



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103298937 B

(45) 授权公告日 2016.05.25

(21) 申请号 201180065133.1

(22) 申请日 2011.11.17

(30) 优先权数据

2010-257022 2010.11.17 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013.07.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2011/076486 2011.11.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/067176 JA 2012.05.24

(73) 专利权人 中外制药株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 井川智之 三瓶全次郎 小島哲郎

添田哲弘 武藤厚 北泽刚久

西田由纪子 今井千史 铃木司

吉桥一隆

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 庞立志 孟慧岚

(51) Int. Cl.

C12N 15/09(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

A61P 7/04(2006.01)

C07K 16/36(2006.01)

C12N 5/10(2006.01)

C12P 21/02(2006.01)

(56) 对比文件

JP 2001523971 A, 2001.11.27,

JP 2003509049 A, 2003.03.11,

TW 200714313, 2007.04.16,

审查员 沈晶晶

权利要求书3页 说明书41页

序列表198页 附图8页

(54) 发明名称

具有代替凝血因子 VIII 的功能的功能的多特异性抗原结合分子

(57) 摘要

制作了与凝血因子 IX/活化凝血因子 IX 以及凝血因子 X 两者特异性地结合,并具有代替凝血因子 VIII 的辅因子功能的功能、即具有代替活化凝血因子 IX 的促进凝血因子 X 活化的功能的各种双特异性抗体。从这些抗体之中,成功地发现了代替凝血因子 VIII 的功能的活性高的多特异性抗原结合分子。

1. 以下(a)~(u)中任一项所述的双特异性抗体:

(a) 双特异性抗体, 其中, 第一多肽为由序列编号:1所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:4所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:9所述的共有L链、

(b) 双特异性抗体, 其中, 第一多肽为由序列编号:1所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:5所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:9所述的共有L链、

(c) 双特异性抗体, 其中, 第一多肽为由序列编号:2所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:6所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:8所述的共有L链、

(d) 双特异性抗体, 其中, 第一多肽为由序列编号:3所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:7所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:9所述的共有L链、

(e) 双特异性抗体, 其中, 第一多肽为由序列编号:10所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:6所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

(f) 双特异性抗体, 其中, 第一多肽为由序列编号:10所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:7所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:33所述的共有L链、

(g) 双特异性抗体, 其中, 第一多肽为由序列编号:11所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:4所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:33所述的共有L链、

(h) 双特异性抗体, 其中, 第一多肽为由序列编号:11所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:5所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

(i) 双特异性抗体, 其中, 第一多肽为由序列编号:12所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:21所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:33所述的共有L链、

(j) 双特异性抗体, 其中, 第一多肽为由序列编号:13所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:22所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:29所述的共有L链、

(k) 双特异性抗体, 其中, 第一多肽为由序列编号:14所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:21所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:33所述的共有L链、

(l) 双特异性抗体, 其中, 第一多肽为由序列编号:15所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:23所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

(m) 双特异性抗体, 其中, 第一多肽为由序列编号:16所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:21所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编

号:28所述的共有L链、

(n)双特异性抗体,其中,第一多肽为由序列编号:17所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:27所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:34所述的共有L链、

(o)双特异性抗体,其中,第一多肽为由序列编号:18所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:25所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

(p)双特异性抗体,其中,第一多肽为由序列编号:19所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:24所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

(q)双特异性抗体,其中,第一多肽为由序列编号:19所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:24所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:31所述的共有L链、

(r)双特异性抗体,其中,第一多肽为由序列编号:19所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:27所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:28所述的共有L链、

(s)双特异性抗体,其中,第一多肽为由序列编号:20所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:25所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:32所述的共有L链、

(t)双特异性抗体,其中,第一多肽为由序列编号:20所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:26所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:31所述的共有L链、

(u)双特异性抗体,其中,第一多肽为由序列编号:12所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:170所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:171所述的共有L链。

2. 核酸,其编码权利要求1所述的双特异性抗体。

3. 载体,其插入有权利要求2所述的核酸。

4. 细胞,其含有权利要求2所述的核酸或权利要求3所述的载体。

5. 通过培养权利要求4所述的细胞来制造权利要求1所述的双特异性抗体的方法。

6. 药物组合物,其含有权利要求1所述的双特异性抗体、和药学上可接受的载体。

7. 权利要求6所述的组合物,其是用于预防和/或治疗出血、伴有出血的疾病、或由出血引起的疾病的药物组合物。

8. 权利要求7所述的组合物,其中,出血、伴有出血的疾病、或由出血引起的疾病是由凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的活性的降低或缺乏而导致发病和/或进展的疾病。

9. 权利要求8所述的组合物,其中,由凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的活性的降低或缺乏而导致发病和/或进展的疾病是血友病A。

10. 权利要求8所述的组合物,其中,由凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的活性的降低或缺乏而导致发病和/或进展的疾病是出现针对凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的抑制物的疾病。

11. 权利要求8所述的组合物,其中,由凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的活性的降低或缺乏而导致发病和/或进展的疾病是后天性血友病。

12. 权利要求8所述的组合物,其中,由凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的活性的降低而导致发病和/或进展的疾病是血管性血友病。

13. 权利要求1所述的双特异性抗体、或权利要求6~12中任一项所述的组合物在制备用于出血、伴有出血的疾病或由出血引起的疾病的预防和/或治疗的药物中的用途。

14. 用于在出血、伴有出血的疾病或由出血引起的疾病的预防和/或治疗中使用的试剂盒,其至少含有权利要求1所述的双特异性抗体、或权利要求6~12中任一项所述的组合物。

## 具有代替凝血因子VIII的功能的多特异性抗原结合分子

### 技术领域

[0001] 本发明涉及多特异性抗原结合分子和含有该分子作为有效成分的药物组合物,所述多特异性抗原结合分子具有代替作为增强酶反应的辅因子的凝血因子VIII的功能的功能。

### 背景技术

[0002] 血友病A是由先天性的凝血因子VIII(F.VIII)的功能降低或缺乏而导致的出血异常疾病。针对血友病A患者的出血,通常给予F.VIII制剂(按需给予)。另外,近年来为了预防出血事件,预防性地给予F.VIII制剂(预防给予,非专利文献1和2)。F.VIII制剂的血中半衰期为约12~16小时左右。因此,为了持续性的预防,对患者每周给予3次F.VIII制剂(非专利文献3和4)。另外,按需给予中,为了预防再出血,而根据需要以一定间隔追加给予F.VIII制剂。另外,F.VIII制剂的给予是静脉内地实施。所以,强烈需求与F.VIII制剂相比给药负担少的药剂。

[0003] 有时,血友病患者中会产生F.VIII的抗体(抑制物)。抑制物会消除F.VIII制剂的效果。针对产生了抑制物的患者(抑制物患者)的出血,给予旁路制剂。它们的作用机理并不依赖于F.VIII的功能、即通过活化凝血因子IX(F.IXa)催化凝血因子X(F.X)的活化的功能。因此,旁路制剂有时不能充分地止住出血。所以,不受抑制物存在的左右、并且代替F.VIII的功能的药剂受到强烈需求。

[0004] 最近,作为其解决方法,公开了代替F.VIII的功能的抗体及其应用(专利文献1、2和3)。该抗体被认为对具有抗F.VIII自身抗体的后天性血友病、和由血管性血友病因子(vWF)的功能异常或缺乏所引起的血管性血友病也有效,但代替F.VIII的功能的活性未必充分。因此,作为显示更高止血效果的药剂,代替F.VIII的功能的活性比该抗体更高的抗体受到期望。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1 : WO 2005/035754

[0008] 专利文献2 : WO 2005/035756

[0009] 专利文献3 : WO 2006/109592

[0010] 非专利文献

[0011] 非专利文献1 : Blood 58, 1-13 (1981)

[0012] 非专利文献2 : Nature 312, 330-337(1984)

[0013] 非专利文献3 : Nature 312, 337-342(1984)

[0014] 非专利文献4 : Biochim.Biophys.Acta 871, 268-278(1986)。

### 发明内容

[0015] 发明要解决的技术问题

[0016] 本发明的课题在于提供多特异性抗原结合分子,其具有代替作为增强酶反应的辅因子的F.VIII的功能的功能。

[0017] 用于解决技术问题方法

[0018] 本发明人等进行了深入研究,结果从与F.IX/F.IXa和F.X两者特异性地结合、并具有代替F.VIII的辅因子功能的功能、即具有代替F.IXa的促进F.X活化的功能的功能(F.Xa产生促进功能)的各种双特异性抗体之中,成功地发现了与公知的双特异性抗体相比具有更优异的F.Xa产生促进活性的双特异性抗体。

[0019] 进一步地,还成功地发现了对于提高具有代替F.VIII的功能的活性的双特异性抗体的F.Xa产生促进活性重要的该抗体的氨基酸序列的位置,并通过置换该氨基酸,成功地获得了代替F.VIII功能的活性进一步上升的双特异性抗体。另外,还成功地获得了不仅代替F.VIII的功能的活性高、而且F.Xase抑制作用也低的双特异性抗体,其中,上述两种性质极其难以满足。

[0020] 即,本发明涉及多特异性抗原结合分子和含有该分子作为有效成分的药物组合物,所述多特异性抗原结合分子具有代替作为增强酶反应的辅因子的F.VIII的功能的功能,更具体地,涉及以下内容。

[0021] (1)多特异性抗原结合分子,其含有识别凝血因子IX和/或活化凝血因子IX的第一抗原结合位点、和识别凝血因子X的第二抗原结合位点,并具有代替凝血因子VIII的功能的功能,其中,该代替凝血因子VIII的功能的功能是来源于与具有H链和共有L链的双特异性抗体(hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ)相比更高的活化凝血因子X(F.Xa)产生促进活性的功能,所述H链包含序列编号:165和166,所述共有L链包含序列编号:167。

[0022] (2)(1)所述的多特异性抗原结合分子,其包含:含有识别凝血因子IX和/或活化凝血因子IX的第一抗原结合位点的第一多肽和含有识别凝血因子IX和/或活化凝血因子IX的第三抗原结合位点的第三多肽、以及含有识别凝血因子X的第二抗原结合位点的第二多肽和含有识别凝血因子X的第四抗原结合位点的第四多肽。

[0023] (3)(2)所述的多特异性抗原结合分子,其中,第一多肽与第三多肽各自含有针对凝血因子IX或活化凝血因子IX的抗体的H链或L链的抗原结合位点,第二多肽与第四多肽各自含有针对凝血因子X的抗体的H链或L链的抗原结合位点。

[0024] (4)(3)所述的多特异性抗原结合分子,其中,第一多肽的抗原结合位点包含:含有由选自下述(a1)~(a11)中的任一氨基酸序列构成的H链CDR的抗原结合位点或功能上与之等同的抗原结合位点;第二多肽的抗原结合位点包含:含有由选自下述(b1)~(b11)中的任一氨基酸序列构成的H链CDR的抗原结合位点或功能上与之等同的抗原结合位点:

[0025] (a1)具有序列编号:75、76、77(Q1的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0026] (a2)具有序列编号:78、79、80(Q31的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0027] (a3)具有序列编号:81、82、83(Q64的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0028] (a4)具有序列编号:84、85、86(Q85的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的

抗原结合位点、

[0029] (a5)具有序列编号:87、88、89(Q153的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0030] (a6)具有序列编号:90、91、92(Q354的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0031] (a7)具有序列编号:93、94、95(Q360的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0032] (a8)具有序列编号:96、97、98(Q405的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0033] (a9)具有序列编号:99、100、101(Q458的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0034] (a10)具有序列编号:102、103、104(Q460的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0035] (a11)具有序列编号:105、106、107(Q499的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0036] (b1)具有序列编号:108、109、110(J232的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0037] (b2)具有序列编号:111、112、113(J259的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0038] (b3)具有序列编号:114、115、116(J268的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0039] (b4)具有序列编号:117、118、119(J300的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0040] (b5)具有序列编号:120、121、122(J321的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0041] (b6)具有序列编号:123、124、125(J326的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0042] (b7)具有序列编号:126、127、128(J327的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0043] (b8)具有序列编号:129、130、131(J339的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0044] (b9)具有序列编号:132、133、134(J344的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0045] (b10)具有序列编号:135、136、137(J346的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0046] (b11)具有序列编号:174、175、176(J142的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点。

[0047] (5)(3)所述的多特异性抗原结合分子,其中,第一多肽的抗原结合位点包含:含有由选自下述(a1)~(a11)中的任一氨基酸序列构成的H链可变区的抗原结合位点或功能上

与之等同的抗原结合位点；第二多肽的抗原结合位点包含：含有由选自下述(b1)~(b11)中的任一氨基酸序列构成的H链可变区的抗原结合位点或功能上与之等同的抗原结合位点：

[0048] (a1)具有序列编号：35(Q1的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0049] (a2)具有序列编号：36(Q31的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0050] (a3)具有序列编号：37(Q1的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0051] (a4)具有序列编号：38(Q85的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0052] (a5)具有序列编号：39(Q153的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0053] (a6)具有序列编号：40(Q354的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0054] (a7)具有序列编号：41(Q360的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0055] (a8)具有序列编号：42(Q405的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0056] (a9)具有序列编号：43(Q458的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0057] (a10)具有序列编号：44(Q460的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0058] (a11)具有序列编号：45(Q499的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0059] (b1)具有序列编号：46(J232的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0060] (b2)具有序列编号：47(J259的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0061] (b3)具有序列编号：48(J268的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0062] (b4)具有序列编号：49(J300的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0063] (b5)具有序列编号：50(J321的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0064] (b6)具有序列编号：51(J326的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0065] (b7)具有序列编号：52(J327的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0066] (b8)具有序列编号：53(J339的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原



结合位点、

[0067] (b9)具有序列编号:54(J344的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0068] (b10)具有序列编号:55(J346的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0069] (b11)具有序列编号:172(J142的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点。

[0070] (6)(3)所述的多特异性抗原结合分子,其中,第三多肽与第四多肽中所含的抗原结合位点包含:含有由选自下述(c1)~(c10)中的任一氨基酸序列构成的L链CDR的抗原结合位点或功能上与之等同的抗原结合位点:

[0071] (c1)具有序列编号:138、139、140(L2的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0072] (c2)具有序列编号:141、142、143(L45的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0073] (c3)具有序列编号:144、145、146(L248的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0074] (c4)具有序列编号:147、148、149(L324的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0075] (c5)具有序列编号:150、151、152(L334的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0076] (c6)具有序列编号:153、154、155(L377的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0077] (c7)具有序列编号:156、157、158(L404的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0078] (c8)具有序列编号:159、160、161(L406的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0079] (c9)具有序列编号:137、138、139(L408的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0080] (c10)具有序列编号:177、178、179(L180的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点。

[0081] (7)(3)所述的多特异性抗原结合分子,其中,第三多肽与第四多肽中所含的抗原结合位点包含:含有由选自下述(c1)~(c10)中的任一氨基酸序列构成的L链可变区的抗原结合位点或功能上与之等同的抗原结合位点:

[0082] (c1)具有序列编号:56(L2的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0083] (c2)具有序列编号:57(L45的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0084] (c3)具有序列编号:58(L248的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0085] (c4)具有序列编号:59(L324的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0086] (c5)具有序列编号:60(L334的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0087] (c6)具有序列编号:61(L377的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0088] (c7)具有序列编号:62(L404的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0089] (c8)具有序列编号:63(L406的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0090] (c9)具有序列编号:64(L408的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0091] (c10)具有序列编号:173(L180的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点。

[0092] (8)(3)所述的多特异性抗原结合分子,其中,进一步地,第一和第二多肽含有抗体的H链恒定区,第三和第四多肽含有抗体的L链恒定区。

[0093] (9)(3)所述的多特异性抗原结合分子,其中,第一和第二多肽含有抗体的H链恒定区,第三和第四多肽含有抗体的L链恒定区,并且进一步地,第三多肽与第四多肽为共有L链。

[0094] (10)(8)或(9)所述的多特异性抗原结合分子,其中,第一多肽含有由选自下述(d1)~(d6)的组中的任一氨基酸序列或选自下述(d7)~(d9)的组中的任一氨基酸序列构成的抗体的H链恒定区,第二多肽含有由选自与上述第一多肽不同的组中的任一氨基酸序列构成的抗体的H链恒定区:

[0095] (d1)序列编号:65(G4k)所述的H链恒定区、

[0096] (d2)序列编号:66(z7)所述的H链恒定区、

[0097] (d3)序列编号:67(z55)所述的H链恒定区、

[0098] (d4)序列编号:68(z106)所述的H链恒定区、

[0099] (d5)序列编号:69(z118)所述的H链恒定区、

[0100] (d6)序列编号:70(z121)所述的H链恒定区、

[0101] (d7)序列编号:71(G4h)所述的H链恒定区、

[0102] (d8)序列编号:72(z107)所述的H链恒定区、

[0103] (d9)序列编号:73(z119)所述的H链恒定区。

[0104] (11)(8)或(9)所述的多特异性抗原结合分子,其中,第三与第四多肽含有由下述(e)的氨基酸序列构成的抗体的L链恒定区:

[0105] (e)序列编号:74(k)所述的L链恒定区。

[0106] (12)(8)或(9)所述的多特异性抗原结合分子,其中,第一多肽含有选自下述(a1)~(a14)中的任一抗体H链,第二多肽含有选自下述(b1)~(b12)中的任一抗体H链,第三多肽与第四多肽含有选自下述(c1)~(c10)中的任一抗体L链:

[0107] (a1)由序列编号:1(Q1-G4k)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

- [0108] (a2)由序列编号:2(Q31-z7)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0109] (a3)由序列编号:3(Q64-z55)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0110] (a4)由序列编号:10(Q64-z7)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0111] (a5)由序列编号:11(Q85-G4k)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0112] (a6)由序列编号:12(Q153-G4k)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0113] (a7)由序列编号:13(Q354-z106)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0114] (a8)由序列编号:14(Q360-G4k)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0115] (a9)由序列编号:15(Q360-z118)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0116] (a10)由序列编号:16(Q405-G4k)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0117] (a11)由序列编号:17(Q458-z106)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0118] (a12)由序列编号:18(Q460-z121)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0119] (a13)由序列编号:19(Q499-z118)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0120] (a14)由序列编号:20(Q499-z121)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0121] (b1)由序列编号:4(J268-G4h)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0122] (b2)由序列编号:5(J321-G4h)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0123] (b3)由序列编号:6(J326-z107)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0124] (b4)由序列编号:7(J344-z107)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0125] (b5)由序列编号:21(J232-G4h)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0126] (b6)由序列编号:22(J259-z107)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0127] (b7)由序列编号:23(J300-z107)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0128] (b8)由序列编号:24(J327-z107)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0129] (b9)由序列编号:25(J327-z119)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0130] (b10)由序列编号:26(J339-z119)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0131] (b11)由序列编号:27(J346-z107)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0132] (b12)由序列编号:170(J142-G4h)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、
- [0133] (c1)由序列编号:8(L2-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、
- [0134] (c2)由序列编号:9(L45-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、
- [0135] (c3)由序列编号:28(L248-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、
- [0136] (c4)由序列编号:29(L324-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、
- [0137] (c5)由序列编号:30(L334-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、
- [0138] (c6)由序列编号:31(L377-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、
- [0139] (c7)由序列编号:32(L404-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、
- [0140] (c8)由序列编号:33(L406-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、
- [0141] (c9)由序列编号:34(L408-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、
- [0142] (c10)由序列编号:171(L180-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链。
- [0143] (13)(1)所述的多特异性抗原结合分子,其中,第一多肽含有抗原结合位点,该抗原结合位点结合至与由(12)的(a1)~(a14)中任一项所述的抗体的H链和(c1)~(c10)中任一项所述的抗体的L链构成的抗体所结合的表位发生重复的表位;第二多肽含有抗原结合位点,该抗原结合位点结合至与由(12)的(b1)~(b12)中任一项所述的抗体的H链和(c1)~

(c10)中任一项所述的抗体的L链构成的抗体所结合的表位发生重复的表位。

[0144] (14)(8)或(9)所述的多特异性抗原结合分子,其中,第一多肽含有选自下述(e1)~(e3)中的任一抗体的H链,第二多肽含有选自下述(f1)~(f3)中的任一抗体的H链,第三多肽与第四多肽含有选自下述(g1)~(g4)中的任一抗体的L链:

[0145] (e1)抗体的H链,其结合至与由(12)的(a1)~(a14)中的任一抗体的H链和(c1)~(c10)中任一项所述的抗体的L链构成的抗体所结合的表位发生重复的表位、

[0146] (e2)抗体的H链,其中,从选自(e1)中的任一抗体的H链中基于Kabat编号的34位、35位、49位、61位、62位、96位、98位、100位、100b位和102位的氨基酸残基中选择的至少1个氨基酸残基被其它氨基酸所置换、

[0147] (e3)抗体的H链,其中,选自(e1)中的任一抗体的H链中基于Kabat编号的34位的氨基酸残基为异亮氨酸、35位的氨基酸残基为天冬酰胺、谷氨酰胺或丝氨酸、49位的氨基酸残基为丝氨酸、61位的氨基酸残基为精氨酸、62位的氨基酸残基为谷氨酸、96位的氨基酸残基为丝氨酸或苏氨酸、98位的氨基酸残基为赖氨酸或精氨酸、100位的氨基酸残基为苯丙氨酸或酪氨酸、100b位的氨基酸残基为甘氨酸、或102位的氨基酸残基为酪氨酸、

[0148] (f1)抗体的H链,其结合至与由(12)的(b1)~(b12)中的任一抗体的H链和(c1)~(c10)中任一抗体的L链构成的抗体所结合的表位发生重复的表位、

[0149] (f2)抗体的H链,其中,从(f1)中的任一抗体H链中基于Kabat编号的35位、53位、73位、76位、96位、98位、100位和100a位的氨基酸残基中选择的至少1个氨基酸残基被其它氨基酸所置换、

[0150] (f3)抗体的H链,其为(f1)中的任一抗体H链,其中,基于Kabat编号的35位的氨基酸残基为天冬氨酸、53位的氨基酸残基为精氨酸、73位的氨基酸残基为赖氨酸、76位的氨基酸残基为甘氨酸、96位的氨基酸残基为赖氨酸或精氨酸、98位的氨基酸残基为酪氨酸、100位的氨基酸残基为酪氨酸、或100a位的氨基酸残基为组氨酸、

[0151] (g1)抗体的L链,其结合至与由(12)的(a1)~(a14)中的任一抗体的H链和(c1)~(c10)中的任一抗体的L链构成的抗体所结合的表位发生重复的表位、

[0152] (g2)抗体的L链,其结合至与由(12)的(b1)~(b12)中的任一抗体的H链和(c1)~(c10)中的任一抗体的L链构成的抗体所结合的表位发生重复的表位、

[0153] (g3)抗体的L链,其中,从(g1)和(g2)中的任一抗体的L链中基于Kabat编号的27位、30位、31位、32位、50位、52位、53位、54位、55位、92位、93位、94位和95位的氨基酸残基中选择的至少1个氨基酸残基被其它氨基酸所置换、

[0154] (g4)抗体的L链,其是(g1)和(g2)中的任一抗体的L链,其中,基于Kabat编号的27位的氨基酸残基为赖氨酸或精氨酸、30位的氨基酸残基为谷氨酸、31位的氨基酸残基为精氨酸、32位的氨基酸残基为谷氨酰胺、50位的氨基酸残基为精氨酸或谷氨酰胺、52位的氨基酸残基为丝氨酸、53位的氨基酸残基为精氨酸、54位的氨基酸残基为赖氨酸、55位的氨基酸残基为谷氨酸、92位的氨基酸残基为丝氨酸、93位的氨基酸残基为丝氨酸、94位的氨基酸残基为脯氨酸、或95位的氨基酸残基为脯氨酸。

[0155] (15)(1)~(14)中任一项所述的多特异性抗原结合分子,其中,多特异性抗原结合分子为多特异性抗体。

[0156] (16)以下(a)~(u)中任一项所述的双特异性抗体:

[0157] (a)双特异性抗体(Q1-G4k/J268-G4h/L45-k),其中,第一多肽为由序列编号:1所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:4所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:9所述的共有L链、

[0158] (b)双特异性抗体(Q1-G4k/J321-G4h/L45-k),其中,第一多肽为由序列编号:1所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:5所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:9所述的共有L链、

[0159] (c)双特异性抗体(Q31-z7/J326-z107/L2-k),其中,第一多肽为由序列编号:2所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:6所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:8所述的共有L链、

[0160] (d)双特异性抗体(Q64-z55/J344-z107/L45-k),其中,第一多肽为由序列编号:3所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:7所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:9所述的共有L链、

[0161] (e)双特异性抗体(Q64-z7/J326-z107/L334-k),其中,第一多肽为由序列编号:10所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:6所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

[0162] (f)双特异性抗体(Q64-z7/J344-z107/L406-k),其中,第一多肽为由序列编号:10所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:7所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:33所述的共有L链、

[0163] (g)双特异性抗体(Q85-G4k/J268-G4h/L406-k),其中,第一多肽为由序列编号:11所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:4所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:33所述的共有L链、

[0164] (h)双特异性抗体(Q85-G4k/J321-G4h/L334-k),其中,第一多肽为由序列编号:11所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:5所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

[0165] (i)双特异性抗体(Q153-G4k/J232-G4h/L406-k),其中,第一多肽为由序列编号:12所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:21所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:33所述的共有L链、

[0166] (j)双特异性抗体(Q354-z106/J259-z107/L324-k),其中,第一多肽为由序列编号:13所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:22所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:29所述的共有L链、

[0167] (k)双特异性抗体(Q360-G4k/J232-G4h/L406-k),其中,第一多肽为由序列编号:14所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:21所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:33所述的共有L链、

[0168] (l)双特异性抗体(Q360-z118/J300-z107/L334-k),其中,第一多肽为由序列编号:15所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:23所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

[0169] (m)双特异性抗体(Q405-G4k/J232-G4h/L248-k),其中,第一多肽为由序列编号:16所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:21所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:28所述的共有L链、

[0170] (n)双特异性抗体(Q458-z106/J346-z107/L408-k),其中,第一多肽为由序列编号:17所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:27所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:34所述的共有L链、

[0171] (o)双特异性抗体(Q460-z121/J327-z119/L334-k),其中,第一多肽为由序列编号:18所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:25所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

[0172] (p)双特异性抗体(Q499-z118/J327-z107/L334-k),其中,第一多肽为由序列编号:19所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:24所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

[0173] (q)双特异性抗体(Q499-z118/J327-z107/L377-k),其中,第一多肽为由序列编号:19所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:24所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:31所述的共有L链、

[0174] (r)双特异性抗体(Q499-z118/J346-z107/L248-k),其中,第一多肽为由序列编号:19所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:27所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:28所述的共有L链、

[0175] (s)双特异性抗体(Q499-z121/J327-z119/L404-k),其中,第一多肽为由序列编号:20所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:25所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:32所述的共有L链、

[0176] (t)双特异性抗体(Q499-z121/J339-z119/L377-k),其中,第一多肽为由序列编号:20所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:26所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:31所述的共有L链、

[0177] (u)双特异性抗体(Q153-G4k/J142-G4h/L180-k),其中,第一多肽为由序列编号:12所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:170所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:171所述的共有L链。

[0178] (17)核酸,其编码(1)~(15)中任一项所述的多特异性抗原结合分子或(16)所述的双特异性抗体。

[0179] (18)载体,其插入有(17)所述的核酸。

[0180] (19)细胞,其含有(17)所述的核酸或(18)所述的载体。

[0181] (20)通过培养(19)所述的细胞来制造(1)~(15)中任一项所述的多特异性抗原结合分子或(16)所述的双特异性抗体的方法。

[0182] (21)药物组合物,其含有(1)~(15)中任一项所述的多特异性抗原结合分子或(16)所述的双特异性抗体、和药学上可接受的载体。

[0183] (22)(21)所述的组合物,其是用于预防和/或治疗出血、伴有出血的疾病、或由出血引起的疾病的药物组合物。

[0184] (23)(22)所述的组合物,其中,出血、伴有出血的疾病、或由出血引起的疾病是由凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的活性的降低或缺乏而导致发病和/或进展的疾病。

[0185] (24)(23)所述的组合物,其中,由凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的活性的降低或缺乏而导致发病和/或进展的疾病是血友病A。

[0186] (25)(23)所述的组合物,其中,由凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的活性的

降低或缺乏而导致发病和/或进展的疾病是出现针对凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的抑制物的疾病。

[0187] (26)(23)所述的组合物,其中,由凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的活性的降低或缺乏而导致发病和/或进展的疾病是后天性血友病。

[0188] (27)(23)所述的组合物,其中,由凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的活性的降低而导致发病和/或进展的疾病是血管性血友病。

[0189] (28)出血、伴有出血的疾病或由出血引起的疾病的预防和/或治疗方法,其包括给予(1)~(15)中任一项所述的多特异性抗原结合分子或(16)所述的双特异性抗体、或(21)~(27)中任一项所述的组合物的步骤。

[0190] (29)用于在(28)所述的预防和/或治疗方法中使用的试剂盒,其至少含有(1)~(15)中任一项所述的多特异性抗原结合分子或(16)所述的双特异性抗体、或(21)~(27)中任一项所述的组合物。

[0191] 另外本发明还涉及以下内容。

[0192] (30)(1)~(15)中任一项所述的多特异性抗原结合分子或(16)所述的双特异性抗体、或(21)~(27)中任一项所述的组合物在制造出血、伴有出血的疾病或由出血引起的疾病的预防和/或治疗剂中的用途。

[0193] (31)(1)~(15)中任一项所述的多特异性抗原结合分子或(16)所述的双特异性抗体、或(21)~(27)中任一项所述的组合物,其用于出血、伴有出血的疾病或由出血引起的疾病的预防和/或治疗。

[0194] 另外,本发明还涉及双特异性抗体和含有该抗体作为有效成分的药物组合物,所述双特异性抗体具有代替作为增强酶反应的辅因子的F.VIII的功能的功能,更具体地,涉及以下内容。

[0195] (32)以下(a)~(u)中任一项所述的双特异性抗体,其含有识别凝血因子IX和/或活化凝血因子IX的第一抗原结合位点、和识别凝血因子X的第二抗原结合位点,并具有代替凝血因子VIII的功能的功能:

[0196] (a)双特异性抗体(Q1-G4k/J268-G4h/L45-k),其中,第一多肽为由序列编号:1所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:4所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:9所述的共有L链、

[0197] (b)双特异性抗体(Q1-G4k/J321-G4h/L45-k),其中,第一多肽为由序列编号:1所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:5所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:9所述的共有L链、

[0198] (c)双特异性抗体(Q31-z7/J326-z107/L2-k),其中,第一多肽为由序列编号:2所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:6所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:8所述的共有L链、

[0199] (d)双特异性抗体(Q64-z55/J344-z107/L45-k),其中,第一多肽为由序列编号:3所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:7所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:9所述的共有L链、

[0200] (e)双特异性抗体(Q64-z7/J326-z107/L334-k),其中,第一多肽为由序列编号:10所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:6所述的氨基酸序列构成的H链、和

第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

[0201] (f)双特异性抗体(Q64-z7/J344-z107/L406-k),其中,第一多肽为由序列编号:10所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:7所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:33所述的共有L链、

[0202] (g)双特异性抗体(Q85-G4k/J268-G4h/L406-k),其中,第一多肽为由序列编号:11所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:4所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:33所述的共有L链、

[0203] (h)双特异性抗体(Q85-G4k/J321-G4h/L334-k),其中,第一多肽为由序列编号:11所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:5所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

[0204] (i)双特异性抗体(Q153-G4k/J232-G4h/L406-k),其中,第一多肽为由序列编号:12所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:21所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:33所述的共有L链、

[0205] (j)双特异性抗体(Q354-z106/J259-z107/L324-k),其中,第一多肽为由序列编号:13所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:22所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:29所述的共有L链、

[0206] (k)双特异性抗体(Q360-G4k/J232-G4h/L406-k),其中,第一多肽为由序列编号:14所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:21所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:33所述的共有L链、

[0207] (l)双特异性抗体(Q360-z118/J300-z107/L334-k),其中,第一多肽为由序列编号:15所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:23所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

[0208] (m)双特异性抗体(Q405-G4k/J232-G4h/L248-k),其中,第一多肽为由序列编号:16所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:21所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:28所述的共有L链、

[0209] (n)双特异性抗体(Q458-z106/J346-z107/L408-k),其中,第一多肽为由序列编号:17所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:27所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:34所述的共有L链、

[0210] (o)双特异性抗体(Q460-z121/J327-z119/L334-k),其中,第一多肽为由序列编号:18所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:25所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

[0211] (p)双特异性抗体(Q499-z118/J327-z107/L334-k),其中,第一多肽为由序列编号:19所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:24所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

[0212] (q)双特异性抗体(Q499-z118/J327-z107/L377-k),其中,第一多肽为由序列编号:19所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:24所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:31所述的共有L链、

[0213] (r)双特异性抗体(Q499-z118/J346-z107/L248-k),其中,第一多肽为由序列编号:19所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:27所述的氨基酸序列构成的H



链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:28所述的共有L链、

[0214] (s)双特异性抗体(Q499-z121/J327-z119/L404-k),其中,第一多肽为由序列编号:20所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:25所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:32所述的共有L链、

[0215] (t)双特异性抗体(Q499-z121/J339-z119/L377-k),其中,第一多肽为由序列编号:20所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:26所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:31所述的共有L链、

[0216] (u)双特异性抗体(Q153-G4k/J142-G4h/L180-k),其中,第一多肽为由序列编号:12所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:170所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:171所述的共有L链。

[0217] (33)核酸,其编码(32)所述的双特异性抗体。

[0218] (34)载体,其插入有(33)所述的核酸。

[0219] (35)细胞,其含有(33)所述的核酸或(34)所述的载体。

[0220] (36)通过培养(35)所述的细胞来制造(32)所述的双特异性抗体的方法。

[0221] (37)药物组合物,其含有(32)所述的双特异性抗体、和药学上可接受的载体。

[0222] (38)(37)所述的组合物,其是用于预防和/或治疗出血、伴有出血的疾病、或由出血引起的疾病的药物组合物。

[0223] (39)(38)所述的组合物,其中,出血、伴有出血的疾病、或由出血引起的疾病是由凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的活性的降低或缺乏而导致发病和/或进展的疾病。

[0224] (40)(39)所述的组合物,其中,由凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的活性的降低或缺乏而导致发病和/或进展的疾病是血友病A。

[0225] (41)(39)所述的组合物,其中,由凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的活性的降低或缺乏而导致发病和/或进展的疾病是出现针对凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的抑制物的疾病。

[0226] (42)(39)所述的组合物,其中,由凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的活性的降低或缺乏而导致发病和/或进展的疾病是后天性血友病。

[0227] (43)(39)所述的组合物,其中,由凝血因子VIII和/或活化凝血因子VIII的活性的降低而导致发病和/或进展的疾病是血管性血友病。

[0228] (44)出血、伴有出血的疾病或由出血引起的疾病的预防和/或治疗方法,其包括给予(32)所述的双特异性抗体、或(37)~(43)中任一项所述的组合物的步骤。

[0229] (45)用于在(44)所述的预防和/或治疗方法中使用的试剂盒,其含有(32)所述的双特异性抗体、或(37)~(43)中任一项所述的组合物。

[0230] (46)(32)所述的双特异性抗体、或(37)~(43)中任一项所述的组合物在制造出血、伴有出血的疾病或由出血引起的疾病的预防/或治疗剂中的用途。

[0231] (47)(32)所述的双特异性抗体、或(37)~(43)中任一项所述的组合物,其用于出血、伴有出血的疾病或由出血引起的疾病的预防和/或治疗。

[0232] 发明效果

[0233] 通过本发明,提供代替F.VIII的功能的活性高的多特异性抗原结合分子,其为识别酶和该酶的底物这两者的抗体。另外,还提供代替F.VIII的功能的活性高、并且F.Xase抑

制作用低的多特异性抗原结合分子,其为识别酶和该酶的底物这两者的抗体。通常,认为人源化抗体在血中的稳定性高,免疫原性低,因而认为本发明的多特异性抗体作为药品极其具有希望。

### 附图说明

[0234] [图1] 说明F.Xase抑制作用的图。(a) F.VIIIa与F.IXa形成复合体(F.Xase),将F.X活化。(b) 双特异性抗体与F.IXa和F.X结合,将F.X活化。(c) F.VIIIa和双特异性抗体这两者均活化F.X而不会竞争。(d) 通过双特异性抗体与F.IXa和/或F.X结合,抑制F.Xase与F.X形成复合体。(e) 通过双特异性抗体与F.IXa和/或F.X结合,抑制F.Xase的活性。

[0235] [图2] 对筛选进行说明的图。分别制作约200种针对人F.IXa和人F.X的抗体基因,导入动物细胞表达载体中。作为抗F.IXa抗体与抗F.X抗体的组合,瞬时表达了4万以上的双特异性抗体。对F.Xa产生促进活性和F.Xase抑制作用进行评价,筛选F.Xa产生促进活性高、F.Xase抑制作用低的双特异性抗体。进而根据需要实施氨基酸置换,由此制作样本抗体(prototype antibody)。

[0236] [图3] 示出hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ、Q1-G4k/J268-G4h/L45-k、Q1-G4k/J321-G4h/L45-k、Q31-z7/J326-z107/L2-k、Q64-z55/J344-z107/L45-k的F.Xa产生促进活性的图。抗体溶液的浓度是300, 30, 3 $\mu$ g/mL (Human Factor IXa, Novact(注册商标) M, Human Factor X与抗体溶液混合后的浓度为100, 10, 1 $\mu$ g/mL)、酶反应时间为10分钟、显色时间为50分钟。结果,这些抗体与WO 2006/109592中记载的hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ相比,显示出更高的F.Xa产生促进活性。

[0237] [图4] 示出hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ、样本抗体、和导入了氨基酸置换的修饰抗体的F.Xa产生促进活性的图。抗体溶液的浓度是300, 30, 3 $\mu$ g/mL (Human Factor IXa, Novact(注册商标) M, Human Factor X与抗体溶液混合后的浓度为100, 10, 1 $\mu$ g/mL)、酶反应时间为2分钟、显色时间为20分钟。结果,这些修饰抗体显示出比样本抗体更高的F.Xa产生促进活性。

[0238] [图5] 示出hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ、样本抗体、和导入了氨基酸置换的修饰抗体的F.Xase抑制作用的图。该图示出hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ、Q1-G4k/J268-G4h/L45-k、Q31-z7/J326-z107/L2-k、Q1-G4k/J321-G4h/L45-k、Q64-z55/J344-z107/L45-k、Q85-G4k/J268-G4h/L406-k、Q85-G4k/J321-G4h/L334-k、Q64-z7/J344-z107/L406-k、Q64-z7/J326-z107/L334-k、Q153-G4k/J142-G4h/L180-k、Q405-G4k/J232-G4h/L248-k、Q360-G4k/J232-G4h/L406-k、Q153-G4k/J232-G4h/L406-k、Q458-z106/J346-z107/L408-k、Q360-z118/J300-z107/L334-k、Q499-z118/J327-z107/L377-k、Q499-z121/J327-z119/L404-k、Q499-z121/J339-z119/L377-k、Q499-z118/J346-z107/L248-k、Q354-z106/J259-z107/L324-k、Q460-z121/J327-z119/L334-k、和Q499-z118/J327-z107/L334-k在F.VIIIa存在下基于F.IXa的对F.X活化的影响。抗体的F.Xase抑制作用通过从添加有抗体的反应液的吸光度减去未添加抗体的反应液的吸光度而得的值来表示。抗体溶液的浓度为300, 30 $\mu$ g/mL (Human Factor IXa, F.VIIIa, Human Factor X与抗体溶液混合后的浓度为100, 10 $\mu$ g/mL)、酶反应时间为6分钟、显色时间为14分钟。横轴的F.Xase抑制作用的值越为正,则F.Xase抑制作用越弱。结果,WO 2006/109592中记载的hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ显示出强

的F.Xase抑制作用。本发明的全部抗体与hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ相比,显示出弱的F.Xase抑制作用、或者未显示出抑制作用。

