asn Asp Thr Thr Thr Asn Arg Thr Glu Ile Phe Arg Pro		
420	425	430
Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Arg Tyr		
435	440	445
Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Ile Ala Pro Thr Arg Ala Lys		
450	455	460
Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Leu Gly Ala Leu		
465	470	475
Phe Leu Gly		

<210> 32

<211> 1475

<212> DNA

五、發明說明(127)

<213> HIV

<220>

<221> CDS

<222> (2)...(1474)

<400> 32

g gta cct gtg tgg aaa gaa gca aac aca act cta ttt tgt gca tca gat
49

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

gct aaa gca tat gat aga gaa gta cat aat gtt tgg gca aca cat gcc
97

Ala Lys Ala Tyr Asp Arg Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His Ala
20 25 30

tgt gta ccc aca gac ccc aac cca caa gaa ata gta ttg gga aat gtg
145

Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Ile Val Leu Gly Asn Val
35 40 45

aca gaa aat ttt aac atg tgg aaa aat aac atg gta gaa caa atg cat
193

Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln Met His
50 55 60

gag gat ata atc aat tta tgg gat caa agc tta aag cca tgt gta aag
241

Glu Asp Ile Ile Asn Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys
65 70 75 80

tta act cca ctc tgt gtt act tta aag tgc aag gat ctg gag agg aat
289

Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Lys Cys Lys Asp Leu Glu Arg Asn
85 90 95

act acc tat aat agc act att acc aat aat agt agt ttg gag gga cta
337

Thr Thr Tyr Asn Ser Thr Ile Thr Asn Asn Ser Ser Leu Glu Gly Leu
100 105 110

aga gaa caa atg aca aac tgc tct ttc aac atc acc aca agt ata aga
385

Arg Glu Gln Met Thr Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr Ser Ile Arg
115 120 125

gat aag gtg cag aaa gaa tat gca ctt ttg tat aaa ctt gat gta gta
433

Asp Lys Val Gln Lys Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr Lys Leu Asp Val Val
130 135 140

cca ata gaa gaa gat gac aat act agc tat aga ttg ata agt tgt aac
481

Pro Ile Glu Glu Asp Asp Asn Thr Ser Tyr Arg Leu Ile Ser Cys Asn
145 150 155 160

acc tca gtc att aca cag gct tgt cca aag aca tcc ttt gag cca att
529

Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Thr Ser Phe Glu Pro Ile
165 170 175

五、發明說明 (128)

ccc ata cat tat tgt gcc ccg gct ggt ttt gcg att cta aag tgt aat
577

Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Asn
180 185 190

gat aag aag ttc aat gga aca gga cca tgt aaa aat gtc agc aca gta
625

Asp Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Lys Asn Val Ser Thr Val
195 200 205

caa tgt aca cat gga att agg cca gta gta tca act caa ctg ttg tta
673

Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu
210 215 220

aat ggc agt cta gca gaa gaa gag gta gta atc aga tct gcc aat ttc
721

Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Val Ile Arg Ser Ala Asn Phe
225 230 235 240

aca gac aat gct aaa acc ata ata gta cat cta aat gaa act gta aaa
769

Thr Asp Asn Ala Lys Thr Ile Ile Val His Leu Asn Glu Thr Val Lys
245 250 255

att aat tgt aca aga ctt ggc aac aat aca aga aaa agt ata aat ata
817

Ile Asn Cys Thr Arg Leu Gly Asn Asn Thr Arg Lys Ser Ile Asn Ile
260 265 270

gga cca ggg aga gta ctc tat gca aca gga gaa ata ata gga gac ata
865

Gly Pro Gly Arg Val Leu Tyr Ala Thr Gly Glu Ile Ile Gly Asp Ile
275 280 285

aga caa gca cat tgt aac att agt aga gca caa tgg aat aag act tta
913

Arg Gln Ala His Cys Asn Ile Ser Arg Ala Gln Trp Asn Lys Thr Leu
290 295 300

gaa aag gta gtt gac aag tta aga aaa caa ttt ggg gat aat aca aca
961

Glu Lys Val Val Asp Lys Leu Arg Lys Gln Phe Gly Asp Asn Thr Thr
305 310 315 320

ata gct ttt aat cga tcc tca gga ggg gac cca gaa att gta atg cac
1009

Ile Ala Phe Asn Arg Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His
325 330 335

act ttt aat tgt gga ggg gaa ttt ttc tac tgt aat aca aca caa ctg
1057

Thr Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Thr Thr Gln Leu
340 345 350

ttt aat agt act tgg aat aat act tgg aag gat cct aac agg agt gac
1105

Phe Asn Ser Thr Trp Asn Asn Thr Trp Lys Asp Pro Asn Arg Ser Asp
355 360 365

五、發明說明 (129)

aat atc aca ctc cca tgc aga ata aaa caa att ata aac atg tgg cag
1153

Asn Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln
370 375 380

gaa gta gga aaa gca atg tac gcc cct ccc atc aga ggg gaa att aga
1201

Glu Val Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly Glu Ile Arg
385 390 395 400

tgt tca tca aat atc aca ggg ctg cta cta aca aga gat ggt ggt aat
1249

Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn
405 410 415

gac gat ggt aat gac acg acc aca aac agg acc gag atc ttc aga cct
1297

Asp Asp Gly Asn Asp Thr Thr Thr Asn Arg Thr Glu Ile Phe Arg Pro
420 425 430

gga gga gga gat atg agg gac aat tgg aga agt gaa tta tat aga tat
1345

Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Arg Tyr
435 440 445

aaa gta gta aaa att gaa cca tta gga ata gca ccc acc agg gca aag
1393

Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Ile Ala Pro Thr Arg Ala Lys
450 455 460

aga aga gtg gtg cag aga gaa aaa aga gca gta gga cta gga gct ttg
1441

Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Leu Gly Ala Leu
465 470 475 480

ttc ctt ggg ttc ttg gga gca taa agc ttc tag a
1475

Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala * Ser Phe *
485

<210> 33

<211> 487

<212> PRT

<213> HIV

<400> 33

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

Ala Lys Ala Tyr Asp Arg Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His Ala
20 25 30

Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Ile Val Leu Gly Asn Val
35 40 45

Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln Met His
50 55 60

Glu Asp Ile Ile Asn Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys
65 70 75 80

Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Lys Cys Lys Asp Leu Glu Arg Asn
85 90 95

Thr Thr Tyr Asn Ser Thr Ile Thr Asn Asn Ser Ser Leu Glu Gly Leu
100 105 110

五、發明說明 (130)

Arg Glu Gln Met Thr Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr Ser Ile Arg
 115 120 125
 Asp Lys Val Gln Lys Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr Lys Leu Asp Val Val
 130 135 140
 Pro Ile Glu Glu Asp Asp Asn Thr Ser Tyr Arg Leu Ile Ser Cys Asn
 145 150 155 160
 Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Thr Ser Phe Glu Pro Ile
 165 170 175
 Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Asn
 180 185 190
 Asp Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Lys Asn Val Ser Thr Val
 195 200 205
 Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu
 210 215 220
 Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Val Ile Arg Ser Ala Asn Phe
 225 230 235 240
 Thr Asp Asn Ala Lys Thr Ile Ile Val His Leu Asn Glu Thr Val Lys
 245 250 255
 Ile Asn Cys Thr Arg Leu Gly Asn Asn Thr Arg Lys Ser Ile Asn Ile
 260 265 270
 Gly Pro Gly Arg Val Leu Tyr Ala Thr Gly Glu Ile Ile Gly Asp Ile
 275 280 285
 Arg Gln Ala His Cys Asn Ile Ser Arg Ala Gln Trp Asn Lys Thr Leu
 290 295 300
 Glu Lys Val Val Asp Lys Leu Arg Lys Gln Phe Gly Asp Asn Thr Thr
 305 310 315 320
 Ile Ala Phe Asn Arg Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His
 325 330 335
 Thr Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Thr Thr Gln Leu
 340 345 350
 Phe Asn Ser Thr Trp Asn Asn Thr Trp Lys Asp Pro Asn Arg Ser Asp
 355 360 365
 Asn Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln
 370 375 380
 Glu Val Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly Glu Ile Arg
 385 390 395 400
 Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn
 405 410 415
 Asp Asp Gly Asn Asp Thr Thr Thr Asn Arg Thr Glu Ile Phe Arg Pro
 420 425 430
 Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Arg Tyr
 435 440 445
 Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Ile Ala Pro Thr Arg Ala Lys
 450 455 460
 Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Leu Gly Ala Leu
 465 470 475 480
 Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala
 485