[0239] [图6A] 示出样本抗体和导入了氨基酸置换的修饰抗体的氨基酸序列的图。Ref列中未记载有序列名时,则记载Name列的可变区序列。Kabat编号中对应编号处没有氨基酸的位置则表示为“- (连字号)”。对Name列与Ref列的可变区进行比较,相同的氨基酸的位置表示为“.(圆点)”、不同的位置则表示出Name列的可变区的氨基酸。将明确了对于F.Xa产生促进活性提高重要的氨基酸用框围住来表示。

[0240] [图6B] 图6A的续图。

[0241] [图6C] 图6B的续图。

[0242] [图6D] 图6C的续图。

### 具体实施方式

[0243] 本说明书中记载的多特异性抗原结合分子含有可特异性地与至少2种不同抗原结合的第一抗原结合位点与第二抗原结合位点。第一抗原结合位点与第二抗原结合位点只要分别对F.IX和/或F.IXa与F.X具有结合活性则没有特别限定,例如,可举出与抗体、Scaffold分子(抗体样分子)、肽等抗原结合所需的位点、或含有该位点的片段。Scaffold分子是指通过与目标分子结合而发挥功能的一类分子,只要是可以与至少1种目标抗原结合的立体结构稳定的多肽,则可以使用任意的多肽。作为这种多肽的例子,可举出例如:抗体可变区、纤连蛋白(WO2002/032925)、Protein A结构域(WO1995/001937)、LDL受体A结构域(WO2004/044011, WO2005/040229)、锚蛋白(WO2002/020565)等,以及Nygren等(Current Opinion in Structural Biology, 7:463-469(1997)、Journal of Immunol Methods, 290:3-28(2004))、Binz等(Nature Biotech 23:1257-1266(2005))、Hosse等(Protein Science 15:14-27(2006))中记载的分子。另外,如Curr Opin Mol Ther. 2010 Aug;12(4):487-95.或Drugs. 2008;68(7):901-12.中所记载,还可以使用可以与目标抗原结合的肽分子。

[0244] 本发明中,作为多特异性抗原结合分子,只要是可以与至少2种不同抗原结合的分子则没有特别限定,可举出例如,抗体、Scaffold分子和它们的片段等含有上述抗原结合位点的多肽、包含核酸分子和肽的适配体等,可以是单一分子,也可以是它们的多聚物。作为优选的多特异性抗原结合分子,可举出能够特异性地与至少2种不同抗原结合的多特异性抗体。本发明的具有代替F.VIII的功能的活性的抗体中,作为特别优选的抗体,可举出能够特异性地与2种不同抗原结合的双特异性抗体(bispecific antibody; BsAb)(有时也称为二特异性抗体)。

[0245] 本发明中,“共有L链”是指能够与不同的2种以上的H链连接,对各抗原显示出结合能力的L链。这里,“不同的H链”优选指的是针对不同抗原的抗体的H链,但并不限于此,也意指氨基酸序列相互不同的H链。共有L链可以按照例如WO2006/109592中记载的方法来获得。

[0246] 本发明中的多特异性抗原结合分子(优选双特异性抗体)是对2种以上的不同抗原具有特异性的抗体或包含抗体片段的分子。本发明的抗体没有特别限制,优选为单克隆的。作为本发明中使用的单克隆抗体,不仅包括来源于人、小鼠、大鼠、仓鼠、兔、羊、骆驼、猴等

动物的单克隆抗体,也包括嵌合抗体、人源化抗体、双特异性抗体等进行了人工修饰的基因重组型抗体。

[0247] 另外,形成本发明的多特异性抗原结合分子的抗体的L链可以不同,但优选具有共有的L链。

[0248] 本发明中的多特异性抗原结合分子优选为使用基因重组技术而产生的重组型抗体。(例如,参照Borrebaeck CAK 和 Larrick JW, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Published in the United Kingdom by MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990)。重组型抗体可以通过如下获得:从杂交瘤、或产生抗体的致敏淋巴细胞等抗体产生细胞克隆编码其的DNA,整合于适当的载体中,将其导入宿主(宿主细胞)来产生抗体。

[0249] 进而,本发明中的抗体不仅包括完整的抗体,也包括抗体片段、低分子化抗体、以及抗体修饰物。

[0250] 例如,作为抗体片段或低分子化抗体,包括双抗体(diabody;Db)、线性抗体、单链抗体(以下,也记作scFv)分子等。这里,“Fv”片段是最小的抗体片段,包括完整的抗原识别位点与结合位点。

[0251] “Fv”片段是1个H链可变区(VH)和L链可变区(VL)通过非共价键而牢固连结的二聚物(VH-VL二聚物)。各可变区的3个互补决定区(complementarity determining region; CDR)相互作用,在VH-VL二聚物的表面形成抗原结合位点。6个CDR对抗体赋予抗原结合位点。然而,即使是1个可变区(或仅含有对抗原特异性的3个CDR的Fv的一半),虽然亲和性比全部结合位点低,但也具有识别、结合抗原的能力。

[0252] 另外,Fab片段(也称为F(ab))进一步包含L链的恒定区和H链的恒定区(CH1)。Fab'片段在下述方面与Fab片段不同,即,其附加性地具有来源于含有来自抗体铰链区的1个或1个以上半胱氨酸的H链CH1区的羧基末端的数个残基。Fab'-SH表示恒定区的1个或1个以上半胱氨酸残基具有游离的硫醇基的Fab'。F(ab')片段是通过F(ab')<sub>2</sub>胃蛋白酶消化物的铰链部的半胱氨酸的二硫键的断裂来制造的。化学性结合的其它抗体片段也是本领域技术人员已知的。

[0253] 双抗体是指通过基因融合构建的二价(bivalent)的低分子化抗体(Holliger P et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90: 6444-6448 (1993)、EP404,097号、W093/11161号等)。双抗体是由2条多肽链构成的二聚物,对于各多肽链,L链可变区(VL)和H链可变区(VH)通过短至无法在同一链中相互结合程度的、例如优选2~12个残基、进一步优选3~10个残基、特别优选5个残基左右的接头而结合。编码于同一多肽链上的VL与VH之间的接头短,因而无法形成单链可变区片段,而形成二聚体,因而双抗体变得具有2个抗原结合位点。

[0254] 单链抗体或scFv抗体片段中包含抗体的VH和VL区,这些区域存在于单一的多肽链中。通常,Fv多肽进一步在VH和VL区之间含有多肽接头,由此scFv可以形成抗原结合所必需的结构(对于scFv的综述,参照Pluckthun“*The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*”Vol.113(Rosenburg and Moore ed (Springer Verlag, New York) pp.269-315, 1994))。本发明中的接头只要不抑制与其两端连结的抗体可变区的表达,则没有特别限定。

[0255] IgG型双特异性抗体可以由杂交瘤(quadroma)分泌出,所述杂交瘤通过对产生IgG抗体的二种杂交瘤进行融合而得(Milstein C et al. Nature 1983, 305:

537-540)。另外还可以将构成目标的二种IgG的L链和H链的基因、总计4种基因导入细胞,从而通过共表达而分泌出。

[0256] 此时,通过对H链的CH3区实施适当的氨基酸置换,也可以优先地分泌对于H链而言异源的组合的IgG(Ridgway JB et al. *Protein Engineering* 1996, 9: 617-621、Merchant AM et al. *Nature Biotechnology* 1998, 16: 677-681、W02006/106905、Davis JH et al. *Protein Eng Des Sel.* 2010, 4: 195-202.)。

[0257] 另外,关于L链,由于与H链可变区相比L链可变区的多样性低,因而期待可获得能够对两H链均赋予结合能力的共有L链,本发明的抗体的特征在于具有共有L链。通过将该共有L链与两H链基因导入细胞来表达IgG,从而可进行高效的双特异性IgG的表达。

[0258] 另外,通过化学性地将Fab'交联,也可以制作双特异性抗体。例如,将由一抗体制备的Fab'以o-PDM(ortho-phenylenedi-maleimide,邻苯二马来酰亚胺)进行马来酰亚胺化,使其与由另一抗体制备的Fab'反应,从而可将来源于不同抗体的Fab'彼此交联而制作双特异性 F(ab')<sub>2</sub>(Keler T et al. *Cancer Research* 1997, 57: 4008-4014)。另外,还已知将Fab'-硫代硝基苯甲酸(TNB)衍生物与Fab'-硫醇(SH)等抗体片段化学性地结合的方法(Brennan M et al. *Science* 1985, 229: 81-83)。

[0259] 代替化学交联,还可以使用来源于Fos, Jun等的亮氨酸拉链。Fos, Jun虽然也形成同源二聚物,但利用的是其优先形成异源二聚物。表达制备附加有Fos亮氨酸拉链的Fab'和附加有Jun的亮氨酸拉链的另一Fab'。将在温和条件下还原的单体Fab'-Fos, Fab'-Jun混合、反应,由此可形成双特异性 F(ab')<sub>2</sub>(Kostelny SA et al. *J of Immunology*, 1992, 148: 1547-53)。该方法并不限于Fab',对于scFv, Fv等也可以应用。

[0260] 另外,除了IgG-scFv(*Protein Eng Des Sel.* 2010 Apr;23(4):221-8)或BiTE等sc(Fv)<sub>2</sub>(*Drug Discov Today.* 2005 Sep 15;10(18):1237-44.)、DVD-Ig(*Nat Biotechnol.* 2007 Nov;25(11):1290-7. Epub 2007 Oct 14.)、MAbs. 2009 Jul;1(4):339-47. Epub 2009 Jul 10.)等之外(IDrugs 2010, 13:698-700),还已知二合一抗体(*Science.* 2009 Mar 20;323(5921):1610-4.)、*Immunotherapy.* 2009 Sep;1(5):749-51.)、Tri-Fab或串联scFv、双抗体等双特异性抗体(MAbs. 2009 November ; 1(6): 539-547.)。进而,即使利用scFv-Fc、scaffold-Fc等分子形式来优先地分泌异源的组合的Fc(Ridgway JB et al. *Protein Engineering* 1996, 9: 617-621、Merchant AM et al. *Nature Biotechnology* 1998, 16: 677-681、W02006/106905、Davis JH et al. *Protein Eng Des Sel.* 2010, 4: 195-202.)也可以有效地制作双特异性抗体。

[0261] 对于双抗体来说,也可以制作双特异性抗体。双特异性双抗体是二个交换(cross-over)scFv片段的异源二聚物。即,可以将来源于二种抗体A,B的VH与VL用5残基左右的较短接头连结,使用由此制得的VH(A)-VL(B), VH(B)-VL(A)来构成异源二聚物(Holliger P et al. *Proc of the National Academy of Sciences of the USA* 1993, 90: 6444-6448)。

[0262] 此时,通过将二种scFv用15残基左右的柔软的较长接头连结(单链双抗体: Kipriyanov SM et al. *J of Molecular Biology.* 1999, 293: 41-56)、并进行适当的氨基酸置换(knobs-into-holes: Zhu Z et al. *Protein Science.* 1997, 6: 781-788、VH/VL interface engineering: Igawa T et al. *Protein Eng Des Sel.* 2010, 8:667-

77.)，也可以促进目标的构成。

[0263] 可通过将二种scFv用15残基左右的柔软的较长接头连结而制作的sc(Fv)<sub>2</sub>也可以成为双特异性抗体(Mallender WD et al. J of Biological Chemistry, 1994, 269: 199-206)。

[0264] 作为抗体修饰物，可举出例如结合了聚乙二醇(PEG)等各种分子的抗体。本发明的抗体中还包含这些抗体修饰物。本发明的抗体修饰物中，所结合的物质没有限定。为了获得这类抗体修饰物，可以通过对所得抗体实施化学性修饰来得到。这些方法是本领域中已经确立的。

[0265] 本发明的抗体包含人抗体、小鼠抗体、大鼠抗体等，其来源没有限定。另外，也可以是嵌合抗体或人源化抗体等基因修饰抗体。

[0266] 人抗体的获得方法是已知的，例如，可以将具有人抗体基因的所有组成成分的转基因动物用目标抗原进行免疫，由此获得目标人抗体(参照国际专利申请公开号WO 93/12227, WO 92/03918, WO 94/02602, WO 94/25585, WO 96/34096, WO 96/33735)。

[0267] 基因修饰抗体可以使用已知的方法来制造。具体地，例如嵌合抗体为包含免疫动物的抗体的H链和L链的可变区、以及人抗体的H链和L链的恒定区的抗体。通过使编码来源于免疫动物的抗体的可变区的DNA与编码人抗体的恒定区的DNA连结，将其插入表达载体，并导入宿主来产生，可以得到嵌合抗体。

[0268] 人源化抗体是也被称为重构(reshaped, 再造)人抗体的修饰抗体。人源化抗体通过将来源于免疫动物的抗体的CDR移植到人抗体的互补决定区来构建。其通常的基因重组方法也是已知的(参照欧州专利申请公开号EP 239400、国际专利申请公开号WO 96/02576、Sato K et al, Cancer Research 1993, 53: 851-856、国际专利申请公开号WO 99/51743 参照)。

[0269] 本发明的多特异性抗原结合分子是识别F.IX和/或 F.IXa、以及F.X,并具有代替辅因子F.VIII的功能的多特异性抗原结合分子，其特征在于，与迄今为止作为具有代替F.VIII的功能的双特异性抗体公知的hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ(记载于WO2006/109592)相比，具有高的F.Xa产生促进活性。另外，本发明的抗体通常具有下述结构，该结构含有抗F.IXa抗体中的可变区、与抗F.X抗体中的可变区。

[0270] 即，本发明提供多特异性抗原结合分子，其含有识别F.IX和/或F.IXa的第一抗原结合位点、和识别F.X的第二抗原结合位点，具有代替F.VIII的功能，其中，该代替F.VIII的功能是来源于与具有H链和共有L链的双特异性抗体(hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ)相比更高的F.Xa产生促进活性的功能，所述H链包含序列编号：165和166，所述共有L链包含序列编号：167。

[0271] 本发明中的多特异性抗原结合分子包含：含有识别F.IX和/或F.IXa的抗原结合位点的第一多肽和第三多肽、以及含有识别F.X的抗原结合位点的第二多肽和第四多肽。第一多肽与第三多肽、以及第二多肽与第四多肽中含有抗体的H链的抗原结合位点、与抗体的L链的抗原结合位点。

[0272] 例如，本发明中的多特异性抗原结合分子中，第一多肽与第三多肽各自含有针对F.IX或F.IXa的抗体的H链或L链的抗原结合位点，第二多肽与第四多肽各自含有针对F.X的抗体的H链或L链的抗原结合位点。

[0273] 此时,第一多肽与第三多肽、以及第二多肽与第四多肽中所含的抗体的L链的抗原结合位点可以是共有的L链。

[0274] 含有本发明中的抗体的L链的抗原结合位点的多肽优选包含与F.IX、F.IXa和/或F.X结合的抗体的L链的全部或部分序列。

[0275] 作为本发明的抗体的第一多肽的抗原结合位点的优选方式,具体可举出包含后述实施例所述的下述氨基酸序列的抗原结合位点、或功能上与它们等同的抗原结合位点:

[0276] Q1的H链的CDR1、2、3的各序列(序列编号:75、76、77)、

[0277] Q31的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:78、79、80)、

[0278] Q64的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:81、82、83)、

[0279] Q85的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:84、85、86)、

[0280] Q153的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:87、88、89)、

[0281] Q354的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:90、91、92)、

[0282] Q360的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:93、94、95)、

[0283] Q405的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:96、97、98)、

[0284] Q458的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:99、100、101)、

[0285] Q460的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:102、103、104)、

[0286] Q499的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:105、106、107)。

[0287] 另外,作为第二多肽的抗原结合位点的优选方式,具体可举出包含后述实施例所述的下述氨基酸序列的抗原结合位点、或功能上与它们等同的抗原结合位点:

[0288] J232的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:108、109、110)、

[0289] J259的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:111、112、113)、

[0290] J268的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:114、115、116)、

[0291] J300的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:117、118、119)、

[0292] J321的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:120、121、122)、

[0293] J326的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:123、124、125)、

[0294] J327的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:126、127、128)、

[0295] J339的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:129、130、131)、

[0296] J344的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:132、133、134)、

[0297] J346的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:135、136、137)、

[0298] J142的H链CDR1、2、3的各序列(序列编号:174、175、176)。

[0299] 即,本发明提供多特异性抗原结合分子,其中,第一多肽的抗原结合位点包含:含有由选自下述(a1)~(a11)中的任一氨基酸序列构成的H链CDR的抗原结合位点或功能上与之等同的抗原结合位点;第二多肽的抗原结合位点包含:含有由选自下述(b1)~(b11)中的任一氨基酸序列构成的H链CDR的抗原结合位点或功能上与之等同的抗原结合位点:

[0300] (a1)具有序列编号:75、76、77(Q1的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0301] (a2)具有序列编号:78、79、80(Q31的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0302] (a3)具有序列编号:81、82、83(Q64的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的

抗原结合位点、

[0303] (a4)具有序列编号:84、85、86(Q85的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0304] (a5)具有序列编号:87、88、89(Q153的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0305] (a6)具有序列编号:90、91、92(Q354的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0306] (a7)具有序列编号:93、94、95(Q360的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0307] (a8)具有序列编号:96、97、98(Q405的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0308] (a9)具有序列编号:99、100、101(Q458的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0309] (a10)具有序列编号:102、103、104(Q460的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0310] (a11)具有序列编号:105、106、107(Q499的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0311] (b1)具有序列编号:108、109、110(J232的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0312] (b2)具有序列编号:111、112、113(J259的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0313] (b3)具有序列编号:114、115、116(J268的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0314] (b4)具有序列编号:117、118、119(J300的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0315] (b5)具有序列编号:120、121、122(J321的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0316] (b6)具有序列编号:123、124、125(J326的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0317] (b7)具有序列编号:126、127、128(J327的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0318] (b8)具有序列编号:129、130、131(J339的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0319] (b9)具有序列编号:132、133、134(J344的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0320] (b10)具有序列编号:135、136、137(J346的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0321] (b11)具有序列编号:174、175、176(J142的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点。



[0322] 另外,作为第三与第四多肽的抗原结合位点的优选方式,具体可举出包含后述实施例所述的下述氨基酸序列的抗原结合位点、或功能上与它们等同的抗原结合位点:

[0323] L2的L链CDR1、2、3的各序列(序列编号:138、139、140)、

[0324] L45的L链CDR1、2、3的各序列(序列编号:141、142、143)、

[0325] L248的L链CDR1、2、3的各序列(序列编号:144、145、146)、

[0326] L324的L链CDR1、2、3的各序列(序列编号:147、148、149)、

[0327] L334的L链CDR1、2、3的各序列(序列编号:150、151、152)、

[0328] L377的L链CDR1、2、3的各序列(序列编号:153、154、155)、

[0329] L404的L链CDR1、2、3的各序列(序列编号:156、157、158)、

[0330] L406的L链CDR1、2、3的各序列(序列编号:159、160、161)、

[0331] L408的L链CDR1、2、3的各序列(序列编号:162、163、164)、

[0332] L180的L链CDR1、2、3的各序列(序列编号:177、178、179)。

[0333] 即,本发明提供多特异性抗原结合分子,其中,第三多肽与第四多肽中所含的抗原结合位点包含:含有由选自下述(c1)~(c10)中的任一氨基酸序列构成的L链CDR的抗原结合位点或功能上与之等同的抗原结合位点:

[0334] (c1)具有序列编号:138、139、140(L2的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0335] (c2)具有序列编号:141、142、143(L45的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0336] (c3)具有序列编号:144、145、146(L248的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0337] (c4)具有序列编号:147、148、149(L324的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0338] (c5)具有序列编号:150、151、152(L334的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0339] (c6)具有序列编号:153、154、155(L377的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0340] (c7)具有序列编号:156、157、158(L404的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0341] (c8)具有序列编号:159、160、161(L406的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0342] (c9)具有序列编号:137、138、139(L408的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0343] (c10)具有序列编号:177、178、179(L180的L链CDR)所述的L链CDR1、2、3的氨基酸序列的抗原结合位点。

[0344] 本发明所述的Q1、Q31、Q64、Q85、Q153、Q354、Q360、Q405、Q458、Q460、Q499的H链可变区的氨基酸序列各自由以下序列编号所示