<210> 34
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> HIV

<400> 34
 Ser Phe
 1

<210> 35
 <211> 1435
 <212> DNA

五、發明說明 (131)

<213> HIV

<220>

<221> CDS

<222> (1) ... (1434)

<400> 35

ctc gag gta cct gtg tgg aaa gaa gca acc acc act cta ttt tgt gca
48Leu Glu Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala
1 5 10 15tca gat gct aaa gca tat gat tca gag gca cat aat gtt tgg gcc aca
96Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Ser Glu Ala His Asn Val Trp Ala Thr
20 25 30cat gcc tgt gta ccc aca gac ccc aac cca caa gaa gta gaa ttg gaa
144His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Val Glu Leu Glu
35 40 45aat gtg aca gaa aat ttt aac atg tgg aaa aat aac atg gta gaa cag
192Asn Val Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln
50 55 60atg cat ggg gat ata att agt tta tgg gat caa agc cta aag cca tgt
240Met His Gly Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys
65 70 75 80gta aaa tta acc cca ctc tgt gtt acg tta aat tgc act gac cca aat
288Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys Thr Asp Pro Asn
85 90 95gtt act aat agc gag aga acg ata gag ggg gga gaa ata aaa aat tgc
336Val Thr Asn Ser Glu Arg Thr Ile Glu Gly Gly Glu Ile Lys Asn Cys
100 105 110tct ttc aat atc acc aca aac ata aga gat agg ttt cag aaa gaa tat
384Ser Phe Asn Ile Thr Thr Asn Ile Arg Asp Arg Phe Gln Lys Glu Tyr
115 120 125gca ctt ttt tat aaa ctt gat gta ata cca tta ggt aat gat aat act
432Ala Leu Phe Tyr Lys Leu Asp Val Ile Pro Leu Gly Asn Asp Asn Thr
130 135 140agc tat agg ttg ata agt tgt aac acc tca gtc att aca cag gcc tgt
480Ser Tyr Arg Leu Ile Ser Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys
145 150 155 160cca aag gta tcc ttt gag cca att ccc ata cat tat tgt gcc ccg gct
528Pro Lys Val Ser Phe Glu Pro Ile Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala
165 170 175

0.6.28 修正

年 月 日 第 86109394 號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90年6月)

B7

五、發明說明 (132)

ggt ttt gcg att cta aag tgt aaa gat aag aag ttc aat gga aca gga
576
Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Lys Asp Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly
180 185 190

cca tgt aca aat gtc agc aca gta caa tgt aca cat gga att aag cca
624
Pro Cys Thr Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Lys Pro
195 200 205

gta gta tca act caa ctg ttg tta aat ggc agt cta gca gaa gaa gac
672
Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Asp
210 215 220

ata gta att aga tcc gcc aat ctc aca gac aat gct aaa aac ata ata
720
Ile Val Ile Arg Ser Ala Asn Leu Thr Asp Asn Ala Lys Asn Ile Ile
225 230 235 240

gta cag ctg aat gaa tct gta aca atg aat tgt aca aga ccc aac aac
768
Val Gln Leu Asn Glu Ser Val Thr Met Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn
245 250 255

aat aca atg aaa agt ata cat ata gga cca ggc aga gca ttt tat gca
816
Asn Thr Met Lys Ser Ile His Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Ala
260 265 270

aca gga aac ata ata gga gat ata aga caa gca cat tgt aac att agt
864
Thr Gly Asn Ile Ile Gly Asp Ile Arg Gln Ala His Cys Asn Ile Ser
275 280 285

gga aca aaa tgg aat gac act ttg aaa aag ata gct ata aaa tta aga
912
Gly Thr Lys Trp Asn Asp Thr Leu Lys Lys Ile Ala Ile Lys Leu Arg
290 295 300

gaa caa ttt aat aag aca ata gtc ttt aat caa tcc tca gga ggg gac
960
Glu Gln Phe Asn Lys Thr Ile Val Phe Asn Gln Ser Ser Gly Gly Asp
305 310 315 320

cca gaa att gca acg ctc agt ttt aat tgt gga ggg gaa ttt ttc tac
1008
Pro Glu Ile Ala Thr Leu Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr
325 330 335

tgt aat tca aca caa ctg ttt aat agt act tgg aat agt act ggg tca
1056
Cys Asn Ser Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Ser Thr Gly Ser
340 345 350

aat aac act aaa gga aat gac aca atc aca ctc cca tgc aga ata aga
1104
Asn Asn Thr Lys Gly Asn Asp Thr Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Arg
355 360 365

五、發明說明 (133)

caa att ata aac atg tgg cag aaa ata gga aaa gca atg tat gcc cct
1152

Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Lys Ile Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro
370 375 380

ccc atc aaa ggg caa att aga tgt tca tca aat att aca ggg cta ata
1200

Pro Ile Lys Gly Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Ile
385 390 395 400

tta aca aga gat ggt ggt aac aac aac atg agc aag acc acc gag acc
1248

Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn Asn Asn Met Ser Lys Thr Thr Glu Thr
405 410 415

ttc aga cct gga gga gga gat atg agg gac aat tgg aga agt gaa tta
1296

Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu
420 425 430

tat aaa tat aaa gta gta aaa att gaa cca tta gga gta gca ccc acc
1344

Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Val Ala Pro Thr
435 440 445

agg gca aag aga aga gtg gtg cag aga gaa aaa aga gca gtg gga ata
1392

Arg Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Ile
450 455 460

gga gct gtg ttc ctt ggg ttc ttg gga gca taa agc ttc tag
1434

Gly Ala Val Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala * Ser Phe *
465 470 475

a
1435

<210> 36
<211> 474
<212> PRT
<213> HIV

<400> 36

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

Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Ser Glu Ala His Asn Val Trp Ala Thr
20 25 30

His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Val Glu Leu Glu
35 40 45

Asn Val Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln
50 55 60

Met His Gly Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys
65 70 75 80

Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys Thr Asp Pro Asn
85 90 95

Val Thr Asn Ser Glu Arg Thr Ile Glu Gly Gly Glu Ile Lys Asn Cys
100 105 110

Ser Phe Asn Ile Thr Thr Asn Ile Arg Asp Arg Phe Gln Lys Glu Tyr
115 120 125

Ala Leu Phe Tyr Lys Leu Asp Val Ile Pro Leu Gly Asn Asp Asn Thr

五、發明說明 (134)

130	135	140
Ser Tyr Arg Leu Ile	Ser Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys	
145	150	155
Pro Lys Val Ser Phe	Glu Pro Ile Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala	160
	165	170
Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Lys Asp Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly		175
	180	185
Pro Cys Thr Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Lys Pro		190
	195	200
Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Asp		205
	210	215
Ile Val Ile Arg Ser Ala Asn Leu Thr Asp Asn Ala Lys Asn Ile Ile		220
225	230	235
Val Gln Leu Asn Glu Ser Val Thr Met Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn		240
	245	250
Asn Thr Met Lys Ser Ile His Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Ala		255
	260	265
Thr Gly Asn Ile Ile Gly Asp Ile Arg Gln Ala His Cys Asn Ile Ser		270
	275	280
Gly Thr Lys Trp Asn Asp Thr Leu Lys Lys Ile Ala Ile Lys Leu Arg		285
	290	295
Glu Gln Phe Asn Lys Thr Ile Val Phe Asn Gln Ser Ser Gly Gly Asp		300
305	310	315
Pro Glu Ile Ala Thr Leu Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr		320
	325	330
Cys Asn Ser Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Ser Thr Gly Ser		335
	340	345
Asn Asn Thr Lys Gly Asn Asp Thr Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Arg		350
	355	360
Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Lys Ile Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro		365
	370	375
Pro Ile Lys Gly Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Ile		380
385	390	395
Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn Asn Asn Met Ser Lys Thr Thr Glu Thr		400
	405	410
Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu		415
	420	425
Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Val Ala Pro Thr		430
	435	440
Arg Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Ile		445
	450	455
Gly Ala Val Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala		460
465	470	

<210> 37
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> HIV

<400> 37
 Ser Phe
 1

<210> 38
 <211> 1435
 <212> DNA
 <213> HIV
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)...(1434)

90.8.28修正

第 86109394 號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90年6月)

B7

五、發明說明 (135)

<400> 38
 ctc gag gta cct gtg tgg aaa gaa gca acc acc act cta ttt tgt gca
 48
 Leu Glu Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala
 1 5 10 15
 tca gat gct aaa gca tat gat tca gag gca cat aat gtt tgg gcc aca
 96
 Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Ser Glu Ala His Asn Val Trp Ala Thr
 20 25 30
 cat gcc tgt gta ccc aca gac ccc aac cca caa gaa gta gaa ttg gaa
 144
 His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro Gln Glu Val Glu Leu Glu
 35 40 45
 aat gtg aca gaa aat ttt aac atg tgg aaa aat aac atg gta gaa cag
 192
 Asn Val Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln
 50 55 60
 atg cat ggg gat ata att agt tta tgg gat caa agc cta aag cca tgt
 240
 Met His Gly Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys
 65 70 75 80
 gta aaa tta acc cca ctc tgt gtt acg tta aat tgc act gac cca aat
 288
 Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu Asn Cys Thr Asp Pro Asn
 85 90 95
 gtt act aat agc gag aga acg ata gag ggg gga gaa ata aaa aat tgc
 336
 Val Thr Asn Ser Glu Arg Thr Ile Glu Gly Gly Glu Ile Lys Asn Cys
 100 105 110
 tct ttc aat atc acc aca aac ata aga gat agg ttt cag aaa gaa tat
 384
 Ser Phe Asn Ile Thr Thr Asn Ile Arg Asp Arg Phe Gln Lys Glu Tyr
 115 120 125
 gca ctt ttt tat aaa ctt gat gta ata cca tta ggt aat gat aat act
 432
 Ala Leu Phe Tyr Lys Leu Asp Val Ile Pro Leu Gly Asn Asp Asn Thr
 130 135 140
 agc tat agg ttg ata agt tgt aac acc tca gtc att aca cag gcc tgt
 480
 Ser Tyr Arg Leu Ile Ser Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys
 145 150 155 160
 cca aag gta tcc ttt gag cca att ccc ata cat tat tgt gcc ccg gct
 528
 Pro Lys Val Ser Phe Glu Pro Ile Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala
 165 170 175
 ggt ttt gcg att cta aag tgt aaa gat aag aag ttc aat gga aca gga
 576
 Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Lys Asp Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly
 180 185 190

五、發明說明 (136)

cca tgt aca aat gtc agc aca gta caa tgt aca cat gga att aag cca
624
Pro Cys Thr Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Lys Pro
195 200 205

gta gta tca act caa ctg ttg tta aat ggc agt cta gca gaa gaa gac
672
Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Asp
210 215 220

ata gta att aga tcc gcc aat ctc aca gac aat gct aaa aac ata ata
720
Ile Val Ile Arg Ser Ala Asn Leu Thr Asp Asn Ala Lys Asn Ile Ile
225 230 235 240

gta cag ctg aat gaa tct gta aca atg aat tgt aca aga ccc aac aac
768
Val Gln Leu Asn Glu Ser Val Thr Met Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn
245 250 255

aat aca atg aaa agt ata cat ata gga cca ggc aga gca ttt tat gca
816
Asn Thr Met Lys Ser Ile His Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Ala
260 265 270

aca gga aac ata ata gga gat ata aga caa gca cat tgt aac att agt
864
Thr Gly Asn Ile Ile Gly Asp Ile Arg Gln Ala His Cys Asn Ile Ser
275 280 285

gga aca aaa tgg aat gac act ttg aaa aag ata gct ata aaa tta aga
912
Gly Thr Lys Trp Asn Asp Thr Leu Lys Lys Ile Ala Ile Lys Leu Arg
290 295 300

gaa caa ttt aat aag aca ata gtc ttt aat caa tcc tca gga ggg gac
960
Glu Gln Phe Asn Lys Thr Ile Val Phe Asn Gln Ser Ser Gly Gly Asp
305 310 315 320

cca gaa att gca acg ctc agt ttt aat tgt gga ggg gaa ttt ttc tac
1008
Pro Glu Ile Ala Thr Leu Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr
325 330 335

tgt aat tca aca caa ctg ttt aat agt act tgg aat agt act ggg tca
1056
Cys Asn Ser Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Ser Thr Gly Ser
340 345 350

aat aac act aaa gga aat gac aca atc aca ctc cca tgc aga ata aga
1104
Asn Asn Thr Lys Gly Asn Asp Thr Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Arg
355 360 365

caa att ata aac atg tgg cag aaa ata gga aaa gca atg tat gcc cct
1152
Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Lys Ile Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro
370 375 380

五、發明說明 (137)

ccc atc aaa ggg caa att aga tgt tca tca aat att aca ggg cta ata
1200
Pro Ile Lys Gly Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Ile
385 390 395 400

tta aca aga gat ggt ggt aac aac aac atg agc aag acc acc gag acc
1248
Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn Asn Asn Met Ser Lys Thr Thr Glu Thr
405 410 415

ttc aga cct gga gga gga gat atg agg gac aat tgg aga agt gaa tta
1296
Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu
420 425 430

tat aaa tat aaa gta gta aaa att gaa cca tta gga gta gca ccc acc
1344
Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Val Ala Pro Thr
435 440 445

agg gca aag aga aga gtg gtg cag aga gaa aaa aga gca gtg gga ata
1392
Arg Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Ile
450 455 460

gga gct gtg ttc ctt ggg ttc ttg gga gca taa agc ttc tag
1434
Gly Ala Val Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala * Ser Phe *
465 470 475

a
1435

<210> 39
<211> 474
<212> PRT
<213> HIV

<400> 39

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

五、發明說明 (138)

Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Lys Asp Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly
 180 185 190
 Pro Cys Thr Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Lys Pro
 195 200 205
 Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Asp
 210 215 220
 Ile Val Ile Arg Ser Ala Asn Leu Thr Asp Asn Ala Lys Asn Ile Ile
 225 230 235 240
 Val Gln Leu Asn Glu Ser Val Thr Met Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn
 245 250 255
 Asn Thr Met Lys Ser Ile His Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Ala
 260 265 270
 Thr Gly Asn Ile Ile Gly Asp Ile Arg Gln Ala His Cys Asn Ile Ser
 275 280 285
 Gly Thr Lys Trp Asn Asp Thr Leu Lys Lys Ile Ala Ile Lys Leu Arg
 290 295 300
 Glu Gln Phe Asn Lys Thr Ile Val Phe Asn Gln Ser Ser Gly Gly Asp
 305 310 315 320
 Pro Glu Ile Ala Thr Leu Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr
 325 330 335
 Cys Asn Ser Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Ser Thr Gly Ser
 340 345 350
 Asn Asn Thr Lys Gly Asn Asp Thr Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Arg
 355 360 365
 Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Lys Ile Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro
 370 375 380
 Pro Ile Lys Gly Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Ile
 385 390 395 400
 Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn Asn Asn Met Ser Lys Thr Thr Glu Thr
 405 410 415
 Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu
 420 425 430
 Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Val Ala Pro Thr
 435 440 445
 Arg Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Gly Ile
 450 455 460
 Gly Ala Val Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala
 465 470

<210> 40
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> HIV

<400> 40
 Ser Phe
 1

<210> 41
 <211> 511
 <212> PRT
 <213> HIV

<400> 41
 Met Arg Val Lys Gly Ile Arg Arg Asn Tyr Gln His Trp Trp Gly Arg
 1 5 10 15
 Gly Thr Met Leu Leu Gly Leu Leu Met Ile Cys Ser Ala Thr Glu Lys
 20 25 30
 Leu Trp Val Thr Val Tyr Tyr Gly Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr
 35 40 45
 Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu Ala

90.6.28 修正

年 月 日 第 86109394 號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90年6月)

B7

五、發明說明 (139)