[0345] Q1:序列编号:35

[0346] Q31:序列编号:36

- [0347] Q64:序列编号:37
- [0348] Q85:序列编号:38
- [0349] Q153:序列编号:39
- [0350] Q354:序列编号:40
- [0351] Q360:序列编号:41
- [0352] Q405:序列编号:42
- [0353] Q458:序列编号:43
- [0354] Q460:序列编号:44
- [0355] Q499:序列编号:45。
- [0356] 本发明所述的J232、J259、J268、J300、J321、J326、J327、J339、J344、J346、J142的H链可变区的氨基酸序列各自由以下序列编号所示
- [0357] J232:序列编号:46
- [0358] J259:序列编号:47
- [0359] J268:序列编号:48
- [0360] J300:序列编号:49
- [0361] J321:序列编号:50
- [0362] J326:序列编号:51
- [0363] J327:序列编号:52
- [0364] J339:序列编号:53
- [0365] J344:序列编号:54
- [0366] J346:序列编号:55
- [0367] J142:序列编号:172。
- [0368] 即,本发明提供多特异性抗原结合分子,其中,第一多肽的抗原结合位点包含:含有由选自下述(a1)~(a11)中的任一氨基酸序列构成的H链可变区的抗原结合位点或功能上与之等同的抗原结合位点;第二多肽的抗原结合位点包含:含有由选自下述(b1)~(b11)中的任一氨基酸序列构成的H链可变区的抗原结合位点或功能上与之等同的抗原结合位点:
- [0369] (a1)具有序列编号:35(Q1的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、
- [0370] (a2)具有序列编号:36(Q31的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、
- [0371] (a3)具有序列编号:37(Q1的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、
- [0372] (a4)具有序列编号:38(Q85的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、
- [0373] (a5)具有序列编号:39(Q153的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、
- [0374] (a6)具有序列编号:40(Q354的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0375] (a7)具有序列编号:41(Q360的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0376] (a8)具有序列编号:42(Q405的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0377] (a9)具有序列编号:43(Q458的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0378] (a10)具有序列编号:44(Q460的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0379] (a11)具有序列编号:45(Q499的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0380] (b1)具有序列编号:46(J232的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0381] (b2)具有序列编号:47(J259的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0382] (b3)具有序列编号:48(J268的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0383] (b4)具有序列编号:49(J300的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0384] (b5)具有序列编号:50(J321的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0385] (b6)具有序列编号:51(J326的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0386] (b7)具有序列编号:52(J327的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0387] (b8)具有序列编号:53(J339的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0388] (b9)具有序列编号:54(J344的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0389] (b10)具有序列编号:55(J346的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0390] (b11)具有序列编号:172(J142的H链可变区)所述的H链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点。

[0391] 另外,本发明所述的L2、L45、L248、L324、L334、L377、L404、L406、L408、L180的L链可变区的氨基酸序列各自由以下序列编号所示

[0392] L2 :序列编号:56

[0393] L45 :序列编号:57

[0394] L248:序列编号:58

[0395] L324:序列编号:59

[0396] L334:序列编号:60

[0397] L377:序列编号:61

[0398] L404:序列编号:62

[0399] L406:序列编号:63

[0400] L408:序列编号:64

[0401] L180:序列编号:173。

[0402] 即,本发明提供多特异性抗原结合分子,其中,第三多肽与第四多肽中所含的抗原结合位点包含:含有由选自下述(c1)~(c10)中的任一氨基酸序列构成的L链可变区的抗原结合位点或功能上与之等同的抗原结合位点:

[0403] (c1)具有序列编号:56(L2的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0404] (c2)具有序列编号:57(L45的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0405] (c3)具有序列编号:58(L248的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0406] (c4)具有序列编号:59(L324的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0407] (c5)具有序列编号:60(L334的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0408] (c6)具有序列编号:61(L377的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0409] (c7)具有序列编号:62(L404的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0410] (c8)具有序列编号:63(L406的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0411] (c9)具有序列编号:64(L408的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点、

[0412] (c10)具有序列编号:173(L180的L链可变区)所述的L链可变区的氨基酸序列的抗原结合位点。

[0413] 应予说明,各序列的CDR1~3和FR1~4的氨基酸序列如图3A~D所记载。

[0414] 使用本发明中公开的可变区制作全长抗体时,恒定区没有特别限定,可以使用本领域技术人员公知的恒定区,例如,可以使用Sequences of proteins of immunological interest, (1991), U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service National Institutes of Health、或An efficient route to human bispecific IgG, (1998). Nature Biotechnology vol. 16, 677-681、等中记载的恒定区。作为本发明的抗体恒定区的优选实例,可举出IgG抗体的恒定区。使用IgG抗体的恒定区时,其种类没有限定,可以使用IgG1、IgG2、IgG3、IgG4等亚类的IgG恒定区。另外,相对于这些亚类的IgG的恒定区,也可以在恒定区部分导入氨基酸突变。导入的氨基酸突变可举出例如:使对Fc $\gamma$ 受体的结合增大或降低的突变(Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Mar 14; 103(11):4005-10.、MAbs. 2009 Nov;1(6):572-9.)、使对FcRn的结合增大或降低的突变(J

Biol Chem. 2001 Mar 2;276(9):6591-604、Int Immunol. 2006 Dec;18(12):1759-69.、J Biol Chem. 2006 Aug 18;281(33):23514-24.)等,但并非限于于此。为了制作双特异性抗体,需要使2种H链异源结合。为了通过CH3结构域将2种H链异源结合,可使用knobs-into-hole技术(J Immunol Methods. 2001 Feb 1;248(1-2):7-15、J Biol Chem. 2010 Jul 2;285(27):20850-9.)、静电排斥技术(WO2006/106905)、SEEDbody技术(Protein Eng Des Sel. 2010 Apr;23(4):195-202.)等。进而,本发明的抗体中,糖链可以被修饰或者糖链可以缺失。作为糖链被修饰的抗体的实例,可举出例如:糖基化修饰的抗体(WO99/54342等)、糖链上添加的岩藻糖缺失的抗体(WO00/61739、WO02/31140、WO2006/067847、WO2006/067913等)、具有平分型G1cNAc的糖链的抗体(WO02/79255等)等。作为制作糖链缺失的IgG抗体的方法,已知有:在EU编号第297位的天冬酰胺导入突变的方法(J Clin Pharmacol. 2010 May;50(5):494-506.)、用大肠杆菌产生IgG的方法(J Immunol Methods. 2002 May 1;263(1-2):133-47.、J Biol Chem. 2010 Jul 2;285(27):20850-9.)等。另外,伴随IgG的C末端的赖氨酸缺失的不均一性和伴随IgG2的铰链区的二硫键错配的不均一性通过导入氨基酸的缺失·置换也可以降低(WO2009/041613)。

[0415] 例如,本发明提供多特异性抗原结合分子,其中,第一和第二多肽含有抗体的H链恒定区,第三和第四多肽含有抗体的L链恒定区。

[0416] 另外,本发明提供多特异性抗原结合分子,其中,第一多肽含有由选自下述(d1)~(d6)的组中的任一氨基酸序列或选自下述(d7)~(d9)的组中的任一氨基酸序列构成的抗体的H链恒定区,第二多肽含有由选自与上述第一多肽不同的组中的任一氨基酸序列构成的抗体的H链恒定区:

[0417] (d1)序列编号:65(G4k)所述的H链恒定区、

[0418] (d2)序列编号:66(z7)所述的H链恒定区、

[0419] (d3)序列编号:67(z55)所述的H链恒定区、

[0420] (d4)序列编号:68(z106)所述的H链恒定区、

[0421] (d5)序列编号:69(z118)所述的H链恒定区、

[0422] (d6)序列编号:70(z121)所述的H链恒定区、

[0423] (d7)序列编号:71(G4h)所述的H链恒定区、

[0424] (d8)序列编号:72(z107)所述的H链恒定区、

[0425] (d9)序列编号:73(z119)所述的H链恒定区。

[0426] 进而,本发明还提供多特异性抗原结合分子,其中,第三与第四多肽含有由下述(e)的氨基酸序列构成的抗体的L链恒定区:

[0427] (e) 序列编号:74(k)所述的L链恒定区。

[0428] 本发明中,“代替F.VIII的功能”意指识别F.IX和/或F.IXa、以及F.X,促进F.X的活化(促进F.Xa产生)。

[0429] 本发明中的“F.Xa产生促进活性”可以通过以例如包含F.XIa(F.IX活化酶)、F.IX、F.X、F合成底物S-2222(F.Xa的合成底物)、磷脂的测定系统对本发明的多特异性抗原结合分子进行评价来确认。本测定系统显示出血友病A症例中的疾病重症度和临床症状的相关性(Rosen S, Andersson M, Blombäck M et al. Clinical applications of a chromogenic substrate method for determination of FVIII activity. Thromb

Haemost 1985; 54: 811-23)。即、在本测定系统中,期待显示更高F.Xa产生促进活性的被检物质对血友病A中的出血症状显示出更优异的止血效果。根据其结果,作为具有代替F.VIII的功能的活性的多特异性抗原结合分子,只要是具有比hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ高的活性的分子,则可获得优异的血液凝固促进活性,作为用于预防和/或治疗出血、伴有出血的疾病、或由出血引起的疾病的药物成分,可获得优异的效果。为了获得作为该药物成分的优异效果,例如,在(实施例2)中记载的条件下测定时的F.Xa产生促进活性优选为hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ以上,特别地,更优选为与Q153-G4k/J142-G4h/L180-k等同或在其以上。应予说明,本文所说的F.Xa产生促进活性是指由抗体溶液的20分钟的吸光度变化值中减去溶剂20分钟的吸光度变化值而得的值。

[0430] 本发明的优选方式是识别F.IX和/或F.IXa、以及F.X,并具有代替F.VIII的功能的多特异性抗体。

[0431] 本发明的上述多特异性抗体优选为含有抗F.IX/F.IXa抗体的H链CDR或功能上与之等同的CDR、与抗F.X抗体的H链CDR或功能上与之等同的CDR的抗体。

[0432] 另外,本发明的抗体优选为含有下述抗原结合位点的抗体:抗F.IX/IXa抗体中的包含

[0433] 序列编号:75、76、77(Q1的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0434] 或序列编号:78、79、80(Q31的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0435] 或序列编号:81、82、83(Q64的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0436] 或序列编号:84、85、86(Q85的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0437] 或序列编号:87、88、89(Q153的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0438] 或序列编号:90、91、92(Q354的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0439] 或序列编号:93、94、95(Q360的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0440] 或序列编号:96、97、98(Q405的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0441] 或序列编号:99、100、101(Q458的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0442] 或序列编号:102、103、104(Q460的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0443] 或序列编号:105、106、107(Q499的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列

[0444] 的抗原结合位点或功能上与之等同的抗原结合位点、以及抗F.X抗体中的包含

[0445] 序列编号:108、109、110(J232的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0446] 或序列编号:111、112、113(J259的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0447] 或序列编号:114、115、116(J268的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0448] 或序列编号:117、118、119(J300的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0449] 或序列编号:120、121、122(J321的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0450] 或序列编号:123、124、125(J326的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0451] 或序列编号:126、127、128(J327的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0452] 或序列编号:129、130、131(J339的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0453] 或序列编号:132、133、134(J344的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0454] 或序列编号:135、136、137(J346的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列、

[0455] 或序列编号:174、175、176(J142的H链CDR)所述的H链CDR1、2、3的氨基酸序列

[0456] 的抗原结合位点或功能上与之等同的抗原结合位点。

[0457] 应予说明,本发明中,抗原结合位点在功能上等同意指含有该抗原结合位点的多特异性抗原结合分子所具有的代替F.VIII的功能的活性是等同的。

[0458] 本发明中,“等同”不一定需要相同程度的活性,活性也可以增强,另外,只要根据上述测定系统具有比hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ高的活性或者优选具有在(实施例2)中记载的条件下测定时的F.Xa产生促进活性与Q153-G4k/J142-G4h/L180-k等同或为其以上的活性,则活性也可以减少。

[0459] 上述抗体只要根据上述段落编号[0117]的测定系统具有比hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ高的活性、优选具有在(实施例2)中记载的条件下测定时的F.Xa产生促进活性与Q153-G4k/J142-G4h/L180-k等同或在其以上的活性,则可以对可变区(CDR序列和/或FR序列)的氨基酸序列进行1个或多个氨基酸的置换、缺失、添加和/或插入。作为在氨基酸序列中置换、缺失、添加和/或插入1个或多个氨基酸的本领域技术人员熟知的方法,已知有对蛋白质导入突变的方法。例如,只要是本领域技术人员,即可利用位点特异性突变诱发方法(Hashimoto-Gotoh, T, Mizuno, T, Ogasahara, Y, and Nakagawa, M. (1995) An oligodeoxyribonucleotide-directed dual amber method for site-directed mutagenesis. *Gene* 152, 271-275, Zoller, MJ, and Smith, M. (1983) Oligonucleotide-directed mutagenesis of DNA fragments cloned into M13 vectors. *Methods Enzymol.* 100, 468-500, Kramer, W, Drutsa, V, Jansen, HW, Kramer, B, Pflugfelder, M, and Fritz, HJ (1984) The gapped duplex DNA approach to oligonucleotide-directed mutation construction. *Nucleic Acids Res.* 12, 9441-9456, Kramer W, and Fritz HJ (1987) Oligonucleotide-directed construction of mutations via gapped duplex DNA *Methods. Enzymol.* 154, 350-367, Kunkel, TA (1985) Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 82, 488-492)等,对氨基酸序列导入适合的突变,由此制备功能上与具有代替F.VIII的功能的活性的多特异性多肽多聚物等同的目标突变体。

[0460] 这样,可变区中1个或多个氨基酸发生了突变、且根据上述段落编号[0117]的测定系统具有比hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ高的活性、优选具有在(实施例2)中记载的条件下测定时的F.Xa产生促进活性与Q153-G4k/J142-G4h/L180-k等同或在其以上的活性的抗体也包含在本发明的抗体中。

[0461] 改变氨基酸残基时,理想的是突变为氨基酸侧链的性质得到保留的其它氨基酸。例如,作为氨基酸侧链的性质,可举出疏水性氨基酸(A、I、L、M、F、P、W、Y、V)、亲水性氨基酸(R、D、N、C、E、Q、G、H、K、S、T)、具有脂肪族侧链的氨基酸(G、A、V、L、I、P)、具有含羟基侧链的氨基酸(S、T、Y)、具有含硫原子侧链的氨基酸(C、M)、具有含羧酸和酰胺侧链的氨基酸(D、N、E、Q)、具有含碱侧链的氨基酸(R、K、H)、以及具有含芳香族侧链的氨基酸(H、F、Y、W)(括弧内均表示氨基酸的单字母标记)。上述各组内的氨基酸的置换称为保守性置换。已知具有下述氨基酸序列的多肽会维持其生物学活性,该氨基酸序列是通过相对于某氨基酸序列进行1个或多个氨基酸残基的缺失、添加和/或其它氨基酸的置换而修饰得到的(Mark, D. F. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1984)81:5662-6; Zoller, M. J. and Smith, M., *Nucleic Acids Res.* (1982)10:6487-500; Wang, A. et al., *Science* (1984)224:1431-

3; Dalbadie-McFarland, G. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA (1982)79:6409-13)。这种突变体与本发明的可变区(例如CDR序列、FR序列、可变区整体)的氨基酸序列具有至少70%、更优选至少75%、更优选至少80%、进一步优选至少85%、进一步更优选至少90%、以及最优选至少95%的氨基酸序列的同一性。本说明书中,序列的同一性定义为:以使序列同一性最大的方式,根据需要对序列进行比对并导入适合的缺口后,与原本的重链可变区或轻链可变区的氨基酸序列的残基相同的残基的比例。氨基酸序列的同一性可通过后述方法决定。

[0462] 另外,可变区(CDR序列和/或FR序列)的氨基酸序列中具有1个或多个氨基酸的置换、缺失、添加和/或插入,根据上述段落编号[0117]的测定系统具有比hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ高的活性、优选具有在(实施例2)中记载的条件下测定时的F.Xa产生促进活性与Q153-G4k/J142-G4h/L180-k等同或在其以上的活性的可变区的氨基酸序列,也可以由在严格条件下会与包含编码该可变区的氨基酸序列的碱基序列的核酸杂交的核酸获得。作为用于分离在严格条件下会与包含编码可变区的氨基酸序列的碱基序列的核酸杂交的核酸的严格杂交条件,可例示:6 M脲、0.4% SDS、0.5 x SSC、37°C的条件或与之等同的严格杂交条件。若采用更严格的条件、例如、6 M脲、0.4% SDS、0.1 x SSC、42°C的条件,则可以期待分离同源性更高的核酸。分离的核酸序列的测定可通过后述公知方法来进行。分离的核酸的同源性,对于碱基序列整体来说,具有至少50%以上、进一步优选70%以上、进一步优选90%以上(例如95%、96%、97%、98%、99%以上)的序列的同一性。

[0463] 除了上述利用杂交技术的方法之外,还可以利用使用引物的基因扩增方法、例如、聚合酶链反应(PCR)法,分离在严格条件下会与包含编码可变区氨基酸序列的碱基序列的核酸杂交的核酸,所述引物是基于编码可变区氨基酸序列的碱基序列信息而合成得到的。

[0464] 碱基序列和氨基酸序列的同一性可通过Karlin and Altschul的算法BLAST (Proc.Natl.Acad.Sci.USA(1993)90:5873-7)来测定。基于该算法,开发有被称为BLASTN和BLASTX的程序(Altschul et al., J.Mol.Biol.(1990)215:403-10)。基于BLAST,通过BLASTN解析碱基序列时,参数例如设为score = 100、wordlength = 12。另外,基于BLAST,通过BLASTX解析氨基酸序列时,参数例如设为score = 50、wordlength = 3。使用BLAST和Gapped BLAST程序时,使用各程序的默认参数。这些解析方法的具体方法是公知的(参照NCBI (National Center for Biotechnology Information)的BLAST(Basic Local Alignment Search Tool)网站;<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)。

[0465] 另外,本发明还提供抗体,其结合至与上述抗体所结合的表位发生重复的表位。

[0466] 某抗体是否识别与其它抗体发生重复的表位,可通过两者对表位的竞争来确认。抗体间的竞争可通过竞争结合试验来评价,作为其方法,可举出酶联免疫吸附实验法(ELISA)、荧光能量转移测定法(FRET)和荧光微量测定技术(FMAT(注册商标))等。结合于抗原的该抗体的量与候选竞争抗体(被检抗体)的结合能间接地相关,所述候选竞争抗体竞争结合至发生重复的表位。即,被检抗体相对于发生重复的表位的量和亲和性越大,则该抗体结合至抗原的结合量越降低、被检抗体结合至抗原的结合量越增加。具体地,相对于抗原,同时添加进行了适当标记的该抗体与待评价的抗体,利用标记来检测结合的该抗体。结合于抗原的该抗体量可以通过预先标记该抗体来容易地测定。该标记没有特别限制,但根据试验方法来选择标记方法。标记方法具体可举出荧光标记、放射标记、酶标记等。



[0467] 例如,向固定化有F.IX、F.IXa或F.X的珠子同时添加进行了荧光标记的该抗体、以及非标记的该抗体或被检抗体,通过荧光微量测定技术检测经标记的该抗体。

[0468] 本文所述的“与发生重复的表位结合的抗体”是指,相对于非标记的该抗体的结合导致标记的该抗体的结合量降低50%的浓度(IC<sub>50</sub>),被检抗体在非标记的该抗体的IC<sub>50</sub>的通常100倍、优选80倍、进一步优选50倍、进一步优选30倍、更优选10倍高的浓度下可以使标记的该抗体的结合量降低至少50%的抗体。

[0469] 具有抗体的抗原结合位点的多特异性抗原结合分子可以获得优异的代替F.VIII功能的活性,所述抗体结合至与上述抗体所结合的表位发生重复的表位。另外,结合于与上述抗体所结合的表位发生重复的表位的抗体的抗原结合位点中,为了获得更优异的代替F.VIII功能的活性,可以改变1个或多个氨基酸。改变抗原结合位点的氨基酸后,通过对根据上述测定系统具有比hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ高的活性、优选具有在(实施例2)记载的条件下测定时的F.Xa产生促进活性与Q153-G4k/J142-G4h/L180-k等同或在其以上的活性的多特异性抗原结合分子进行选择,可以获得更优异的代替F.VIII功能的活性。为了获得本发明的优异的代替F.VIII功能的活性,特别优选以下的氨基酸改变。