50	55	60
His Asn Val Trp Ala Thr	His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro	
65	70	75
Gln Glu Val Glu Leu Val Asn Val Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp Lys		80
	85	90
Asn Asn Met Val Glu Gln Met His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asn		95
	100	105
Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu		110
	115	120
Asn Cys Thr Asp Leu Arg Asn Thr Thr Asn Thr Asn Asn Ser Thr Asp		125
	130	135
Asn Asn Asn Ser Lys Ser Glu Gly Thr Ile Lys Gly Gly Glu Met Lys		140
	145	150
Asn Cys Ser Phe Asn Ile Thr Thr Ser Ile Gly Asp Lys Met Gln Lys		155
	165	170
Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr Lys Leu Asp Ile Glu Pro Ile Asp Asn Asp		175
	180	185
Ser Thr Ser Tyr Arg Leu Ile Ser Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln		190
	195	200
Ala Cys Pro Lys Ile Ser Phe Glu Pro Ile Pro Ile His Tyr Cys Ala		205
	210	215
Pro Ala Gly Phe Ala Ile Leu Lys Cys Asn Asp Lys Lys Phe Ser Gly		220
	225	230
Lys Gly Ser Cys Lys Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile		235
	245	250
Arg Pro Val Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu		255
	260	265
Glu Glu Val Val Ile Arg Ser Glu Asp Phe Thr Asp Asn Ala Lys Thr		270
	275	280
Ile Ile Val His Leu Lys Glu Ser Val Gln Ile Asn Cys Thr Arg Pro		285
	290	295
Asn Tyr Asn Lys Arg Lys Arg Ile His Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe		300
	305	310
Tyr Thr Thr Lys Asn Ile Lys Gly Thr Ile Arg Gln Ala His Cys Ile		315
	325	330
Ile Ser Arg Ala Lys Trp Asn Asp Thr Leu Arg Gln Ile Val Ser Lys		335
	340	345
Leu Lys Glu Gln Phe Lys Asn Lys Thr Ile Val Phe Asn Pro Ser Ser		350
	355	360
Gly Gly Asp Pro Glu Ile Val Met His Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu		365
	370	375
Phe Phe Tyr Cys Asn Thr Ser Pro Leu Phe Asn Ser Ile Trp Asn Gly		380
	385	390
Asn Asn Thr Trp Asn Asn Thr Thr Gly Ser Asn Asn Asn Ile Thr Leu		395
	405	410
Gln Cys Lys Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Lys Val Gly Lys		415
	420	425
Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Glu Gly Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn		430
	435	440
Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Glu Asp Thr Asp Thr		445
	450	455
Asn Asp Thr Glu Ile Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn		460
	465	470
Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Thr Ile Glu Pro Leu		475
	485	490
Gly Val Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu		495
	500	505
		510

<210> 42
 <211> 2800
 <212> DNA

五、發明說明 (140)

<213> HIV

<220>

<221> CDS

<222> (683) ... (2419)

<400> 42

```

ttcgagctcg cccgacattg attattgact agagtcgacgac gacagctgtg gaatgtgtgt
60
cagttagggt gtggaaagtc cccagggtcc ccagcaggca gaagtatgca aagcatgcat
120
ctcaattagt cagcaaccag gtgtggaaag tccccagggt cccagcaggc cagaagtatg
180
caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc atagtcccgcc ccctaactcc gcccatcccg
240
cccctaactc cgcccagttc cgcccattct ccgcccattg gctgactaat tttttttatt
300
tatgcagagg ccgaggccgc ctgggctctt gagctattcc agaagtagtg aggaggcttt
360
tttgaggaggc taggcttttg caaaaagcta gcttatccgg ccgggaacgg tgcattggaa
420
cgcggtattc ccgtgccaaag agtcaggtaa gtaccgccta tagagtctat aggcccaccc
480
ccttggtctt gttagaacgc ggctacaatt aatacataac ctttttgatc gatcctactg
540
aactgacat ccactttttt tttttctcca cagggtgtcca ctcccagggt caactgcacc
600
tcggttcgcg aagctagctt gggctgcacg gattgaattc cactgccttc caccaagctc
660
tgcaggatcc cagagtcagg gg tct gta tct tcc tgc tgg tgg ctc cag ttc
712

```

Ser Val Ser Ser Cys Trp Trp Leu Gln Phe
1 5 10

```

agg aac agt aaa ccc tgc tcc gaa tat tgc ctc tca cat ctc gtc aat
760
Arg Asn Ser Lys Pro Cys Ser Glu Tyr Cys Leu Ser His Leu Val Asn
15 20 25

```

```

ctc cgc gag gac tgg gga ccc tct gac aag ctt cag cgc gaa cga cca
808
Leu Arg Glu Asp Trp Gly Pro Ser Asp Lys Leu Gln Arg Glu Arg Pro
30 35 40

```

```

act acc ccg atc atc agt tat cct taa ggt ctc ttt tgt gtg gtg cgt
856
Thr Thr Pro Ile Ile Ser Tyr Pro * Gly Leu Phe Cys Val Val Arg
45 50 55

```

```

tcc ggt atg ggg ggg act gcc gcc agg ttg ggg gcc gtg att ttg ttt
904
Ser Gly Met Gly Gly Thr Ala Ala Arg Leu Gly Ala Val Ile Leu Phe
60 65 70

```

```

gtc gtc ata gtg ggc ctc cat ggg gtc cgc ggc aaa tat gcc ttg gcg
952
Val Val Ile Val Gly Leu His Gly Val Arg Gly Lys Tyr Ala Leu Ala
75 80 85

```

```

gat gcc tct ctc aag atg gcc gac ccc aat cga ttt cgc ggc aaa gac
1000

```

五、發明說明 (141)

Asp Ala Ser Leu Lys Met Ala Asp Pro Asn Arg Phe Arg Gly Lys Asp
 90 95 100 105
 ctt ccg gtc ctg gac cag ctg ctc gag gta cct gtg tgg aaa gaa gca
 1048
 Leu Pro Val Leu Asp Gln Leu Leu Glu Val Pro Val Trp Lys Glu Ala
 110 115 120
 aac acc act cta ttt tgt gca tca gat gct aaa gca tat aag aca gag
 1096
 Asn Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Lys Thr Glu
 125 130 135
 gca cat aat gtt tgg gcc aca cat gcc tgt gta ccc aca gac ccc aaa
 1144
 Ala His Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Lys
 140 145 150
 cca caa gaa ata aaa ttg gaa aat gtg aca gaa aat ttt aac atg tgg
 1192
 Pro Gln Glu Ile Lys Leu Glu Asn Val Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp
 155 160 165
 aaa aat aac atg gta gaa cag atg cat gag gat ata atc agt tta tgg
 1240
 Lys Asn Asn Met Val Glu Gln Met His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp
 170 175 180 185
 gat caa agc cta aag cca tgt gta aaa tta acc cca ctc tgt gtt act
 1288
 Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr
 190 195 200
 tta aat tgc act gat ttg agg aat aat act aat acc aat agt acc tac
 1336
 Leu Asn Cys Thr Asp Leu Arg Asn Asn Thr Asn Thr Asn Ser Thr Tyr
 205 210 215
 gga aaa ata atg gag gga gga gag ata aaa aac tgc tct ttc aat atc
 1384
 Gly Lys Ile Met Glu Gly Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn Ile
 220 225 230
 acc aca agc ata aaa gat aag ctg aaa gat atg tca ctt ttt tat aaa
 1432
 Thr Thr Ser Ile Lys Asp Lys Leu Lys Asp Met Ser Leu Phe Tyr Lys
 235 240 245
 ctt gat gta gta cca ata ggt aat aat agt aat act act agt tat agg
 1480
 Leu Asp Val Val Pro Ile Gly Asn Asn Ser Asn Thr Thr Ser Tyr Arg
 250 255 260 265
 ttg ata agt tgt aac acc tca gtc att aca caa gcc tgt cca aag aca
 1528
 Leu Ile Ser Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Thr
 270 275 280
 tcc ttt gag cca att ccc ata cat tat tgt gcc ccg gct ggt ttt gcg
 1576
 Ser Phe Glu Pro Ile Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala

五、發明說明 (142)

	285	290	295
att ctc aag tgt aat gat aat aag ttc aat gga aca gga cca tgt cca			
1624			
Ile Leu Lys Cys Asn Asp Asn Lys Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Pro			
300	305	310	
aat gtc agc aca gta caa tgt aca cat gga att agg cca gta gta tca			
1672			
Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser			
315	320	325	
act caa ctg ctg tta aat ggc agt cta gca gaa aaa gag gta gtc ctt			
1720			
Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Lys Glu Val Val Leu			
330	335	340	345
aga tct gaa aat ttc acg gac aat gct aaa acc ata ata gta cag ctg			
1768			
Arg Ser Glu Asn Phe Thr Asp Asn Ala Lys Thr Ile Ile Val Gln Leu			
350	355	360	
aac gaa tct gta ata att gat tgt atg aga ccc aac aac aat aca aga			
1816			
Asn Glu Ser Val Ile Ile Asp Cys Met Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg			
365	370	375	
aca agt ata cct atg gga cca ggg aaa gca ttt tat gca aca gga gat			
1864			
Thr Ser Ile Pro Met Gly Pro Gly Lys Ala Phe Tyr Ala Thr Gly Asp			
380	385	390	
gta ata gga gat ata aga cga gca cat tgt aac att agt aga gca gga			
1912			
Val Ile Gly Asp Ile Arg Arg Ala His Cys Asn Ile Ser Arg Ala Gly			
395	400	405	
tgg aat acc act tta caa cag ata gct aaa aaa tta aga gaa aaa ttt			
1960			
Trp Asn Thr Thr Leu Gln Gln Ile Ala Lys Lys Leu Arg Glu Lys Phe			
410	415	420	425
gag aac aaa aca ata gtt ttt aat cac tcc tca gga ggg gac cca gaa			
2008			
Glu Asn Lys Thr Ile Val Phe Asn His Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu			
430	435	440	
att gta atg cac act ttt aat tgt gga ggg gaa ttt ttc tgc tgt aat			
2056			
Ile Val Met His Thr Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Cys Cys Asn			
445	450	455	
tca aca cca ctg ttt aat agt act tgg aat gat gca caa ctg ttt aat			
2104			
Ser Thr Pro Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Asp Ala Gln Leu Phe Asn			
460	465	470	
agt act tgg gat gat act aaa tgg tca aaa ggc act aac gaa aat gac			
2152			
Ser Thr Trp Asp Asp Thr Lys Trp Ser Lys Gly Thr Asn Glu Asn Asp			
475	480	485	

五、發明說明 (143)

aca atc acc ctc cat tgc aga ata aaa caa att ata aat atg tgg cag
2200
Thr Ile Thr Leu His Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln
490 495 500 505

gaa gta gga aaa gca atg tat gcc cct ccc atc aaa gga caa att aga
2248
Glu Val Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Lys Gly Gln Ile Arg
510 515 520

tgt gaa tca aat att aca ggg ctg cta tta aca aga gat ggt ggt aac
2296
Cys Glu Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn
525 530 535

gac acg agc aag aat aac act gag att ttc aga cct gga gga gga aat
2344
Asp Thr Ser Lys Asn Asn Thr Glu Ile Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asn
540 545 550

atg aag gac aat tgg aga agt gaa tta tat aaa tat aaa gta ata aaa
2392
Met Lys Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Ile Lys
555 560 565

att gaa cca tta gga gta gca ccc atc taggcaaaga gaagagtgg
2439
Ile Glu Pro Leu Gly Val Ala Pro Ile
570 575

gcagagagaa aaaagagcag tgacactagg agctatgttc cttgggttct tgggagcagc
2499
aggaagcact atgggcgata agctttaatg cggtagttaa tcacagttaa attcgtaacg
2559

cagtcaggca ccgtgtatga aatctaaca tgcgacctgc agaagcttag aaccgaggaa
2619
cttggtttatt gcagcttata atgggttaca ataaagcaat agcatcacaa atttcacaaa
2679

taaagcattt ttttcaactgc attctagttg tgggtttgtcc aaactcatca atgtatctta
2739
tcatgtctgg atcggaatt aattcggcgc agcaccatgg cctgaaataa cctctgaaag
2799

a
2800

<210> 43
<211> 50
<212> PRT
<213> HIV

<400> 43

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

五、發明說明(144)

<210> 44
 <211> 528
 <212> PRT
 <213> HIV

<400> 44

Gly	Leu	Phe	Cys	Val	Val	Arg	Ser	Gly	Met	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Arg
1				5					10					15	
Leu	Gly	Ala	Val	Ile	Leu	Phe	Val	Val	Ile	Val	Gly	Leu	His	Gly	Val
			20					25					30		
Arg	Gly	Lys	Tyr	Ala	Leu	Ala	Asp	Ala	Ser	Leu	Lys	Met	Ala	Asp	Pro
		35					40					45			
Asn	Arg	Phe	Arg	Gly	Lys	Asp	Leu	Pro	Val	Leu	Asp	Gln	Leu	Leu	Glu
	50					55					60				
Val	Pro	Val	Trp	Lys	Glu	Ala	Asn	Thr	Thr	Leu	Phe	Cys	Ala	Ser	Asp
65					70					75					80
Ala	Lys	Ala	Tyr	Lys	Thr	Glu	Ala	His	Asn	Val	Trp	Ala	Thr	His	Ala
				85					90					95	
Cys	Val	Pro	Thr	Asp	Pro	Lys	Pro	Gln	Glu	Ile	Lys	Leu	Glu	Asn	Val
			100					105					110		
Thr	Glu	Asn	Phe	Asn	Met	Trp	Lys	Asn	Asn	Met	Val	Glu	Gln	Met	His
		115						120					125		
Glu	Asp	Ile	Ile	Ser	Leu	Trp	Asp	Gln	Ser	Leu	Lys	Pro	Cys	Val	Lys
	130					135					140				
Leu	Thr	Pro	Leu	Cys	Val	Thr	Leu	Asn	Cys	Thr	Asp	Leu	Arg	Asn	Asn
145					150					155					160
Thr	Asn	Thr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Gly	Lys	Ile	Met	Glu	Gly	Gly	Glu	Ile
			165					170						175	
Lys	Asn	Cys	Ser	Phe	Asn	Ile	Thr	Thr	Ser	Ile	Lys	Asp	Lys	Leu	Lys
			180					185					190		
Asp	Met	Ser	Leu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Asp	Val	Val	Pro	Ile	Gly	Asn	Asn
		195					200					205			
Ser	Asn	Thr	Thr	Ser	Tyr	Arg	Leu	Ile	Ser	Cys	Asn	Thr	Ser	Val	Ile
	210					215					220				
Thr	Gln	Ala	Cys	Pro	Lys	Thr	Ser	Phe	Glu	Pro	Ile	Pro	Ile	His	Tyr
225					230					235					240
Cys	Ala	Pro	Ala	Gly	Phe	Ala	Ile	Leu	Lys	Cys	Asn	Asp	Asn	Lys	Phe
			245						250					255	
Asn	Gly	Thr	Gly	Pro	Cys	Pro	Asn	Val	Ser	Thr	Val	Gln	Cys	Thr	His
		260					265						270		
Gly	Ile	Arg	Pro	Val	Val	Ser	Thr	Gln	Leu	Leu	Leu	Asn	Gly	Ser	Leu
	275						280					285			
Ala	Glu	Lys	Glu	Val	Val	Leu	Arg	Ser	Glu	Asn	Phe	Thr	Asp	Asn	Ala
	290					295					300				
Lys	Thr	Ile	Ile	Val	Gln	Leu	Asn	Glu	Ser	Val	Ile	Ile	Asp	Cys	Met
305					310					315					320
Arg	Pro	Asn	Asn	Asn	Thr	Arg	Thr	Ser	Ile	Pro	Met	Gly	Pro	Gly	Lys
			325					330						335	
Ala	Phe	Tyr	Ala	Thr	Gly	Asp	Val	Ile	Gly	Asp	Ile	Arg	Arg	Ala	His
			340				345					350			
Cys	Asn	Ile	Ser	Arg	Ala	Gly	Trp	Asn	Thr	Thr	Leu	Gln	Ile	Ala	
		355					360				365				
Lys	Lys	Leu	Arg	Glu	Lys	Phe	Glu	Asn	Lys	Thr	Ile	Val	Phe	Asn	His
	370					375					380				
Ser	Ser	Gly	Gly	Asp	Pro	Glu	Ile	Val	Met	His	Thr	Phe	Asn	Cys	Gly
385					390					395					400
Gly	Glu	Phe	Phe	Cys	Cys	Asn	Ser	Thr	Pro	Leu	Phe	Asn	Ser	Thr	Trp
				405				410						415	
Asn	Asp	Ala	Gln	Leu	Phe	Asn	Ser	Thr	Trp	Asp	Asp	Thr	Lys	Trp	Ser
			420					425					430		
Lys	Gly	Thr	Asn	Glu	Asn	Asp	Thr	Ile	Thr	Leu	His	Cys	Arg	Ile	Lys