[0470] (1)选自识别F.IX和/或F.IXa的抗体H链中基于Kabat编号的34位、35位、49位、61位、62位、96位、98位、100位、100b位和102位的氨基酸残基中的至少1个氨基酸残基被其它氨基酸所置换。

[0471] (2)选自识别F.X的抗体H链中基于Kabat编号的35位、53位、73位、76位、96位、98位、100位和100a位的氨基酸残基中的至少1个氨基酸残基被其它氨基酸所置换。

[0472] (3)选自抗体L链中基于Kabat 编号的27位、30位、31位、32位、50位、52位、53位、54位、55位、92位、93位、94位和95位的氨基酸残基中的至少1个氨基酸残基被其它氨基酸所置换。

[0473] 另外,本发明中,作为用于获得更优异的代替F.VIII功能的活性的优选的抗体的氨基酸,可以举出以下(4)~(6)。对于这些氨基酸,抗体H链可以预先具有这样的氨基酸,也可以通过改变氨基酸而形成具有这样的序列的抗体H链。

[0474] (4)识别F.IX和/或F.IXa的抗体H链是下述抗体的H链,其中,基于Kabat编号的34位的氨基酸残基为异亮氨酸、35位的氨基酸残基为天冬酰胺、谷氨酰胺或丝氨酸、49位的氨基酸残基为丝氨酸、61位的氨基酸残基为精氨酸、62位的氨基酸残基为谷氨酸、96位的氨基酸残基为丝氨酸或苏氨酸、98位的氨基酸残基为赖氨酸或精氨酸、100位的氨基酸残基为苯丙氨酸或酪氨酸、100b位的氨基酸残基为甘氨酸、或102位的氨基酸残基为酪氨酸、

[0475] (5)抗体的H链,其中识别F.X的抗体H链中基于Kabat编号的35位的氨基酸残基为天冬氨酸、53位的氨基酸残基为精氨酸、73位的氨基酸残基为赖氨酸、76位的氨基酸残基为甘氨酸、96位的氨基酸残基为赖氨酸或精氨酸、98位的氨基酸残基为酪氨酸、100位的氨基酸残基为酪氨酸、或100a位的氨基酸残基为组氨酸、

[0476] (6)抗体的L链,其中抗体L链中基于Kabat编号的基于Kabat编号的27位的氨基酸残基为赖氨酸或精氨酸、30位的氨基酸残基为谷氨酸、31位的氨基酸残基为精氨酸、32位的氨基酸残基为谷氨酰胺、50位的氨基酸残基为精氨酸或谷氨酰胺、52位的氨基酸残基为丝氨酸、53位的氨基酸残基为精氨酸、54位的氨基酸残基为赖氨酸、55位的氨基酸残基为谷氨酸、92位的氨基酸残基为丝氨酸、93位的氨基酸残基为丝氨酸、94位的氨基酸残基为脯氨

酸、或95位的氨基酸残基为脯氨酸。

[0477] 上述(1)~(6)的抗体的氨基酸残基之中,作为用于获得特别优异的F.VIII样活性的优选位置的氨基酸残基,可举出以下(1)~(3)。

[0478] (1)识别F.IX和/或F.IXa的抗体H链中基于Kabat编号的34位、35位、61位、98位、100位和100b位的氨基酸残基、特别是61位和100位的氨基酸残基

[0479] (2)识别F.X的抗体H链中基于Kabat编号的35位、53位、73位、96位、98位、100位和100a位的氨基酸残基

[0480] (3)抗体L链中基于Kabat编号的基于Kabat编号的27位、30位、31位、32位、50位、52位、53位、93位、94位和95位的氨基酸残基、特别是27位、30位、31位、50位、53位、94位和95位的氨基酸残基

[0481] 即,本发明提供多特异性抗原结合分子,其中,第一多肽包含选自下述(a1)~(a14)中的任一抗体H链和选自下述(c1)~(c10)中的任一抗体L链,第二多肽包含选自下述(b1)~(b12)中的任一抗体H链和选自下述(c1)~(c10)中的任一抗体L链:

[0482] (a1)由序列编号:1(Q1-G4k)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0483] (a2)由序列编号:2(Q31-z7)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0484] (a3)由序列编号:3(Q64-z55)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0485] (a4)由序列编号:10(Q64-z7)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0486] (a5)由序列编号:11(Q85-G4k)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0487] (a6)由序列编号:12(Q153-G4k)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0488] (a7)由序列编号:13(Q354-z106)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0489] (a8)由序列编号:14(Q360-G4k)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0490] (a9)由序列编号:15(Q360-z118)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0491] (a10)由序列编号:16(Q405-G4k)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0492] (a11)由序列编号:17(Q458-z106)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0493] (a12)由序列编号:18(Q460-z121)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0494] (a13)由序列编号:19(Q499-z118)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0495] (a14)由序列编号:20(Q499-z121)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0496] (b1)由序列编号:4(J268-G4h)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0497] (b2)由序列编号:5(J321-G4h)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0498] (b3)由序列编号:6(J326-z107)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0499] (b4)由序列编号:7(J344-z107)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0500] (b5)由序列编号:21(J232-G4h)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0501] (b6)由序列编号:22(J259-z107)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0502] (b7)由序列编号:23(J300-z107)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0503] (b8)由序列编号:24(J327-z107)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0504] (b9)由序列编号:25(J327-z119)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0505] (b10)由序列编号:26(J339-z119)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0506] (b11)由序列编号:27(J346-z107)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0507] (b12)由序列编号:170(J142-G4h)所述的氨基酸序列构成的抗体H链、

[0508] (c1)由序列编号:8(L2-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、

[0509] (c2)由序列编号:9(L45-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、

[0510] (c3)由序列编号:28(L248-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、

[0511] (c4)由序列编号:29(L324-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、

[0512] (c5)由序列编号:30(L334-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、

[0513] (c6)由序列编号:31(L377-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、

[0514] (c7)由序列编号:32(L404-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、

[0515] (c8)由序列编号:33(L406-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、

[0516] (c9)由序列编号:34(L408-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链、

[0517] (c10) 由序列编号:171(L180-k)所述的氨基酸序列构成的抗体L链。

[0518] 进而,本发明还提供多特异性抗原结合分子,其中,第一多肽含有抗原结合位点,该抗原结合位点结合至与由上述(a1)~(a14)中任一项所述的抗体的H链和上述(c1)~(c10)中任一项所述的抗体的L链构成的抗体所结合的表位发生重复的表位,第二多肽含有抗原结合位点,该抗原结合位点结合至与由上述(b1)~(b12)中任一项所述的抗体的H链和上述(c1)~(c10)中任一项所述的抗体的L链构成的抗体所结合的表位发生重复的表位。

[0519] 进而,本发明还提供多特异性抗原结合分子,其中,第一多肽含有选自下述(e1)~(e3)中的任一抗体的H链,第二多肽含有选自下述(f1)~(f3)中的任一抗体的H链,第三多肽与第四多肽含有选自下述(g1)~(g4)中的任一抗体的L链:

[0520] (e1)抗体的H链,其结合至与由上述(a1)~(a14)中的任一抗体的H链和上述(c1)~(c10)中任一项所述的抗体的L链构成的抗体所结合的表位发生重复的表位、

[0521] (e2)抗体的H链,其中,从选自上述(e1)中的任一抗体的H链中基于Kabat 编号的34位、35位、49位、61位、62位、96位、98位、100位、100b位和102位的氨基酸残基中选择的至少1个氨基酸残基被其它氨基酸所置换、

[0522] (e3)抗体的H链,其中,选自上述(e1)中的任一抗体的H链中基于Kabat 编号的34位的氨基酸残基为异亮氨酸、35位的氨基酸残基为天冬酰胺、谷氨酰胺或丝氨酸、49位的氨基酸残基为丝氨酸、61位的氨基酸残基为精氨酸、62位的氨基酸残基为谷氨酸、96位的氨基酸残基为丝氨酸或苏氨酸、98位的氨基酸残基为赖氨酸或精氨酸、100位的氨基酸残基为苯丙氨酸或酪氨酸、100b位的氨基酸残基为甘氨酸、或102位的氨基酸残基为酪氨酸、

[0523] (f1)抗体的H链,其结合至与由上述(b1)~(b12)中任一抗体的H链和上述(c1)~(c10)中任一抗体的L链构成的抗体所结合的表位发生重复的表位、

[0524] (f2)抗体的H链,其中,从上述(f1)中任一抗体H链中基于Kabat 编号的35位、53位、73位、76位、96位、98位、100位和100a位的氨基酸残基选择的至少1个氨基酸残基被其它氨基酸所置换、

[0525] (f3)抗体的H链,其是上述(f1)中任一抗体H链,其中,基于Kabat 编号的35位的氨基酸残基为天冬氨酸、53位的氨基酸残基为精氨酸、73位的氨基酸残基为赖氨酸、76位的氨基酸残基为甘氨酸、96位的氨基酸残基为赖氨酸或精氨酸、98位的氨基酸残基为酪氨酸、100位的氨基酸残基为酪氨酸、或100a位的氨基酸残基为组氨酸、

[0526] (g1)抗体的L链,其结合至与由上述(a1)~(a14)中任一抗体的H链和上述(c1)~(c10)中任一抗体的L链构成的抗体所结合的表位发生重复的表位、

[0527] (g2)抗体的L链,其结合至与由上述(b1)~(b12)中任一抗体的H链和上述(c1)~(c10)中任一抗体的L链构成的抗体所结合的表位发生重复的表位、

[0528] (g3)抗体的L链,其中,从上述(g1)和(g2)中任一抗体的L链中基于Kabat编号的27位、30位、31位、32位、50位、52位、53位、54位、55位、92位、93位、94位和95位的氨基酸残基中选择的至少1个氨基酸残基被其它氨基酸所置换、

[0529] (g4)抗体的L链,其是上述(g1)和(g2)中任一抗体的L链,其中,基于Kabat编号的27位的氨基酸残基为赖氨酸或精氨酸、30位的氨基酸残基为谷氨酸、31位的氨基酸残基为精氨酸、32位的氨基酸残基为谷氨酰胺、50位的氨基酸残基为精氨酸或谷氨酰胺、52位的氨基酸残基为丝氨酸、53位的氨基酸残基为精氨酸、54位的氨基酸残基为赖氨酸、55位的氨基酸残基为谷氨酸、92位的氨基酸残基为丝氨酸、93位的氨基酸残基为丝氨酸、94位的氨基酸残基为脯氨酸、或95位的氨基酸残基为脯氨酸。

[0530] 另外,对于本发明的抗体(克隆),为了避免脱酰胺化、蛋氨酸化等以及抗体的结构稳定化,也可以对氨基酸残基进行置换。

[0531] 获得本发明的多特异性抗原结合分子的方法没有特别限制,可通过任意方法获得。例如,作为双特异性抗体的制造方法的一例,可以按照W02006/109592、W02005/035756、W02006/106905、或W02007/114325中记载的方法,制作双特异性抗体后,对具有目标的辅因子功能代替活性的抗体进行选择而获得。

[0532] 例如,本发明中,提供以下(a)~(u)中任一项所述的双特异性抗体:

[0533] (a)双特异性抗体(Q1-G4k/J268-G4h/L45-k),其中,第一多肽为由序列编号:1所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:4所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:9所述的共有L链、

[0534] (b)双特异性抗体(Q1-G4k/J321-G4h/L45-k),其中,第一多肽为由序列编号:1所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:5所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:9所述的共有L链、

[0535] (c)双特异性抗体(Q31-z7/J326-z107/L2-k),其中,第一多肽为由序列编号:2所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:6所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:8所述的共有L链、

[0536] (d)双特异性抗体(Q64-z55/J344-z107/L45-k),其中,第一多肽为由序列编号:3所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:7所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:9所述的共有L链、

[0537] (e)双特异性抗体(Q64-z7/J326-z107/L334-k),其中,第一多肽为由序列编号:10所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:6所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

[0538] (f)双特异性抗体(Q64-z7/J344-z107/L406-k),其中,第一多肽为由序列编号:10所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:7所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:33所述的共有L链、

[0539] (g)双特异性抗体(Q85-G4k/J268-G4h/L406-k),其中,第一多肽为由序列编号:11所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:4所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:33所述的共有L链、

[0540] (h)双特异性抗体(Q85-G4k/J321-G4h/L334-k),其中,第一多肽为由序列编号:11所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:5所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

[0541] (i)双特异性抗体(Q153-G4k/J232-G4h/L406-k),其中,第一多肽为由序列编号:12所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:21所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:33所述的共有L链、

[0542] (j)双特异性抗体(Q354-z106/J259-z107/L324-k),其中,第一多肽为由序列编号:13所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:22所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:29所述的共有L链、

[0543] (k)双特异性抗体(Q360-G4k/J232-G4h/L406-k),其中,第一多肽为由序列编号:14所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:21所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:33所述的共有L链、

[0544] (l)双特异性抗体(Q360-z118/J300-z107/L334-k),其中,第一多肽为由序列编号:15所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:23所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

[0545] (m)双特异性抗体(Q405-G4k/J232-G4h/L248-k),其中,第一多肽为由序列编号:16所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:21所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:28所述的共有L链、

[0546] (n)双特异性抗体(Q458-z106/J346-z107/L408-k),其中,第一多肽为由序列编号:17所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:27所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:34所述的共有L链、

[0547] (o)双特异性抗体(Q460-z121/J327-z119/L334-k),其中,第一多肽为由序列编号:18所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:25所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

[0548] (p)双特异性抗体(Q499-z118/J327-z107/L334-k),其中,第一多肽为由序列编号:19所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:24所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:30所述的共有L链、

[0549] (q)双特异性抗体(Q499-z118/J327-z107/L377-k),其中,第一多肽为由序列编号:19所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:24所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:31所述的共有L链、

[0550] (r)双特异性抗体(Q499-z118/J346-z107/L248-k),其中,第一多肽为由序列编号:19所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:27所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:28所述的共有L链、

[0551] (s)双特异性抗体(Q499-z121/J327-z119/L404-k),其中,第一多肽为由序列编号:20所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:25所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:32所述的共有L链、

[0552] (t)双特异性抗体(Q499-z121/J339-z119/L377-k),其中,第一多肽为由序列编号:20所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:26所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:31所述的共有L链、

[0553] (u)双特异性抗体(Q153-G4k/J142-G4h/L180-k),其中,第一多肽为由序列编号:12所述的氨基酸序列构成的H链、第二多肽为由序列编号:170所述的氨基酸序列构成的H链、和第三多肽与第四多肽为序列编号:171所述的共有L链。

[0554] 对于本发明的抗体,根据后述产生抗体的细胞、宿主或纯化方法,氨基酸序列、分子量、等电点或糖链的有无或形态等可以不同。然而,所得抗体只要与本发明的抗体具有等同的功能,则包含在本发明中。例如,将本发明的抗体用原核细胞、例如大肠杆菌进行表达时,原本抗体的氨基酸序列的N末端会添加蛋氨酸残基。本发明的抗体也包含这种抗体。

[0555] 本发明的双特异性抗体可以通过本领域技术人员所公知的方法来制造。

[0556] 例如,可以基于所得抗F.IX/F.IXa抗体或抗F.X抗体的序列,使用本领域技术人员所公知的基因重组技术来制作抗体。具体地,可以基于抗F.IX/F.IXa抗体或抗F.X抗体的序列来构建编码抗体的多核苷酸,将其导入表达载体后,通过适当的宿主细胞进行表达(参照例如,Co, M. S. et al., J. Immunol. (1994) 152, 2968-2976 ; Better, M. and Horwitz, A. H., Methods Enzymol. (1989) 178, 476-496 ; Pluckthun, A. and Skerra, A., Methods Enzymol. (1989) 178, 497-515 ; Lamoyi, E., Methods Enzymol. (1986) 121, 652-663 ; Rousseaux, J. et al., Methods Enzymol. (1986) 121, 663-669 ; Bird, R. E. and Walker, B. W., Trends Biotechnol. (1991) 9, 132-137)。

[0557] 作为载体的实例,可举出M13系载体、pUC系载体、pBR322、pBluescript、pCR-Script等。另外,为了进行cDNA的亚克隆、切除时,除了上述载体之外,还可举出例如pGEM-T、pDIRECT、pT7等。为了生产本发明的抗体而使用载体时,表达载体特别有用。作为表达载体,例如,为了在大肠杆菌中进行表达时,除了具有载体在大肠杆菌中扩增的特征之外,在以JM109、DH5 $\alpha$ 、HB101、XL1-Blue等大肠杆菌为宿主的情形中,还必须具有能够以大肠杆菌高效表达的启动子、例如、lacZ启动子(Ward等, Nature (1989) 341, 544-546;FASEB J. (1992) 6, 2422-2427)、araB启动子(Better等, Science (1988) 240, 1041-1043)、或T7启动子等。作为这类载体,除了上述载体之外,还可举出pGEX-5X-1(ファルマシア制)、“QIAexpress system”(キアゲン制)、pEGFP、或pET(此时,宿主优选为表达T7 RNA聚合酶的BL21)等。

[0558] 另外,表达质粒的载体可以含有用于分泌抗体的信号序列。作为用于分泌抗体的信号序列,当在大肠杆菌的周质中产生时,可以使用pe1B信号序列(Lei, S. P. et al J. Bacteriol. (1987) 169, 4379)。载体向宿主细胞的导入可以使用例如氯化钙法、电穿孔法来进行。

[0559] 除了大肠杆菌以外,例如,作为用于制造本发明的抗体的载体,还可举出来源于哺乳动物的表达载体(例如pcDNA3(インビトロゲン社制)、或pEF-BOS (Nucleic Acids. Res.1990, 18(17), p5322)、pEF、pCDM8)、来源于昆虫细胞的表达载体(例如“Bac-to-BAC杆状病毒表达系统”(ギブコBRL制)、pBacPAK8)、来源于植物的表达载体(例如pMH1、pMH2)、来源于动物病毒的表达载体(例如pHSV、pMV、pAdexLcw)、来源于反转录病毒的表达载体(例如pZIPneo)、来源于酵母的表达载体(例如“Pichia Expression Kit”(インビトロゲン制)、pNV11、SP-Q01)、来源于枯草杆菌的表达载体(例如pPL608、pKTH50)。

[0560] 为了在CHO细胞、COS细胞、NIH3T3细胞等动物细胞中进行表达时,表达质粒的载体

必须具有用于在细胞内进行表达所需的启动子、例如SV40启动子(Mulligan等, Nature (1979) 277, 108)、MMLV-LTR启动子、EF1 $\alpha$ 启动子(Mizushima等, Nucleic Acids Res. (1990) 18, 5322)、CMV启动子等,若具有用于筛选转化细胞的基因(例如,能够根据药物(新霉素、G418等)来鉴别的药物抗性基因)则进一步优选。作为具有这种特性的载体,可举出例如pMAM、pDR2、pBK-RSV、pBK-CMV、pOPRSV、pOP13等。

[0561] 进而,为了稳定地表达基因、并且扩增细胞内的基因拷贝数时,可举出向缺乏核酸合成路径的CHO细胞导入具有对其进行补偿的DHFR基因的载体(例如pSV2-dhfr (“Molecular Cloning 2nd edition” Cold Spring Harbor Laboratory Press, (1989))等),利用甲氨蝶呤(MTX)进行扩增的方法,另外,为了进行基因的瞬时表达时,可举出使用在染色体上具有表达SV40 T抗原的基因的COS细胞,用具有SV40的复制起点的载体(pcD等)进行转化的方法。另外,作为复制起点,还可以使用来源于多瘤病毒、腺病毒、牛乳头瘤病毒(BPV)等的复制起点。进而,为了在宿主细胞系中扩增基因拷贝数,表达载体可以含有作为选择标记物的氨基糖苷转移酶(APH)基因、胸苷激酶(TK)基因、大肠杆菌黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(Ecogpt)基因、二氢叶酸还原酶(dhfr)基因等。

[0562] 由此所得的本发明的抗体可以从宿主细胞内或细胞外(培养基等)分离、纯化为实质上纯粹且均一的抗体。抗体的分离、纯化可以使用通常的抗体纯化中所使用的分离、纯化方法,并无任何限定。例如,只要适宜选择并组合色谱柱、过滤器、超滤、盐析、溶剂沉淀、溶剂萃取、蒸馏、免疫沉降、SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳、等电点电泳法、透析、重结晶等,即可对抗体进行分离、纯化。