五、發明說明(145)

Gln	Ile	Ile	Asn	Met	Trp	Gln	Glu	Val	Gly	Lys	Ala	Met	Tyr	Ala	Pro
450						455					460				
Pro	Ile	Lys	Gly	Gln	Ile	Arg	Cys	Glu	Ser	Asn	Ile	Thr	Gly	Leu	Leu
465						470				475					480
Leu	Thr	Arg	Asp	Gly	Gly	Asn	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Asn	Thr	Glu	Ile
				485					490					495	
Phe	Arg	Pro	Gly	Gly	Gly	Asn	Met	Lys	Asp	Asn	Trp	Arg	Ser	Glu	Leu
			500					505					510		
Tyr	Lys	Tyr	Lys	Val	Ile	Lys	Ile	Glu	Pro	Leu	Gly	Val	Ala	Pro	Ile
		515					520					525			

<210> 45
 <211> 1533
 <212> DNA
 <213> HIV

 <220>
 <221> CDS
 <222> (166)...(1533)

<400> 45
 atgggggggga ctgccgccag gttggggggcc gtgattttgt ttgtcgatcat agtggggcctc
 60
 catgggggtcc gcggcaaata tgccttggcg gatgcctctc tcaagatggc cgaccccaat
 120
 cgatttcgcg gcaaagacct tccggtcctg gaccagctgc tcgag gta cct gtg tgg
 177

Val Pro Val Trp
1

aaa gaa gca acc acc act cta ttt tgt gca tca gat gct aaa gca tat
 225
 Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr
 5 10 15 20

gat aca gag gta cat aat gtt tgg gcc aca cat gcc tgt gta ccc aca
 273
 Asp Thr Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr
 25 30 35

gac ccc aac cca caa gaa ata gga ttg gaa aat gta aca gaa aat ttt
 321
 Asp Pro Asn Pro Gln Glu Ile Gly Leu Glu Asn Val Thr Glu Asn Phe
 40 45 50

aac atg tgg aaa aat aac atg gta gaa cag atg cat gag gat ata atc
 369
 Asn Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln Met His Glu Asp Ile Ile
 55 60 65

agt tta tgg gat caa agc tta aag cca tgt gta aaa tta acc cca cta
 417
 Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu
 70 75 80

tgt gtt act tta aat tgc act gat ttg aaa aat gct act aat acc act
 465
 Cys Val Thr Leu Asn Cys Thr Asp Leu Lys Asn Ala Thr Asn Thr Thr
 85 90 95 100

五、發明說明 (146)

```

    agt agc agc tgg gga aag atg gag aga gga gaa ata aaa aac tgc tct
513
    Ser Ser Ser Trp Gly Lys Met Glu Arg Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser
      105                      110                      115

    ttc aat gtc acc aca agt ata aga gat aag atg aag aat gaa tat gca
561
    Phe Asn Val Thr Thr Ser Ile Arg Asp Lys Met Lys Asn Glu Tyr Ala
      120                      125                      130

    ctt ttt tat aaa ctt gat gta gta cca ata gat aat gat aat act agc
609
    Leu Phe Tyr Lys Leu Asp Val Val Pro Ile Asp Asn Asp Asn Thr Ser
      135                      140                      145

    tat agg ttg ata agt tgt aac acc tca gtc att aca cag gcc tgt cca
657
    Tyr Arg Leu Ile Ser Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro
      150                      155                      160

    aag gtg tcc ttt gag cca att ccc ata cat tat tgt gcc ccg gct ggt
705
    Lys Val Ser Phe Glu Pro Ile Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly
      165                      170                      175                      180

    ttt gcg att cta aag tgt aga gat aaa aag ttc aac gga aca gga cca
753
    Phe Ala Ile Leu Lys Cys Arg Asp Lys Lys Phe Asn Gly Thr Gly Pro
      185                      190                      195

    tgt aca aat gtc agc aca gta caa tgt aca cat gga att agg cca gta
801
    Cys Thr Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val
      200                      205                      210

    gta tca act caa ctg ctg tta aat ggc agt tta gca gaa gaa gaa gta
849
    Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val
      215                      220                      225

    gta att aga tct gcc aat ttc tcg gac aat gct aaa acc ata ata gta
897
    Val Ile Arg Ser Ala Asn Phe Ser Asp Asn Ala Lys Thr Ile Ile Val
      230                      235                      240

    cag ctg aac gaa tct gta gaa att aat tgt aca aga ccc aac aac aat
945
    Gln Leu Asn Glu Ser Val Glu Ile Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn Asn
      245                      250                      255                      260

    aca aga aga agt ata cat ata gga cca ggg aga gca ttt tat gca aca
993
    Thr Arg Arg Ser Ile His Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Ala Thr
      265                      270                      275

    gga gaa ata ata gga gac ata aga caa gca cat tgt aac ctt agt agc
1041
    Gly Glu Ile Ile Gly Asp Ile Arg Gln Ala His Cys Asn Leu Ser Ser
      280                      285                      290

    aca aaa tgg aat aat act tta aaa cag ata gtt aca aaa tta aga gaa

```

五、發明說明 (147)

1089
Thr Lys Trp Asn Asn Thr Leu Lys Gln Ile Val Thr Lys Leu Arg Glu
295 300 305

cat ttt aat aaa aca ata gtc ttt aat cac tcc tca gga ggg gac cca
1137

His Phe Asn Lys Thr Ile Val Phe Asn His Ser Ser Gly Gly Asp Pro
310 315 320

gaa att gta atg cac agt ttt aat tgt gga ggg gaa ttt ttc tac tgt
1185

Glu Ile Val Met His Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys
325 330 335 340

aat aca aca cca ctg ttt aat agt act tgg aat tat act tat act tgg
1233

Asn Thr Thr Pro Leu Phe Asn Ser Thr Trp Asn Tyr Thr Tyr Thr Trp
345 350 355

aat aat act gaa ggg tca aat gac act gga aga aat atc aca ctc caa
1281

Asn Asn Thr Glu Gly Ser Asn Asp Thr Gly Arg Asn Ile Thr Leu Gln
360 365 370

tgc aga ata aaa caa att ata aac atg tgg cag gaa gta gga aaa gca
1329

Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Glu Val Gly Lys Ala
375 380 385

atg tat gcc cct ccc ata aga gga caa att aga tgc tca tca aat att
1377

Met Tyr Ala Pro Pro Ile Arg Gly Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn Ile
390 395 400

aca ggg ctg cta tta aca aga gat ggt ggt aat aac agc gaa acc gag
1425

Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn Asn Ser Glu Thr Glu
405 410 415 420

atc ttc aga cct gga gga gga gat atg agg gac aat tgg aga agt gaa
1473

Ile Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg Ser Glu
425 430 435

tta tat aaa tat aaa gta gta aaa att gaa cca tta gga gta gca ccc
1521

Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Val Ala Pro
440 445 450

acc aag gca taa
1533

Thr Lys Ala *
455

<210> 46
<211> 455
<212> PRT
<213> HIV

<400> 46

五、發明說明 (148)

Val	Pro	Val	Trp	Lys	Glu	Ala	Thr	Thr	Thr	Leu	Phe	Cys	Ala	Ser	Asp
1				5					10					15	
Ala	Lys	Ala	Tyr	Asp	Thr	Glu	Val	His	Asn	Val	Trp	Ala	Thr	His	Ala
		20						25					30		
Cys	Val	Pro	Thr	Asp	Pro	Asn	Pro	Gln	Glu	Ile	Gly	Leu	Glu	Asn	Val
	35					40						45			
Thr	Glu	Asn	Phe	Asn	Met	Trp	Lys	Asn	Asn	Met	Val	Glu	Gln	Met	His
	50					55					60				
Glu	Asp	Ile	Ile	Ser	Leu	Trp	Asp	Gln	Ser	Leu	Lys	Pro	Cys	Val	Lys
65					70					75					80
Leu	Thr	Pro	Leu	Cys	Val	Thr	Leu	Asn	Cys	Thr	Asp	Leu	Lys	Asn	Ala
				85					90					95	
Thr	Asn	Thr	Thr	Ser	Ser	Ser	Trp	Gly	Lys	Met	Glu	Arg	Gly	Glu	Ile
			100					105						110	
Lys	Asn	Cys	Ser	Phe	Asn	Val	Thr	Thr	Ser	Ile	Arg	Asp	Lys	Met	Lys
		115					120					125			
Asn	Glu	Tyr	Ala	Leu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Asp	Val	Val	Pro	Ile	Asp	Asn
	130					135					140				
Asp	Asn	Thr	Ser	Tyr	Arg	Leu	Ile	Ser	Cys	Asn	Thr	Ser	Val	Ile	Thr
145					150					155					160
Gln	Ala	Cys	Pro	Lys	Val	Ser	Phe	Glu	Pro	Ile	Pro	Ile	His	Tyr	Cys
				165					170					175	
Ala	Pro	Ala	Gly	Phe	Ala	Ile	Leu	Lys	Cys	Arg	Asp	Lys	Lys	Phe	Asn
			180					185					190		
Gly	Thr	Gly	Pro	Cys	Thr	Asn	Val	Ser	Thr	Val	Gln	Cys	Thr	His	Gly
		195				200						205			
Ile	Arg	Pro	Val	Val	Ser	Thr	Gln	Leu	Leu	Leu	Asn	Gly	Ser	Leu	Ala
	210					215					220				
Glu	Glu	Glu	Val	Val	Ile	Arg	Ser	Ala	Asn	Phe	Ser	Asp	Asn	Ala	Lys
225					230					235					240
Thr	Ile	Ile	Val	Gln	Leu	Asn	Glu	Ser	Val	Glu	Ile	Asn	Cys	Thr	Arg
				245					250					255	
Pro	Asn	Asn	Asn	Thr	Arg	Arg	Ser	Ile	His	Ile	Gly	Pro	Gly	Arg	Ala
			260					265					270		
Phe	Tyr	Ala	Thr	Gly	Glu	Ile	Ile	Gly	Asp	Ile	Arg	Gln	Ala	His	Cys
		275				280						285			
Asn	Leu	Ser	Ser	Thr	Lys	Trp	Asn	Asn	Thr	Leu	Lys	Gln	Ile	Val	Thr
	290					295					300				
Lys	Leu	Arg	Glu	His	Phe	Asn	Lys	Thr	Ile	Val	Phe	Asn	His	Ser	Ser
305					310					315					320
Gly	Gly	Asp	Pro	Glu	Ile	Val	Met	His	Ser	Phe	Asn	Cys	Gly	Gly	Glu
				325					330					335	
Phe	Phe	Tyr	Cys	Asn	Thr	Thr	Pro	Leu	Phe	Asn	Ser	Thr	Trp	Asn	Tyr
			340					345					350		
Thr	Tyr	Thr	Trp	Asn	Asn	Thr	Glu	Gly	Ser	Asn	Asp	Thr	Gly	Arg	Asn
		355					360						365		
Ile	Thr	Leu	Gln	Cys	Arg	Ile	Lys	Gln	Ile	Ile	Asn	Met	Trp	Gln	Glu
	370					375					380				
Val	Gly	Lys	Ala	Met	Tyr	Ala	Pro	Pro	Ile	Arg	Gly	Gln	Ile	Arg	Cys
385					390					395					400
Ser	Ser	Asn	Ile	Thr	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Arg	Asp	Gly	Gly	Asn	Asn
				405					410					415	
Ser	Glu	Thr	Glu	Ile	Phe	Arg	Pro	Gly	Gly	Gly	Asp	Met	Arg	Asp	Asn
			420					425					430		
Trp	Arg	Ser	Glu	Leu	Tyr	Lys	Tyr	Lys	Val	Val	Lys	Ile	Glu	Pro	Leu
		435					440						445		
Gly	Val	Ala	Pro	Thr	Lys	Ala									
	450					455									

<210> 47

<211> 37

80.6.21 修正

第 86109394 號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90 年 6 月)

B7

五、發明說明 (149)

<212> DNA

<213> 人造序列

<220>

<223> 引子

<400> 47

gggaattcgg atccagagca gaagacagtg gcaatga
37

<210> 48

<211> 33

<212> DNA

<213> 人造序列

<220>

<223> 引子

<400> 48

ctcgagctcc tgaagacagt cagactcatc aag
33

<210> 49

<211> 39

<212> DNA

<213> 人造序列

<220>

<223> 引子

<400> 49

ggtctagaag ctttagccca tagtgcttcc tgctgctcc
39

<210> 50

<211> 36

<212> DNA

<213> 人造序列

<220>

<223> 引子

<400> 50

gggcggatcc tcgaggtacc tgtrtggaag gaagca
36

<210> 51

<211> 38

<212> DNA

<213> 人造序列

<220>

<223> 引子

<400> 51

ggtctagaag ctttatgctc cyaagaaccc aaggaaca
38

<210> 52

<211> 7

<212> PRT

90. 6. 28 修正
年 月 日

第 86109394 號申請專利案

A7

中文說明書修正頁(90 年 6 月)

B7

五、發明說明 (150)

<213> HIV

<400> 52

Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe
1 5

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> HIV

<400> 53

Ile Gly Pro Gly Arg Ala Trp
1 5

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> HIV

<400> 54

Leu Gly Pro Gly Ser Thr Phe
1 5

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> HIV

<400> 55

Ile Gly Pro Gly Arg Val Leu
1 5

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> HIV

<400> 56

Ile Gly Pro Gly Ser Ala Phe
1 5

<210> 57

<211> 5

<212> PRT

<213> HIV

<400> 57

Ile Gly Pro Gly Arg
1 5

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

修正
93. 6. 29 補充

公告本

1. 一種經分離的多肽，其具有選自下列序列號之 HIV gp120 胺基酸序列：SEQ ID Nos. 2、5、8、10、12、16、19、23、25、28、31、33、36 及 39，及其片段，其中該片段至少包含 gp120 之 V2、V3 及 C4 區域。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之多肽，其中多肽包含旗幟表位序列。
3. 根據申請專利範圍第 2 項之多肽，其中的旗幟表位序列是 HSV gD-1 旗幟表位序列。
4. 根據申請專利範圍第 2 項之多肽，其中的旗幟表位序列係融合至 HIV gp120 胺基酸序列。
5. 一種自具有編碼 HIV gp120 多肽序列之核苷酸序列之天然來源中分出之聚核苷酸，該多肽序列具有選自下列序列號之胺基酸序列：SEQ ID Nos. 2、5、8、10、12、16、19、23、25、28、31、33、36 及 39，及其片段，其中該片段各自至少編碼 gp120 之 V2、V3 及 C4 區域。
6. 一種自其天然來源分出之聚核苷酸，其具有選自下列序列號之核苷酸序列：SEQ ID Nos. 1、4、7、9、11、15、18、22、24、27、30、32、35 及 38，及其片段，其中該片段各自至少編碼 gp120 之 V2、V3 及 C4 區域。
7. 根據申請專利範圍第 5 項之聚核苷酸，其中的聚核苷酸額外地編碼旗幟表位。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之聚核苷酸，其中的旗幟表位是 HSV gD-1 旗幟表位。
9. 根據申請專利範圍第 7 項之聚核苷酸，其中編碼旗幟表

六、申請專利範圍

位之序列係與編碼 HIV gp120 胺基酸序列之序列融合。

10. 一種疫苗組合物，其包含 gp120 MN 序列或其片段之第一多肽，及包含選自下列序列號之打破分離物 gp120 序列之多肽：SEQ ID Nos. 2、5、8、10、12、16、19、23、25、28、31、33、36、39 及其片段在適合的載劑中，其中該片段各自至少編碼 gp120 之 V2、V3 及 C4 區域。
11. 一種疫苗組合物，其包含：

包含打破分離物 gp120 序列或其片段之多肽，其中該打破分離物 gp120 序列係選自由 SEQ ID Nos. 2、5、8、10、12、16、19、23、25、28、31、33、36、及 39 所組成之族群；

其中該片段各自至少包含 gp120 之 V2、V3 及 C4 區域，且該多肽係在適合的載劑中。
12. 根據申請專利範圍第 11 項之疫苗組合物，其額外地包含第二多肽，該第二多肽包含第二 gp120 序列或其之片段，其中該第二 gp120 序列包含 gp120 CM244，gp120 MN-GNE6 (其包含 SEQ ID Nos.43 及 44)，或 gp120 MN-GNE8 (其包含 SEQ ID No.46) 及其中該第二 gp120 序列之該片段至少包含 gp120 之 V2、V3 及 C4 區域。
13. 根據申請專利範圍第 12 項之疫苗組合物，其中該疫苗包含第三 gp120 序列之第三多肽，其包含 gp120 MN，gp120 CM244，gp120 MN-GNE6 (其包含 SEQ ID Nos.43 及 44)，或 gp120 MN-GNE8 (其包含 SEQ ID