[0563] 作为色谱法,可举出例如亲和色谱法、离子交换色谱法、疏水色谱法、凝胶过滤、反相色谱法、吸附色谱法等(Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996)。这些色谱法可以使用液相色谱法例如HPLC、FPLC等液相色谱法来进行。作为用于亲和色谱法的柱子,可举出Protein A柱、Protein G柱。例如,作为使用Protein A的柱子,可举出Hyper D, POROS, Sepharose FF (GE Amersham Biosciences)等。本发明还包含使用这些纯化方法进行了高度纯化的抗体。

[0564] 所得抗体可以纯化直至均匀。抗体的分离、纯化可以使用通常的蛋白质中所使用的分离、纯化方法。例如,只要适宜选择、组合亲和色谱法等色谱柱、过滤器、超滤、盐析、透析、SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳、等电点电泳等,即可对抗体进行分离、纯化(Antibodies : A Laboratory Manual. Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988),但并非限于于此。作为亲和色谱法中使用的柱子,可举出Protein A柱、Protein G柱等。

[0565] 作为本发明中抗体的1个方式,由于具有代替辅因子F.VIII的功能,因而本发明的抗体被期待作为因该辅因子的活性(功能)降低而引起的疾病的有效药物。作为上述疾病,可举出例如:出血、伴有出血的疾病、或由出血引起的疾病等。特别地,可以考虑对于因F.VIII/F.VIIIa的功能降低或缺乏而引起出血异常疾病的血友病具有优异的治疗效果。其中,期待成为血友病中的因先天性的F.VIII/F.VIIIa功能降低或缺乏而引起出血异常疾病的血友病A的优异治疗剂。

[0566] 本发明提供包含本发明中记载的抗体和药学上可接受的载体的(药物)组合物。例

如,本发明的抗体,识别F.IX或F.IXa、和F.X两者,且代替F.VIII的功能的抗体被期待作为用于预防和/或治疗例如出血、伴有出血的疾病、或由出血引起的疾病的药品(药物组合物)或药剂。

[0567] 本发明中,出血、伴有出血的疾病、或由出血引起的疾病是指优选由F.VIII和/或活化凝血因子VIII(F.VIIIa)的活性的降低或缺乏而导致发病和/或进展的疾病。作为这类疾病,可举出例如上述血友病A、出现F.VIII/F.VIIIa的抑制物的疾病、后天性血友病、血管性血友病等,但并不特别限于这些疾病。

[0568] 为了治疗或预防目的而使用的含有本发明的抗体作为有效成分的药物组合物,可以根据需要与对其为惰性的适当的药学上可接受的载体、介质等进行混和而制剂化。可举出例如:灭菌水、生理盐水、稳定剂、赋形剂、抗氧化剂(抗坏血酸等)、缓冲剂(磷酸、柠檬酸、组氨酸、其它有机酸等)、防腐剂、表面活性剂(PEG、Tween等)、螯合剂(EDTA等)或粘合剂等。另外,还可以含有其它低分子量的多肽、血清白蛋白、明胶和免疫球蛋白等蛋白质、甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、谷氨酸、天冬氨酸、蛋氨酸、精氨酸和赖氨酸等氨基酸、多糖和单糖等糖类或碳水化合物、甘露糖醇和山梨糖醇等糖醇。在制为注射用水溶液时,可举出例如生理盐水、含葡萄糖和其它辅药的等渗液,例如,D-山梨糖醇、D-甘露糖、D-甘露糖醇、氯化钠,还可以与适当的助溶剂,例如醇(乙醇等)、多元醇(丙二醇、PEG等)、非离子型表面活性剂(聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、泊洛沙姆188、HCO-50)等并用。另外,通过在制剂中混合透明质酸酶(hyaluronidase),还可以进行更大液量的皮下给药(Expert Opin Drug Deliv. 2007 Jul;4(4):427-40.)。

[0569] 另外,根据需要还可以将本发明的抗体封入微囊(羟甲基纤维素、明胶、聚[甲基丙烯酸甲酯]等的微囊)中,或制为胶体药物传递系统(脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米粒子和纳米胶囊等)(参照“Remington's Pharmaceutical Science 16th edition”, Oslo Ed. (1980)等)。进而,将药剂制为缓释性药剂的方法也是公知的,可适用于本发明的抗体(Langer et al., J.Biomed.Mater.Res. 15: 267-277 (1981); Langer, Chemtech. 12: 98-105 (1982);美国专利第3,773,919号;欧州专利申请公开(EP)第58,481号; Sidman et al., Biopolymers 22: 547-556 (1983);EP第133,988号)。

[0570] 本发明的药物组合物的给药量是考虑剂型种类、给药方法、患者的年龄和体重、患者的症状、疾病的种类和进行程度等,最终由医生的判断来适宜决定,通常对于大人来说,每1天可以将0.1~2000 mg分1~数次给药。更优选0.2~1000 mg/天、进一步更优选0.5~500 mg/天、进一步更优选1~300 mg/天、进一步更优选3~100 mg/天、最优选5~50 mg/天。这些给药量根据患者的体重和年龄、给药方法等而改变,但只要是本领域技术人员则可以适宜选择适当的给药量。给药期间也优选根据患者的治疗过程等来适宜决定。

[0571] 另外,本发明还提供编码本发明的抗体的基因或核酸。另外,也考虑将编码本发明的抗体的基因或核酸整合至基因治疗用载体来进行基因治疗。作为给药方法,除了利用裸质粒的直接给药之外,还可以封装于脂质体等中,或者形成为反转录病毒载体、腺病毒载体、牛痘病毒载体、痘病毒载体、腺病毒相关载体、HVJ载体等各种病毒载体(参照Adolph“ウイルスゲノム法”, CRC Press, Florid (1996))、或者被覆于胶体金粒子等珠载体(W093/17706等)来给药。然而,只要可使抗体在生物体内表达、并发挥其作用,则可通过任意方法给药。优选通过适当的非口服路径(通过静脉内、腹腔内、皮下、皮内、脂肪组织内、乳腺组织



内、吸入或肌肉内的路径进行注射、注入,或气驱性粒子冲击法(利用电子枪等)、滴鼻药等通过粘膜路径的方法等)来给予充分的量。也可以在体外利用脂质体转染、粒子冲击法(美国专利第4,945,050号)、或病毒感染对血液细胞和骨髓来源细胞等进行给药,将该细胞再导入患者,由此给予编码本发明的抗体的基因。基因治疗中,可以使用编码本发明的抗体的任意基因,可举出,例如,包含编码前述Q1、Q31、Q64、Q85、Q153、Q354、Q360、Q405、Q458、Q460、Q499、J232、J259、J268、J300、J321、J326、J327、J339、J344、J346、J142、L2、L45、L248、L324、L334、L377、L404、L406、L408、L180的CDR的碱基序列的基因。

[0572] 另外,本发明还提供用于预防和/或治疗出血、伴有出血的疾病、或由出血引起的疾病的方法,其包含给予本发明的抗体或组合物的步骤。抗体或组合物的给药可通过例如前述方法来实施。

[0573] 进而,本发明还提供用于在上述方法中使用的试剂盒,其至少含有本发明的抗体或组合物。另外,该试剂盒中还可以包装有注射筒、注射针、药学上可接受的介质、酒精棉布、橡皮膏、或记载有使用方法的说明书等。

[0574] 另外,本发明还涉及本发明的多特异性抗原结合分子或双特异性抗体、或组合物在制造出血、伴有出血的疾病或由出血引起的疾病的预防和/或治疗剂中的用途。

[0575] 另外,本发明还涉及本发明的多特异性抗原结合分子或双特异性抗体、或组合物,其用于出血、伴有出血的疾病或由出血引起的疾病的预防和/或治疗。

[0576] 应予说明,本说明书中引用的全部现有技术文献作为参考并入本说明书中。

## 实施例

[0577] 以下,通过实施例具体说明本发明,但本发明并不受这些实施例所限制。

[0578] (实施例1)具有F.Xa产生促进活性的双特异性抗体的制作

[0579] WO 2006/109592中,作为具有代替F.VIII的功能的活性的双特异性抗体,获得了hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ。但是,本抗体被认为可能具有抑制下述反应的作用,该反应是F.IXa以F.VIIIa为辅因子将F.X活化的反应。

[0580] 如图1所述,与F.IX/F.IXa或F.X结合的抗体有可能抑制F.IXa与F.VIIIa的复合体(Factor Xase(F.Xase))形成、或者抑制F.Xase活性(F.X的活化)。以下,将F.Xase形成抑制和/或F.Xase活性抑制作用记为F.Xase抑制作用。F.Xase抑制作用是以F.VIIIa为辅因子的凝固反应的抑制,有可能抑制患者残留的F.VIII的功能、或者给予的F.VIII制剂的功能。因此,理想的是作为双特异性抗体的目标的F.Xa产生促进活性高,进而更理想的是F.Xase抑制作用也低。特别地,在维持F.VIII的功能的患者和接受利用F.VIII制剂的治疗的患者的情形中,更理想的是尽可能将F.Xa产生促进活性、以及F.Xase抑制作用分离。

[0581] 但是,F.Xase抑制作用取决于与抗原(F.IXa和/或F.X)结合这一抗体的基本性质,另一方面,具有F.Xa产生促进活性(代替F.VIII的功能)的双特异性抗体也需要与抗原(F.IXa和F.X)结合。因此,预计非常难以获得不具有F.Xase抑制作用而具有F.Xa产生促进活性(代替F.VIII的功能)的双特异性抗体。同样地,通过对双特异性抗体导入氨基酸置换,在降低F.Xase抑制作用的同时使作为目标的F.Xa产生促进活性上升也预计非常困难。

[0582] 本发明人通过本领域技术人员公知的方法,即,通过从用抗原(人F.IXa或人F.X)免疫的动物的抗体产生细胞中获得抗体基因,并根据需要导入氨基酸置换,由此将针对人

F. IXa和人F. X的抗体基因各制作约200种。将各抗体基因整合至动物细胞表达载体。

[0583] 通过将抗人F. IXa抗体H链表达载体、抗人F. X抗体H链表达载体和共有抗体L链表达载体同时对HEK293H细胞等哺乳类细胞进行转染,作为抗F. IXa抗体和抗F. X抗体的组合,瞬时表达了4万以上的双特异性抗体。应予说明,作为比较对照,制备WO 2006/109592所述的双特异性抗体hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ(序列编号:165/166/167)。

[0584] 由于WO 2006/106905或WO 1996/027011中记载的突变被导入各H链的CH3结构域中,因而认为主要表达了双特异性抗体。将细胞培养上清中的抗体使用Protein A通过本领域技术人员公知的方法进行纯化。

[0585] 本发明人用以下的方法测定了这些抗体的F. Xa产生促进活性。反应均在室温下进行。

[0586] 将用含0.1%牛血清白蛋白的Tris缓冲生理盐水(以下,称为TBSB)稀释的抗体溶液5 $\mu$ L、与27 ng/mL的Human Factor IXa beta (Enzyme Research Laboratories) 2.5 $\mu$ L和6 IU/mL的Novact(注册商标) M (化学及血清疗法研究所) 2.5 $\mu$ L混合后,在384孔板中在室温孵育30分钟。

[0587] 添加24.7 $\mu$ g/mL的Human Factor X (Enzyme Research Laboratories) 5 $\mu$ L而使该混合液中的酶反应开始,10分钟后,添加0.5 M EDTA 5 $\mu$ L而使之停止。添加生色底物溶液5 $\mu$ L,由此使显色反应开始。50分钟的显色反应后,使用SpectraMax 340PC<sup>384</sup> (Molecular Devices)测定405 nm的吸光度变化。F. Xa产生促进活性通过从添加有抗体的反应液的吸光度中减去未添加抗体的反应液的吸光度而得的值来表示。

[0588] Human Factor IXa、Novact(注册商标) M和Human Factor X的溶剂是TBCP(含有93.75 $\mu$ M 磷脂溶液 (SYSMEX CO.), 7.5 mM CaCl<sub>2</sub>, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>的TBSB)。生色底物溶液S-2222<sup>TM</sup>(CHROMOGENIX)用纯水溶解至1.47 mg/mL,用于本试验。

[0589] 本发明人为了评价抗体的F. Xase抑制作用,而用以下方法测定了F. VIIIa存在下的F. IXa对F. X活化的影响。反应均在室温下进行。

[0590] 将用含0.1%牛血清白蛋白的Tris缓冲生理盐水(以下,称为TBSB)稀释的抗体溶液5 $\mu$ L、与80.9 ng/mL的Human Factor IXa beta (Enzyme Research Laboratories) 2.5 $\mu$ L混合后,在384孔板中在室温孵育30分钟。

[0591] 进而添加1.8 IU/mL的F. VIIIa(制作方法见后述) 2.5 $\mu$ L,30秒后,添加24.7 $\mu$ g/mL的Human Factor X (Enzyme Research Laboratories) 5 $\mu$ L使该混合液中的酶反应开始。6分钟后,添加0.5 M EDTA 5 $\mu$ L使反应停止。添加生色底物溶液5 $\mu$ L,由此使显色反应开始。14分钟的显色反应后,使用SpectraMax 340PC<sup>384</sup> (Molecular Devices)测定405 nm的吸光度变化。抗体的F. Xase抑制作用通过从添加有抗体的反应液的吸光度减去未添加抗体的反应液的吸光度而得的值来表示。

[0592] 应予说明,F. VIIIa通过下述方法制备:将5.4IU/mL的Kogenate(注册商标)FS(バイエル药品株式会社)和1.11 $\mu$ g/mL的Human alpha Thrombin(Enzyme Research Laboratories)以1:1的容量比混合,在室温孵育1分钟后,添加混合液的一半容量的7.5U/mL的Hirudin(Merck KgaA)。将制备的溶液作为1.8 IU/mL的FVIIIa,添加Hirudin起1分钟后用于试验。

[0593] Human Factor IXa、Human Factor X、Kogenate(注册商标)FS、Human alpha

Thrombin、Hirudin的溶剂是TBCP(含有93.75 $\mu$ M 磷脂溶液 (SYSMEX CO.)、7.5 mM CaCl<sub>2</sub>、1.5 mM MgCl<sub>2</sub>的TBSB)。生色底物溶液S-2222<sup>TM</sup>(CHROMOGENIX)用纯水溶解至1.47 mg/mL,用于本试验。

[0594] 各双特异性抗体的F.Xa产生促进活性示于图3、图4,各双特异性抗体的F.Xase抑制作用示于图5。发现了使F.Xa产生促进活性上升的各种氨基酸置换,如事先所预计,使F.Xa产生促进活性上升的氨基酸置换基本上也会使F.Xase抑制作用上升,非常难以在抑制F.Xase抑制作用的同时使F.Xa产生促进活性上升。

[0595] 在这样的状况下,作为F.Xa产生促进活性高且F.Xase抑制作用低的双特异性抗体,本申请发明人得到Q1-G4k/J268-G4h/L45-k、Q1-G4k/J321-G4h/L45-k、Q31-z7/J326-z107/L2-k、Q64-z55/J344-z107/L45-k。应予说明,作为抗人F.IXa抗体H链,得到了Q1-G4k(序列编号:1)、Q31-z7(序列编号:2)、Q64-z55(序列编号:3),作为样本抗人F.X抗体H链,得到了J268-G4h(序列编号:4)、J321-G4h(序列编号:5)、J326-z107(序列编号:6)、J344-z107(序列编号:7),作为样本共有抗体L链,得到了L2-k(序列编号:8)、L45-k(序列编号:9)。序列名的连字号之前表示可变区,连字号之后表示恒定区。各双特异性抗体名通过列出要转染的各链的序列名来表示。

[0596] 具有接近于hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ的F.Xa产生促进活性的双特异性抗体的大多数如预先所设想那样具有高的F.Xase抑制作用,但发现这些双特异性抗体(Q1-G4k/J268-G4h/L45-k、Q1-G4k/J321-G4h/L45-k、Q31-z7/J326-z107/L2-k、Q64-z55/J344-z107/L45-k)与W0 2006/109592中所记载的hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ相比,具有高的F.Xa产生促进活性、并具有低的F.Xase抑制作用。本发明人以上述4种抗体作为样本抗体,对进一步提高F.Xa产生促进活性、并减弱F.Xase抑制作用进行了研究。对于提高F.Xa产生促进活性、并减弱F.Xase抑制作用的双特异性抗体的筛选示于图2。

[0597] (实施例2)修饰抗体的制作

[0598] 本发明人提高用于导入突变的PCR等本领域技术人员公知的方法,相对于样本抗体的各链,组合导入对实施例1中发现的F.Xa产生促进活性和F.Xase抑制作用产生影响的各种氨基酸突变,并大规模地评价改变的链的组合,从而进行使4种样本抗体的F.Xa产生促进活性进一步提高、并使F.Xase抑制作用减弱的氨基酸置换的筛选。

[0599] 导入了氨基酸置换的各修饰双特异性抗体通过与样本抗体相同的方法进行瞬时表达并纯化。这些抗体的F.Xa产生促进活性通过以下方法测定。反应均在室温下进行。

[0600] 将用含0.1%牛血清白蛋白的Tris缓冲生理盐水(以下,称为TBSB)稀释的抗体溶液5 $\mu$ L、与27 ng/mL的Human Factor IXa beta (Enzyme Research Laboratories) 2.5 $\mu$ L和6 IU/mL的Novact(注册商标) M(化学及血清疗法研究所) 2.5 $\mu$ L混合后,在384孔板中在室温孵育30分钟。

[0601] 添加24.7 $\mu$ g/mL的Human Factor X (Enzyme Research Laboratories) 5 $\mu$ L而使该混合液中的酶反应开始,2分钟后,添加0.5 M EDTA 5 $\mu$ L而使之停止。添加生色底物溶液5 $\mu$ L,由此使显色反应开始。20分钟的显色反应后,使用SpectraMax 340PC<sup>384</sup> (Molecular Devices)测定405 nm的吸光度变化。F.Xa产生促进活性通过从添加有抗体的反应液的吸光度中减去未添加抗体的反应液的吸光度而得的值来表示。

[0602] Human Factor IXa、Novact(注册商标) M和Human Factor Xde 溶剂是TBCP(含

有93.75 $\mu$ M 磷脂溶液 (SYSMEX CO.)), 7.5 mM CaCl<sub>2</sub>, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>的TBSB)。生色底物溶液S-2222<sup>TM</sup>(CHROMOGENIX)用纯水溶解至1.47 mg/mL来使用。

[0603] 抗体的F.Xase抑制作用也通过已经记载的方法来评价。

[0604] 各修饰双特异性抗体的F.Xa产生促进活性示于图4,各双特异性抗体的F.Xase抑制作用示于图5。

[0605] 作为F.Xa产生促进活性高且F.Xase抑制作用低的双特异性抗体,本申请发明人得到了Q85-G4k/J268-G4h/L406-k、Q85-G4k/J321-G4h/L334-k、Q64-z7/J344-z107/L406-k、Q64-z7/J326-z107/L334-k。应予说明,作为抗人F.IXa抗体H链,发现了Q64-z7(序列编号:10)、Q85-G4k(序列编号:11),作为F.Xa产生促进活性上升的共有抗体L链,发现了L334-k(序列编号:30)、L406-k(序列编号:33)。虽然Q85-G4k/J268-G4h/L406-k、Q85-G4k/J321-G4h/L334-k、Q64-z7/J344-z107/L406-k、Q64-z7/J326-z107/L334-k的F.Xase抑制作用稍微提高,但F.Xa产生促进活性却大幅提高。对于这些修饰抗体,与F.Xase抑制作用的提高相比,F.Xa产生促进活性非常大,因而与样本抗体相比可以进一步分离F.Xa产生促进活性与F.Xase抑制作用。这样,发现了抑制F.Xase抑制作用的同时还使F.Xa产生促进活性提高的组合。

[0606] 为了通过双特异性抗体来代替F.VIII的功能,认为优选的是发现的样本抗体的F.Xa产生促进活性更高,而为了在临床上对维持F.VIII的功能的患者和接受利用F.VIII制剂的治疗的患者使用,认为优选的是F.Xase抑制作用更低。因此,进一步进行改变,制作不提高F.Xase抑制作用,而进一步提高F.Xa产生促进活性的双特异性抗体。