六、申請專利範圍

- No.46)，或其片段，其中該第三 gp120 序列異於該第二 gp120 序列，及該第三 gp120 序列之該片段至少包含 gp120 之 V2、V3 及 C4 區域。
14. 根據申請專利範圍第 13 項之疫苗組合物，其中該第二 gp120 序列包含 gp120 CM244 且該第三 gp120 序列包含 gp120 MN。
 15. 根據申請專利範圍第 13 項之疫苗組合物，其中該第二 gp120 序列包含 gp120 MN-GNE8(其包含 SEQ ID No.46)，且第三 gp120 序列包含 gp120 MN。
 16. 一種製備經改進的 HIV 疫苗之方法，其包含將包含第一 gp120 序列或其片段之第一多肽與打破分離物 gp120 序列或其片段組合，其中各自該片段至少包含 gp120 之 V2、V3 及 V4 區域，且該打破分離物 gp120 序列係來自經該第一多肽疫苗免疫之受疫苗者。
 17. 根據申請專利範圍第 5 項之聚核苷酸，其中該核苷酸序列係連接至編碼異質訊號序列之寡核苷酸序列。
 18. 根據申請專利範圍第 17 項之聚核苷酸，其中該核苷酸序列係經由編碼旗幟表位序列之核苷酸序列而連接。
 19. 根據申請專利範圍第 17 項之聚核苷酸，其中的訊號序列是 HSV gD-1 訊號序列，且旗幟表位序列是 HSV gD-1 旗幟表位序列。
 20. 一種含有根據申請專利範圍第 5 項之聚核苷酸之載體。
 21. 一種含有根據申請專利範圍第 20 項之載體之宿主細胞。
 22. 一種產製多肽之方法，此方法包含培養申請專利範圍第

六、申請專利範圍

21項之宿主細胞並回收多肽。

23. 根據申請專利範圍第1項之多肽，其中該多肽包含選自包含SEQ ID Nos. 2及5之胺基酸序列及其片段，其中該片段各自至少含有gp 120之V2，V3及V4區域。
24. 根據申請專利範圍第1項之多肽，其中該多肽包含選自包含SEQ ID Nos. 8及10之胺基酸序列及其片段，其中該片段各自至少含有gp 120之V2，V3及V4區域。
25. 根據申請專利範圍第1項之多肽，其中該多肽包含選自包含SEQ ID Nos. 12及16之胺基酸序列及其片段，其中該片段各自至少含有gp 120之V2，V3及C4區域。
26. 根據申請專利範圍第1項之多肽，其中該多肽包含選自包含SEQ ID Nos. 19及23之胺基酸序列及其片段，其中該片段各自至少含有gp 120之V2，V3及C4區域。
27. 根據申請專利範圍第1項之多肽，其中該多肽包含選自包含SEQ ID Nos. 25及28之胺基酸序列及其片段，其中該片段各自至少含有gp 120之V2，V3及C4區域。
28. 根據申請專利範圍第1項之多肽，其中該多肽包含選自包含SEQ ID Nos. 31及33之胺基酸序列及其片段，其中該片段各自至少含有gp 120之V2，V3及C4區域。
29. 根據申請專利範圍第1項之多肽，其中該多肽包含選自包含SEQ ID Nos. 36及39之胺基酸序列及其片段，其中該片段各自至少含有gp 120之V2，V3及C4區域。
30. 根據申請專利範圍第6項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含選自包含SEQ ID Nos. 1及4之核苷酸序列，及其片

六、申請專利範圍

段，其中該片段各自至少編碼 gp 120 之 V2，V3 及 C4 區域。

31. 根據申請專利範圍第6項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含選自包含 SEQ ID Nos. 7及9之核苷酸序列，及其片段，其中該片段各自至少編碼 gp 120 之 V2，V3 及 C4 區域。
32. 根據申請專利範圍第6項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含選自包含 SEQ ID Nos. 11及15之核苷酸序列，及其片段，其中該片段各自至少編碼 gp 120 之 V2，V3 及 C4 區域。
33. 根據申請專利範圍第6項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含選自包含 SEQ ID Nos. 18及22之核苷酸序列，及其片段，其中該片段各自至少編碼 gp 120 之 V2，V3 及 C4 區域。
34. 根據申請專利範圍第6項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含選自包含 SEQ ID Nos. 24 及 27 之核苷酸序列，及其片段，其中該片段各自至少編碼 gp120 之 V2、V3 及 C4 區域。
35. 根據申請專利範圍第6項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含選自包含 SEQ ID Nos. 30 及 32 之核苷酸序列及其片段，其中該片段自至少編碼 gp120 之 V2、V3 及 C4 區域。
36. 根據申請專利範圍第6項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含選自包含 SEQ ID Nos. 35 及 38 之核苷酸序列及

六、申請專利範圍

其片段，其中該片段自至少編碼 gp120 之 V2、V3 及 C4 區域。

37. 一種用於抑制 HIV 感染之醫藥組合物，其包含一或多種聚核苷酸，該聚核苷酸編碼包含 gp120MN 序列或其片段之第一多肽，及包含打破分離物 gp120 序列之多肽，此序列選自包含 SEQ ID Nos. 2, 5, 8, 10, 12, 16, 19, 23, 25, 28, 31, 33, 36, 39 及其片段在適合的載劑中，其中該片段各自至少包含 gp120 之 V2、V3 及 C4 區域。
38. 根據申請專利範圍第 37 項之醫藥組合物，其中的單一聚核苷酸編碼第一多肽，且該多肽包含打破分離物 gp120 序列或其片段。
39. 一種用於抑制 HIV 感染之醫藥組合物，其包含：
聚核苷酸，其編碼包含打破分離物 gp120 序列或其片段之多肽，其中該打破分離物 gp120 序列係選自由 SEQ ID Nos. 2, 5, 8, 10, 12, 16, 19, 23, 25, 28, 31, 33, 36 及 39 所組成之群；
其中該片段各自至少包含 gp120 之 V2、V3 及 C4 區域。
40. 根據申請專利範圍第 39 項之醫藥組合物，其中的單一聚核苷酸編碼第一多肽，且多肽包含打破分離物 gp120 序列或其片段。
41. 根據申請專利範圍第 39 項之醫藥組合物，其進一步包含編碼第二 gp120 序列或其片段之聚核苷酸，其中該第二

六、申請專利範圍

gp120 序列包含 gp120CM224，gp120MN-GNE6，(其包含 SEQ ID Nos.：43 及 44)，或 gp120MN-GNE8，(其包含 SEQ ID No：46)，且其中該第二 gp120 序列之片段至少包含 gp120 之 V2，V3 及 C4 區域。

42. 根據申請專利範圍第 41 項之醫藥組合物，其中該組合物包含編碼包含第三 gp120 序列之第三多肽之聚核苷酸，此 gp120 序列包含 gp120MN，gp120CM244，gp120MN-GNE6(其包含 SEQ ID Nos.：43 及 44)，gp120MN-GNE8，(其包含 SEQ ID No：46)，或其片段，其中該第三 gp120 序列與第二 gp120 序列不同，且該第三 gp120 序列之片段至少包含 gp120 之 V2，V3 及 C4 區域。
43. 根據申請專利範圍第 42 項之醫藥組合物，其中該第二 gp120 序列包含 gp120 CM244，且該第二 gp120 序列包含 gp120MN。
44. 根據申請專利範圍第 42 項之醫藥組合物，其中該第二 gp120 序列包含 gp120MN-GNE8(其包含 SEQ ID No.46)，且該第三 gp120 序列包含 gp120MN。
45. 一種製備組合物之方法，此方法包含將包含第一 gp120 序列或其片段之第一多肽與打破分離物 gp120 序列或其片段組合，其中各自該片段至少包含 gp120 之 V2、V3 及 V4 區域，且該打破分離物 gp120 序列係來自經該第一多肽疫苗免疫之受疫苗者。