[0607] 结果,作为F.Xa产生促进活性高且F.Xase抑制作用低的双特异性抗体,得到了Q153-G4k/J232-G4h/L406-k、Q354-z106/J259-z107/L324-k、Q360-G4k/J232-G4h/L406-k、Q360-z118/J300-z107/L334-k、Q405-G4k/J232-G4h/L248-k、Q458-z106/J346-z107/L408-k、Q460-z121/J327-z119/L334-k、Q499-z118/J327-z107/L334-k、Q499-z118/J327-z107/L377-k、Q499-z118/J346-z107/L248-k、Q499-z121/J327-z119/L404-k、Q499-z121/J339-z119/L377-k、Q153-G4k/J142-G4h/L180-k。应予说明,作为抗人F.IXa抗体H链,发现了Q153-G4k(序列编号:12)、Q354-z106(序列编号:13)、Q360-G4k(序列编号:14)、Q360-z118(序列编号:15)、Q405-G4k(序列编号:16)、Q458-z106(序列编号:17)、Q460-z121(序列编号:18)、Q499-z118(序列编号:19)、Q499-z121(序列编号:20),作为F.Xa产生促进活性提高的抗人F.X抗体H链,发现了J232-G4h(序列编号:21)、J259-z107(序列编号:22)、J300-z107(序列编号:23)、J327-z107(序列编号:24)、J327-z119(序列编号:25)、J339-z119(序列编号:26)、J346-z107(序列编号:27)、J142-G4h(序列编号:170),作为共有抗体L链,发现了L248-k(序列编号:28)、L324-k(序列编号:29)、L377-k(序列编号:31)、L404-k(序列编号:32)、L408-k(序列编号:34)、L180-k(序列编号:171)。

[0608] 这些抗体的F.Xa产生促进活性极其高,而F.Xase抑制作用却受到抑制,因而认为具有对于维持F.VIII的功能的患者和接受利用F.VIII制剂的治疗的患者也极其有用的性质。通常,抗体的半衰期长且可以皮下给药,因而与血友病A中现有的FVIII制剂的基于静脉内给药的定期补充疗法相比,认为这些双特异性抗体可对血友病A患者具有更高价值。

[0609] 实施例1和实施例2中使用的各链的可变区的序列比较示于图6A~D。为了提高双特异性抗体的F.Xa产生促进活性,已知重要的是例如以下的氨基酸。抗人F.IXa抗体H链中

34位的异亮氨酸、35位的天冬酰胺或谷氨酰胺或丝氨酸、49位的丝氨酸、61位的精氨酸、62位的谷氨酸、96位的丝氨酸或苏氨酸、98位的赖氨酸或精氨酸、99位的丝氨酸或谷氨酸、100位的苯丙氨酸或酪氨酸、100b位的甘氨酸、102位的酪氨酸等。抗人F.X抗体H链中35位的天冬氨酸、53位的精氨酸、73位的赖氨酸、76位的甘氨酸、96位的赖氨酸或精氨酸、98位的酪氨酸、100位的酪氨酸、100a位的组氨酸等。共有抗体L链中27位的赖氨酸或精氨酸、30位的谷氨酸、31位的精氨酸、32位的谷氨酰胺、50位的精氨酸或谷氨酰胺、52位的丝氨酸、53位的精氨酸、54位的赖氨酸、55位的谷氨酸、92位的丝氨酸、93位的丝氨酸、94位的脯氨酸、95位的脯氨酸等(可变区的氨基酸编号基于Kabat编号(Kabat EA et al. 1991. Sequences of Proteins of Immunological Interest.NIH))。

[0610] 产业实用性

[0611] 通过本发明,提供代替F.VIII的功能的活性高的多特异性抗原结合分子,其为识别酶和该酶的底物这两者的抗体。另外,还提供代替F.VIII的功能的活性高、并且F.Xase抑制作用低的多特异性抗原结合分子,其为识别酶和该酶的底物这两者的抗体。

[0612] 通常,认为人源化抗体在血中的稳定性高,免疫原性低,因而认为本发明的多特异性抗体作为药品极其具有希望。

## 序列表

<110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

<120> 具有代替凝血因子VIII的功能的功能的多特异性抗原结合分子

<130> C1-A1007P

<150> JP 2010-257022

<151> 2010-11-17

<160> 179

<170> PatentIn 3.4版

<210> 1

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 1

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
                                20    25    30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                                35    40    45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg His Ser Val

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr 65	70	75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85	90	95
Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe 100	105	110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly 115	120	125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 130	135	140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val 145	150	155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe 165	170	175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val 180	185	190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val 195	200	205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365



Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp  
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445

<210> 2

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 2

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
 20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

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

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
 325 330 335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp  
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445

<210> 3

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 3

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
 20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

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

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Phe Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

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

<210> 4

<211> 444

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 4

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
          50                   55                   60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
65                   70                   75                   80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Arg Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
          100                   105                   110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
          115                   120                   125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
          130                   135                   140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp



145	150	155	160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu			
	165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser			
	180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro			
	195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro			
	210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe			
	225	230	240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
	245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val			
	260	265	270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
	275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
	290	295	300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
325 330 335

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

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

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
405 410 415

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
435 440

<210> 5

<211> 444

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 5

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
          50                   55                   60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
65                   70                   75                   80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
          100                   105                   110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
          115                   120                   125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140

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

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 245 250 255

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

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325 330 335

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

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

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
 435 440

<210> 6

<211> 444

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 6

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
  50                   55                   60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
65                   70                   75                   80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Asn His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
          100                   105                   110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140

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

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 245 250 255

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

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325 330 335

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

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His



420

425

430

Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 444

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列

&lt;400&gt; 7

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Lys Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Gln Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140

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

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

	245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val			
	260	265	270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
	275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
	290	295	300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
	305	310	315
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
	325	330	335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			
	340	345	350
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val			
	355	360	365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly			
	370	375	380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp			
	385	390	395
			400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415

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

Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440

<210> 8

<211> 213

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 8

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65	70	75	80
Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Leu Thr	85	90	95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro	100	105	110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr	115	120	125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys	130	135	140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu	145	150	155
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser	165	170	175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala	180	185	190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe	195	200	205
Asn Arg Gly Glu Cys	210		

<210> 9

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 9

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn  
                  20                   25                   30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                  35                   40                   45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
                  50                   55                   60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65                   70                   75                   80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
                  100                   105                   110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115

120

125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 10

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 10

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
 20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

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

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Phe Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140

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

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe



	165	170	175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val			
	180	185	190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val			
	195	200	205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys			
	210	215	220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly			
	225	230	240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
	245	250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu			
	260	265	270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
	275	280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg			
	290	295	300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
	305	310	320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
 325 330 335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp  
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445

<210> 11

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列



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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp  
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

<210> 12

<211> 448



Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp  
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu



435

440

445

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 448

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列

&lt;400&gt; 13

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
                   20                    25                    30

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
                   50                    55                    60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65                    70                    75                    80

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

Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
                   100                    105                    110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260	265	270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
275	280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
290	295	300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
305	310	315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu		
325	330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
340	345	350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
355	360	365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
370	375	380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
385	390	395
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
405	410	415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445

<210> 14

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 14

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
 20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85					90					95					
Ala	Arg	Arg	Ser	Gly	His	Asn	Tyr	Gly	Gly	Gly	Trp	Tyr	Phe	Asp	Tyr
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
			115					120					125		
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser
			130					135					140		
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
			145					150					155		160
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
				165					170					175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180					185						190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val
			195					200					205		
Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys
			210					215					220		
Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly
			225					230					235		240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp  
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445

<210> 15

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 15

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
 20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
130 135 140

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
210 215 220



Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
 325 330 335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
435 440 445

<210> 16  
<211> 448  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 16

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Phe Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355

360

365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp  
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 448

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列

&lt;400&gt; 17

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
 20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Ser Gly Lys Ser Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

	180	185	190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val			
	195	200	205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys			
	210	215	220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly			
	225	230	235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
	245	250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu			
	260	265	270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
	275	280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
	290	295	300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
	305	310	315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu			
	325	330	335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445

<210> 18

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 18

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly



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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
 325 330 335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440 445

<210> 19

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 19

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
                  20                    25                    30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                  35                    40                    45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
                  50                    55                    60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65                    70                    75                    80

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

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
                  100                    105                    110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
                  115                    120                    125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
                  130                    135                    140

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
325 330 335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
435 440 445

<210> 20

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 20

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
                  20                   25                   30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
          35                   40                   45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
      50                   55                   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65                   70                   75                   80

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

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
          100                   105                   110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
          115                   120                   125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His



275	280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg 290	295	300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys 305	310	315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu 325	330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr 340	345	350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu 355	360	365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp 370	375	380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val 385	390	395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp 405	410	415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His 420	425	430

Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440 445

<210> 21  
 <211> 444  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 21

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly

100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe 115	120	125
Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu 130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp 145	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu 165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser 180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro 195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro 210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe 225	230	235
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro 245	250	255

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

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325 330 335

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

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

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
 435 440

<210> 22

<211> 444

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 22

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140

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

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 245 250 255

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

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325 330 335

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

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415

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

Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440

<210> 23

<211> 444

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 23

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60



Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
130 135 140

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

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 245 250 255

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

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325 330 335

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

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370	375	380																	
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp																			
385	390	395																	400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp																			
	405	410																	415
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His																			
	420	425																	430
Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro																			
	435	440																	
<210>	24																		
<211>	444																		
<212>	PRT																		
<213>	人工																		
<220>																			
<223>	人工序列																		
<400>	24																		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala																			
1	5	10																	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn																			
	20	25																	30
Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met																			
	35	40																	45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140

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

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro		
210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
	245	250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val		
	260	265 270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
	275	280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
	290	295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
305	310	315 320
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
	325	330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
	340	345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415

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

Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440

<210> 25

<211> 444

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 25

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 245 250 255

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

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325 330 335



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

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415

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

Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440

<210> 26

<211> 444

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 26

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140

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

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 245 250 255

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

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325 330 335

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

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415

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

Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440

<210> 27

<211> 444

<212> PRT

<213> 人工

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列

&lt;400&gt; 27

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
                   50                    55                    60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
                   100                    105                    110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
                   115                    120                    125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
                   130                    135                    140

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

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
     195                                      200                                      205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
     210                                      215                                      220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 225                                      230                                      235                                      240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
     245                                      250                                      255

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

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
     275                                      280                                      285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

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

<210> 28  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 28

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Lys Asn Ile Glu Arg Asn  
                   20                    25                    30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
                   35                    40                    45

Tyr Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
                   50                    55                    60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                    70                    75                    80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
                   100                    105                    110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly



115

120

125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 29

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 29

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165

170

175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 30

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 30

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60



210

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 214

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列

&lt;400&gt; 31

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln  
                   20                    25                    30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
                   35                    40                    45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
                   50                    55                    60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                    70                    75                    80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
                   100                    105                    110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 32

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 32

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 33

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 33

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
 35 40 45



Tyr Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210

<210> 34

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 34

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln  
                  20                   25                   30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
          35                   40                   45

Tyr Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
          50                   55                   60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65                   70                   75                   80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 35

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工

<220>



<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 36

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
                  20                   25                   30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                  35                   40                   45

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

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe  
                  100                   105                   110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                  115                   120

<210> 37  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 37

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
                   20                    25                    30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                   35                    40                    45

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

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Phe Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe  
                   100                    105                    110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 123

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列

&lt;400&gt; 38

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
                   20                    25                    30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                   35                    40                    45

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

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Tyr Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
                   100                    105                    110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 39

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 39

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80

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



Ala Thr Arg Ala Gly His Asn Tyr Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 40

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 40

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
 20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
                                   100                                  105                                  110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                                   115                                  120

<210> 41

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 41

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
                                   20                                  25                                  30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                                   35                                  40                                  45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
                                   50                                  55                                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr			
	100	105	110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	
<210> 42			
<211> 123			
<212> PRT			
<213> 人工			
<220>			
<223> 人工序列			
<400> 42			
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr			
	20	25	30
Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val			
	50	55	60



Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Ser Gly Lys Ser Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 44

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 44

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
 20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Ser Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 45

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 45

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

20

25

30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 46

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 46

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 47

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 47



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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 48

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 48

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
                  50                   55                   60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
65                   70                   75                   80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Arg Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
                  100                   105                   110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                  115

<210> 49

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 49

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
                  50                   55                   60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
65                   70                   75                   80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
                  100                   105                   110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                  115

<210> 50  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 50

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
                   50                    55                    60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
                   100                    105                    110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 51

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列

&lt;400&gt; 51

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
                   50                    55                    60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Asn His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
                   100                    105                    110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 52

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 52

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
      50                   55                   60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
65                   70                   75                   80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 53

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 53

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80





65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys	85	90	95
Ala Arg Arg Gln Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly	100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115		
<210> 55			
<211> 119			
<212> PRT			
<213> 人工			
<220>			
<223> 人工序列			
<400> 55			
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala	1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn	20	25	30
Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	35	40	45
Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe	50	55	60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
 65                                70                                75                                80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
    100                                105                                110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
    115

<210> 56

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 56

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn  
    20                                25                                30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
    35                                40                                45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

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

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

<210> 57

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 57

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

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

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

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 58

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Lys Asn Ile Glu Arg Asn  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50	55	60																	
Ser	Arg	Tyr	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro				
65					70					75				80					
Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Ser	Pro	Pro	Leu				
				85					90					95					
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys									
			100					105											
<210>	59																		
<211>	107																		
<212>	PRT																		
<213>	人工																		
<220>																			
<223>	人工序列																		
<400>	59																		
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly				
1				5					10					15					
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Arg	Asn	Ile	Glu	Arg	Asn				
			20					25					30						
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ile				
		35					40					45							
Tyr	Arg	Ala	Asp	Arg	Lys	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly				
50						55						60							

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

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

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

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 60

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

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

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

<210> 61

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 61

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65                            70                            75                            80

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

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

<210> 62

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 62

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln  
                  20                            25                            30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
                  35                            40                            45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
50                            55                            60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro



65	70	75	80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu			
	85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105	
<210> 63			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 人工			
<220>			
<223> 人工序列			
<400> 63			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln			
	20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile			
	35	40	45
Tyr Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly			
	50	55	60
Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80

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

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

<210> 64

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 64

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

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

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

<210> 65

<211> 325

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 65

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu  
 325

<210> 66

<211> 325

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 66

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu  
 325

<210> 67  
 <211> 325  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 67

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
                   20                   25                   30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
           35                   40                   45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
       50                   55                   60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
 65                   70                   75                   80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
                   85                   90                   95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro  
           100                   105                   110



Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu  
 325

<210> 68

<211> 325

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 68

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu  
 325

<210> 69

<211> 325

<212> PRT

<213> 人工

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列

&lt;400&gt; 69

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
                   20                    25                    30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
                   35                    40                    45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
                   50                    55                    60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65                    70                    75                    80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
                   85                    90                    95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
                   100                    105                    110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
                   115                    120                    125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 130                    135                    140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290	295	300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
305	310	315 320
Leu Ser Leu Ser Pro		
	325	
<210> 70		
<211> 325		
<212> PRT		
<213> 人工		
<220>		
<223> 人工序列		
<400> 70		
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
1	5	10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
	20	25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
	35	40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
	50	55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
65	70	75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys



225	230	235	240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
	245	250	255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
	260	265	270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
	275	280	285
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser			
	290	295	300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser			
	305	310	315
			320
Leu Ser Leu Ser Pro			
			325
<210> 71			
<211> 325			
<212> PRT			
<213> 人工			
<220>			
<223> 人工序列			
<400> 71			
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg			
1	5	10	15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

	165	170	175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
	180	185	190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu			
	195	200	205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
	210	215	220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Cys Glu Met Thr Lys			
	225	230	235
Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
	245	250	255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
	260	265	270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser			
	275	280	285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser			
	290	295	300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
	305	310	315
			320

Leu Ser Leu Ser Leu  
325

<210> 72

<211> 325

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 72

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
20                   25                   30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
35                   40                   45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
50                   55                   60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
65                   70                   75                   80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85                   90                   95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

	100	105	110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
	115	120	125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
	130	135	140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
	145	150	155
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr			
	165	170	175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
	180	185	190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu			
	195	200	205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
	210	215	220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys			
	225	230	235
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
	245	250	255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser  
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro  
 325

<210> 73

<211> 325

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 73

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35

40

45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser  
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro  
 325

<210> 74  
 <211> 107  
 <212> PRT



<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 74

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

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
                  20                   25                   30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
                  35                   40                   45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
                  50                   55                   60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
65                   70                   75                   80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
                  85                   90                   95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                  100                   105

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 75

Tyr Tyr Asp Met Ala  
1                      5

<210> 76

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 76

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg His Ser Val Lys  
1                      5                      10                      15

Gly

<210> 77

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 77

Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe



<220>

<223> 人工序列

<400> 80

Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe  
 1                          5                          10

<210> 81

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 81

Tyr Tyr Asp Met Ala  
 1                          5

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 82

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val Lys  
 1                          5                          10                          15

Gly



<400> 85

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val Lys  
1                      5                      10                      15

Gly

<210> 86

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 86

Arg Ala Gly His Asn Tyr Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
1                      5                      10

<210> 87

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 87

Tyr Tyr Asp Ile Asn  
1                      5

<210> 88

<211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 88

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val Lys  
 1                   5                           10                           15

Gly

<210> 89  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 89

Arg Ala Gly His Asn Tyr Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 1                   5                           10

<210> 90  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 90

Tyr Tyr Asp Ile Asn  
1 5

<210> 91

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 91

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 92

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 92

Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 93



<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 93

Tyr Tyr Asp Ile Gln  
1                      5

<210> 94  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 94

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys  
1                      5                      10                      15

Gly

<210> 95  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 95

Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
1                   5                   10

<210> 96

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 96

Tyr Tyr Asp Ile Ser  
1                   5

<210> 97

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 97

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys  
1                   5                   10                   15

Gly

<210> 98

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 98

Arg Ser Gly His Asn Phe Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 1                   5                   10

<210> 99  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 99

Tyr Tyr Asp Ile Gln  
 1                   5

<210> 100  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 100

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys  
 1                   5                   10                   15

Gly

<210> 101  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 101

Arg Ser Gly Lys Ser Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
1                    5                    10

<210> 102  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 102

Tyr Tyr Asp Ile Gln  
1                    5

<210> 103  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 103

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys  
 1                    5                    10                    15

Gly

<210> 104

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 104

Arg Ser Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 1                    5                    10

<210> 105

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 105

Tyr Tyr Asp Ile Gln  
 1                    5

<210> 106  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 106

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys  
 1                    5                    10                    15

Gly

<210> 107  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 107

Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 1                    5                    10

<210> 108  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 108

Asp Asn Asn Met Asp  
1                      5

<210> 109

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 109

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

Asp

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 110

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu  
1                      5                      10

<210> 111  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 111

Asp Asn Asn Met Asp  
 1                      5

<210> 112  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 112

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

Asp

<210> 113  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工



<220>

<223> 人工序列

<400> 113

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu  
1                    5                    10

<210> 114

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 114

Asp Asn Asn Met Asp  
1                    5

<210> 115

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 115

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

Asp

<210> 116  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 116

Arg Lys Ser Arg Gly Tyr His Leu Asp Glu  
1                    5                    10

<210> 117  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 117

Asp Asn Asn Met Asp  
1                    5

<210> 118  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 118

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

Asp

<210> 119

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 119

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu  
1                    5                    10

<210> 120

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 120

Asp Asn Asn Met His  
1                    5

<210> 121

<211> 17

<212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 121

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

Asp

<210> 122  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 122

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu  
 1                      5                      10

<210> 123  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 123

Asp Asn Asn Met Asp  
1 5

<210> 124  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 124

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

Asp

<210> 125  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 125

Arg Lys Ser Tyr Gly Asn His Leu Asp Glu  
1 5 10

<210> 126  
<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 126

Asp Asn Asn Met Asp

1                      5

<210> 127

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 127

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1                      5                      10                      15

Asp

<210> 128

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 128

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu  
1 5 10

<210> 129

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 129

Asp Asn Asn Met Asp  
1 5

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 130

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

Asp

<210> 131

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 131

Arg	Lys	Ser	Tyr	Gly	Tyr	His	Leu	Asp	Glu
1				5					10

<210> 132

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 132

Asp	Asn	Asn	Met	Asp
1			5	

<210> 133

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 133

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



Asp

<210> 134  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 134

Arg Gln Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu  
1                   5                   10

<210> 135  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 135

Asp Asn Asn Met Asp  
1                   5

<210> 136  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 136

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

Asp

<210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 137

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu  
1                    5                    10

<210> 138

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 138

Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn Leu Ala  
1                    5                    10

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 139

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser  
1 5

<210> 140

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 140

Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Leu Thr  
1 5

<210> 141

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 141

Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn Leu Ala  
1 5 10

<210> 142

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 142

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser  
1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 143

Gln Gln Tyr Tyr Ser Pro Pro Leu Thr  
1 5

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 144

Lys Ala Ser Lys Asn Ile Glu Arg Asn Leu Ala  
1                   5                   10

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 145

Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser  
1                   5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 146

Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu Thr  
1                   5

<210> 147

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 147

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn Leu Ala  
1                            5                            10

<210> 148

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 148

Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser  
1                            5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 149

Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu Thr  
1                            5

<210> 150

<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 150

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn Leu Ala  
1                   5                   10

<210> 151  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 151

Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser  
1                   5

<210> 152  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 152

Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu Thr  
1                   5

<210> 153  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 153

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala  
1                    5                    10

<210> 154  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 154

Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser  
1                    5

<210> 155  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 155



Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu Thr  
1 5

<210> 156  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 156

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala  
1 5 10

<210> 157  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> 人工序列

<400> 157

Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser  
1 5

<210> 158  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 158

Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu Thr  
1                      5

<210> 159

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 159

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala  
1                      5                      10

<210> 160

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 160

Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser  
1                      5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 161

Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu Thr  
1 5

<210> 162

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 162

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala  
1 5 10

<210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 163

Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser  
1 5

<210> 164  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 164

Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu Thr  
 1 5

<210> 165  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 165

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

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

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

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

Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Gln Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Glu Gly Thr  
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 166

<211> 119

<212> PRT

<213> 智人

<400> 166

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

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

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

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

Lys Gly Arg Val Ile Met Thr Ile Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Arg Ser Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Arg Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 167

<211> 106

<212> PRT

<213> 智人

<400> 167

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala  
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Ile Thr  
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 168

<211> 326

<212> PRT

<213> 智人

<400> 168

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp



245

250

255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 325

<210> 169

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 169

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

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35

40

45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 100 105

<210> 170

<211> 444

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 170

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Ile Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Arg Ser Tyr Gly Tyr Tyr His Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140

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

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro		
210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val		
260	265	270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
290	295	300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
305	310	315
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
325	330	335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
340	345	350

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

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
 435 440

<210> 171

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 171

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 172

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 172

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Ile Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr

65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85	90	95
Ala Arg Arg Arg Ser Tyr Gly Tyr Tyr His Asp Glu Trp Gly Glu Gly	100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115		
<210> 173			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 人工			
<220>			
<223> 人工序列			
<400> 173			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn	20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile	35	40	45
Tyr Ser Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly	50	55	60





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

Asp

<210> 176  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 176

Arg	Arg	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Tyr	His	Asp	Glu
1			5						10

<210> 177  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>  
 <223> 人工序列

<400> 177

Lys	Ala	Ser	Arg	Asn	Ile	Glu	Arg	Asn	Leu	Ala
1				5						10

<210> 178  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 178

Ser Ala Ser Arg Lys Glu Ser  
1                    5

<210> 179

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工序列

<400> 179

Gln Gln Tyr Tyr Ser Pro Pro Leu Thr  
1                    5

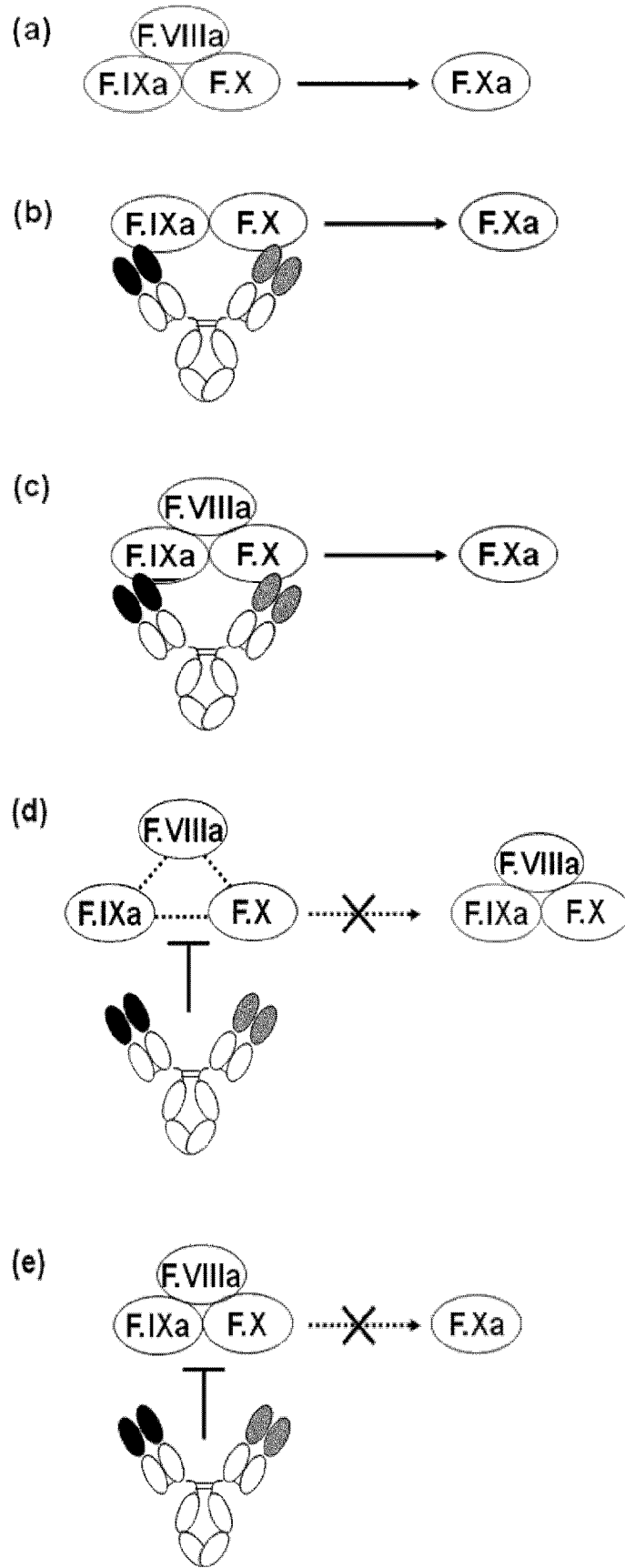


图1

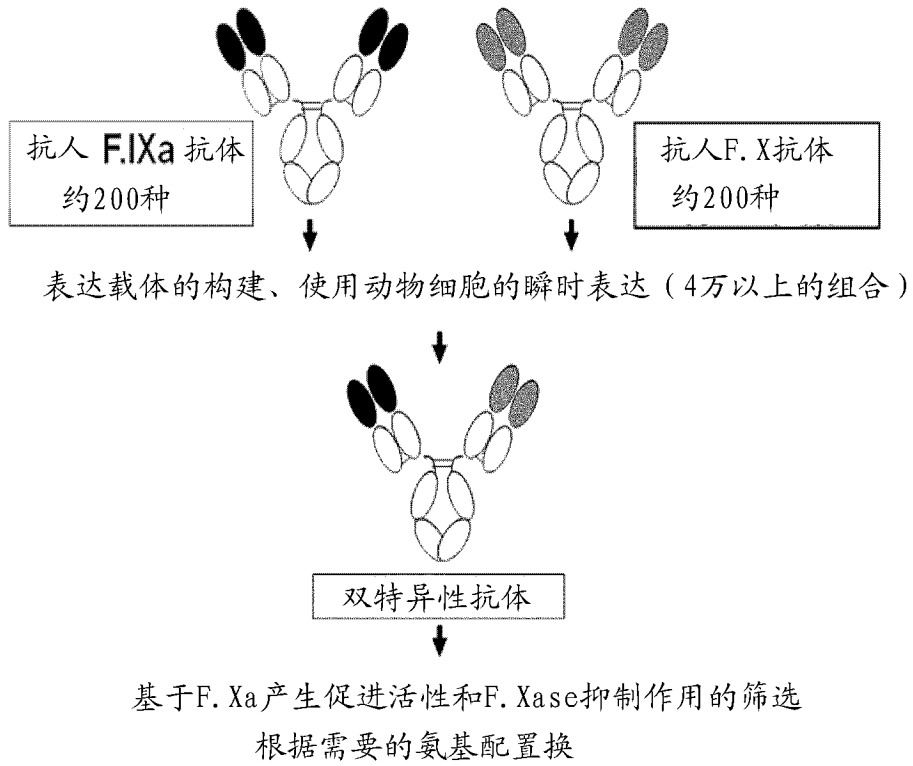


图2

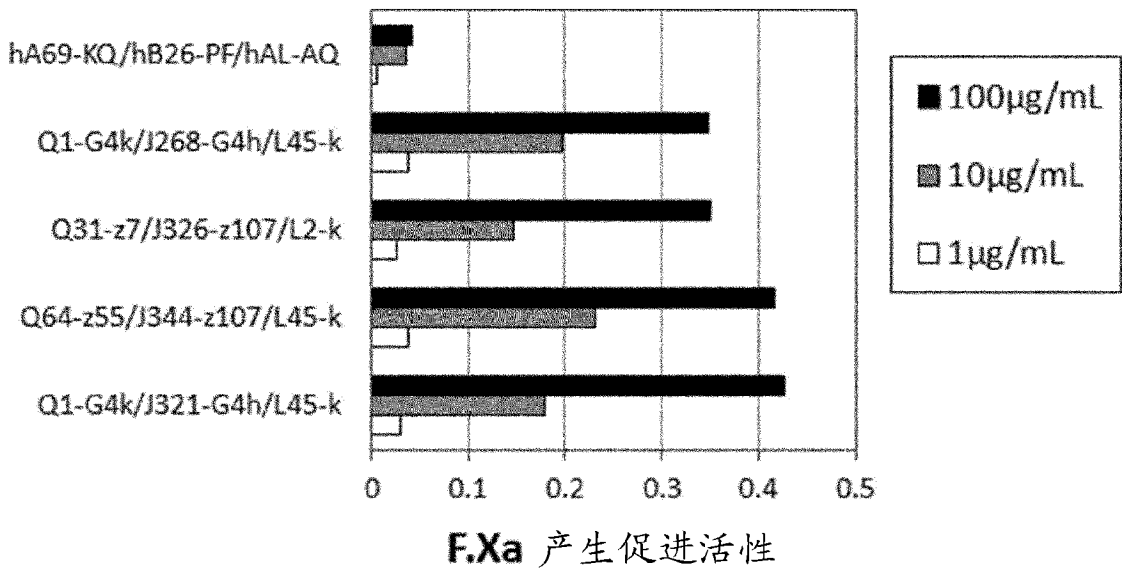


图3

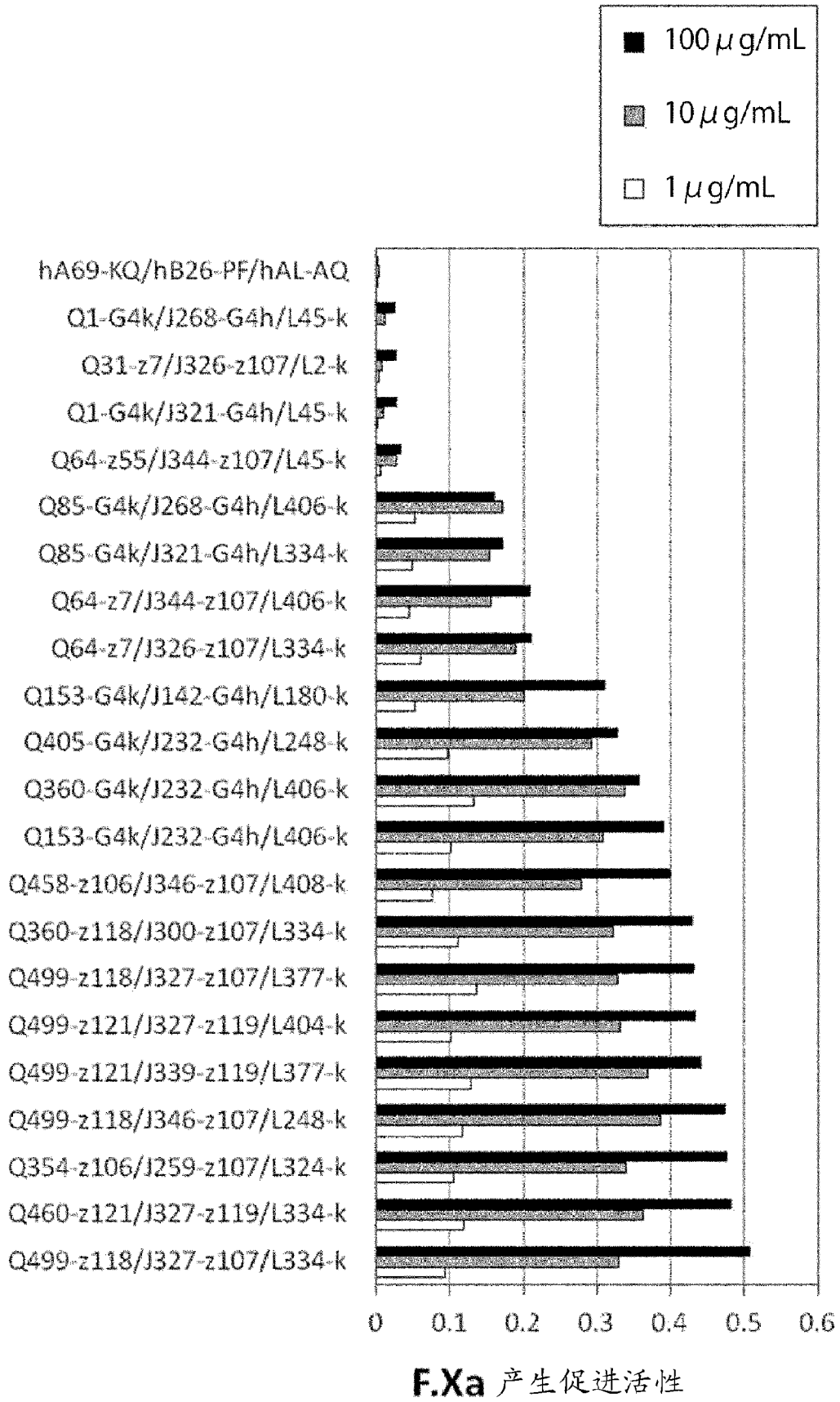


图4

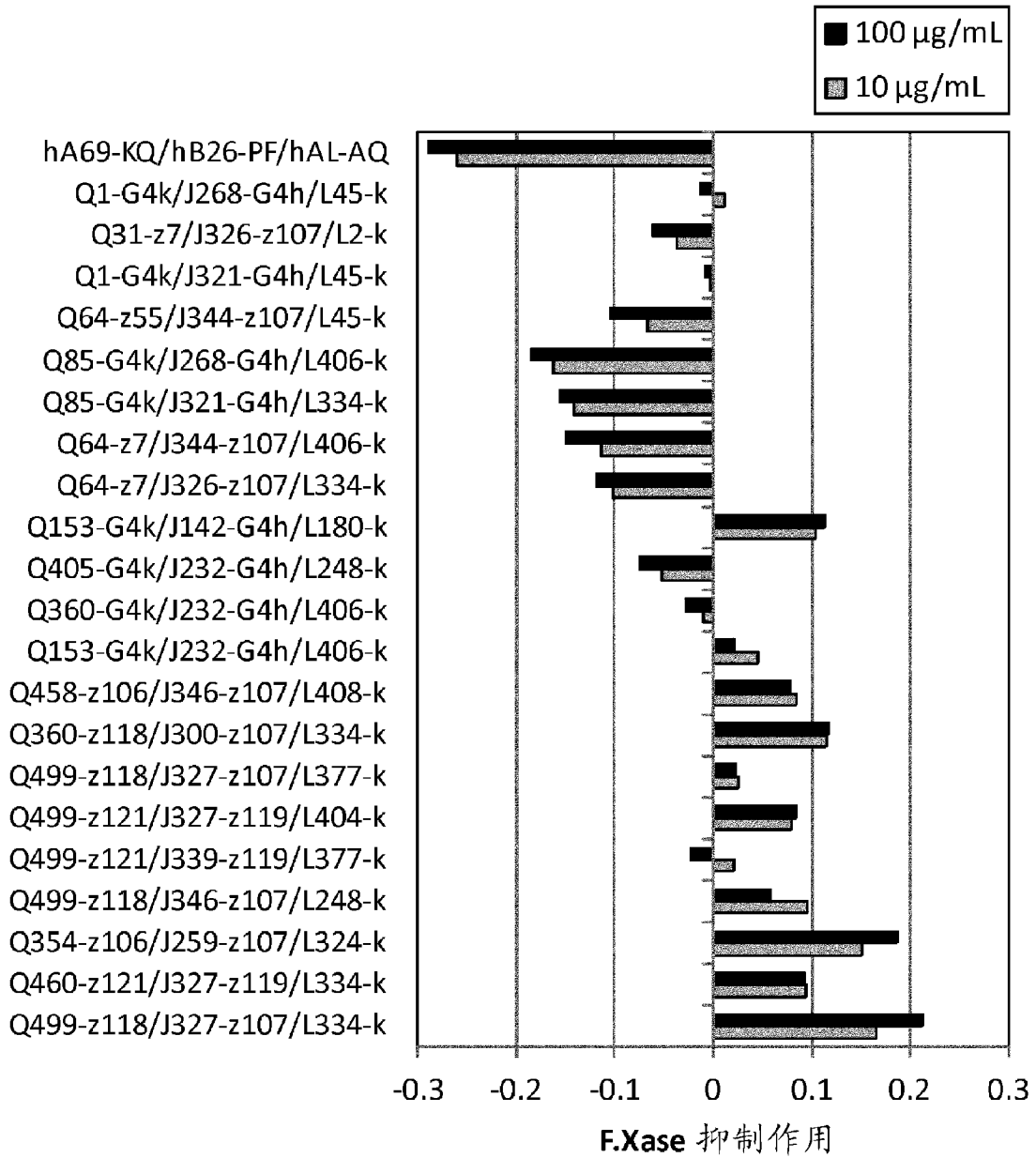


图5

	FR 1	CDR 1	FR 2
Name	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 a b	3 1 2 3 4 5 a b	3 4 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
Q1	Q V Q L V E S G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S	Y Y D M A - -	W V R Q A P G K G L E W V A
Q31	Q1		
Q64	Q1		
Q85	Q1		
Q153	Q1	I N	S
Q354	Q1	I N	S
Q360	Q1	I Q	S
Q405	Q1	I S	S
Q458	Q1	I Q	S
Q460	Q1	I Q	S
Q499	Q1	I Q	S

	CDR 2	FR 3
Name	5 0 1 2 a b c 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5	6 7 8 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 a b c 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4
Q1	S I S P - - S G G S T Y Y R H S V K G	R F T V S R D N A K N S L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R
Q31	Q1	
Q64	Q1	
Q85	Q1	
Q153	Q1	I
Q354	Q1	I S T
Q360	Q1	I S T
Q405	Q1	I S T
Q458	Q1	I S T
Q460	Q1	I S T
Q499	Q1	I S T

图6A







	FR 1	CDR 1	FR 2	CDR 2
	0	1	2	3
Name	1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6	2	3	4
L2	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C	K A S Q	W Y Q Q K P G Q A P K L L I Y S	A S
L45				
L248		K		R
L324		R		R
L334		R		R
L377		R		R
L404		R		R
L406		R		R
L408		R		R
L180		R		R

	FR 3	CDR 3	FR 4
	5	6	7
Name	7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7	8	9
L2	G V P D R F S G S R Y G T D F T L T I S S L Q P E D L A T Y Y C	Q Q Y Y S G	L T F G G G T K V E I K
L45			
L248		I	S
L324		I	S
L334		I	S
L377		I	S
L404		I	S
L406		I	S
L408		I	S
L180		I	S

图6D