(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102099051 A
(43)申请公布日 2011.06.15

(21)申请号 200980126115.2

(22)申请日 2009.06.05

(30)优先权数据
61/059,237 2008.06.05 US
61/109,455 2008.10.29 US
61/167,763 2009.04.08 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2011.01.06

(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2009/046451 2009.06.05

(87)PCT申请的公布数据
WO2009/149377 EN 2009.12.10

(71)申请人 津莫吉尼蒂克斯公司
地址 美国华盛顿
申请人 百时美施贵宝公司

(72)发明人 D·F·豪斯曼 M·G·多德斯

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 刘晓东

(51)Int.Cl.
A61K 38/21(2006.01)
A61K 38/20(2006.01)
A61P 31/20(2006.01)

权利要求书 6 页 说明书 64 页
序列表 111 页

(54)发明名称

利用聚乙二醇化的 III 型干扰素治疗丙型肝炎

(57)摘要

本发明公开了单独使用聚乙二醇化 III 型干扰素 (IL-28A、IL-28B 和 IL-29) 或与其它抗病毒制剂联合使用治疗感染丙型肝炎病毒的病人的方法。

CN 102099051 A

1. 治疗已感染或有风险感染丙型肝炎病毒的病人的方法，包括对该病人施用治疗有效量的聚乙二醇化 III 型干扰素。

2. 治疗已感染或有风险感染丙型肝炎病毒的病人的方法，包括对该病人施用治疗有效量的药物制剂，该药物制剂包含聚乙二醇化 III 型干扰素和药用可接受载体。

3. 权利要求 1 和 2 的方法，其中所述聚乙二醇化 III 型干扰素依照以下的给药时间安排施用于所述病人：每周一剂、每周两剂、每周三剂、每隔一天一剂、每三天一剂、和每两周一剂。

4. 权利要求 1 和 2 的方法，其中所述 III 型干扰素选自 IL-28A 多肽、IL-28B 多肽和 IL-29 多肽。

5. 权利要求 4 的方法，其中所述 IL-28A 多肽选自 SEQ IDNOs：2，4，6，8，10 和 12。

6. 权利要求 4 的方法，其中所述 IL-28B 多肽选自 SEQ IDNOs：14，16，18，20，22，24，26，28，30 和 32。

7. 权利要求 4 的方法，其中所述 IL-29 多肽选自 SEQ IDNOs：34，36，38，40，42，44，46，48，50，52，54，56，58，60，62，64，66，68，70，72，74，76，78，80，82，84，86，88，90，92，94，96，98，100，102，104，106，108，110，115，117，119，121 和 123。

8. 权利要求 1 和 2 的方法，其中所述聚乙二醇化 III 型干扰素或药物制剂是以胃肠外途径施用的。

9. 权利要求 8 的方法，其中所述聚乙二醇化 III 型干扰素是通过注射或输注施用的。

10. 权利要求 8 的方法，其中所述聚乙二醇化 III 型干扰素或药物制剂是通过静脉内、肌肉内、皮下、皮内或腹膜内施用的。

11. 权利要求 1 和 2 的方法，其中所述治疗有效量的聚乙二醇化 III 型干扰素或药物制剂是以以下剂量施用于所述病人的：小于 0.5μg/kg、0.5 至 1.0μg/kg、1.0 至 1.5μg/kg、1.5 至 2.0μg/kg、2.0 至 2.5μg/kg、2.5 至 3.0μg/kg、3.0 至 3.5μg/kg、3.5 至 4.0μg/kg、4.0 至 4.5μg/kg、4.5 至 5.0μg/kg、5.0 至 5.5μg/kg、5.5 至 6.0μg/kg、6.0 至 6.5μg/kg、6.5 至 7.0μg/kg、7.0 至 7.5μg/kg、7.5 至 8.0μg/kg、8.0 至 8.5μg/kg、8.5 至 9.0μg/kg、9.0 至 9.5μg/kg、9.5 至 10.0μg/kg、大于 10.0μg/kg、约 60-80μg 的固定剂量、约 80-100μg 的固定剂量、约 100-120μg 的固定剂量、约 120-140μg 的固定剂量、约 140-160μg 的固定剂量、约 160-180μg 的固定剂量、约 180-200μg 的固定剂量、约 200-220μg 的固定剂量、约 220-240μg 的固定剂量、约 240-260μg 的固定剂量、约 260-280μg 的固定剂量和约 280-300μg 的固定剂量。

12. 权利要求 1 和 2 的方法，其中所述病人选自丙型肝炎病人亚群，包括携带基因型 1 型丙型肝炎的未治疗病人；携带任何基因型的丙型肝炎的未治疗病人；共感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的病人；不耐受聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素的病人；禁忌使用聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素治疗的病人；等待肝脏移植或肝脏移植之后的病人；患代偿失调性肝脏疾病的病人；先前对作为单一药剂施用或者与利巴韦林或任何其它抗丙型肝炎药剂联合施用的聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素治疗无响应的病人，包括零响应者、响应者 / 复发者、或突破治疗的病人；对作为单一制剂施用或者与利巴韦林或任何其它抗丙型肝炎药剂联合施用的聚乙二醇化干

扰素 α、干扰素 α 或任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素的先前治疗不适应的病人；具有任何基础水平的丙型肝炎 RNA 的病人；以及肝硬化病人。

13. 权利要求 1 和 2 的方法，其中治疗持续时间是短于 20 周、20-24 周、24-28 周、28-32 周、32-36 周、36-40 周、40-44 周、44-48 周、48-52 周或长于 52 周。

14. 权利要求 1 和 2 的方法，其中所述方法进一步包括在施用所述聚乙二醇化 III 型干扰素或药物制剂之前、同时或之后施用至少一种抗丙型肝炎药剂。

15. 权利要求 14 的方法，其中所述抗丙型肝炎药剂选自聚合酶和 / 或蛋白酶抑制剂、A3AR 激动剂、Toll 样受体激动剂、单克隆抗体、植物性治疗药物、抗磷脂、免疫调节剂、抗炎药、噻唑立德、广谱免疫刺激物、炎症 / 纤维化抑制剂、亲环蛋白抑制剂、胰 - 半胱天冬酶抑制剂、HCV 免疫球蛋白、抗病毒药、抗感染药、RNA 抑制物、I 型葡糖苷酶抑制剂、IRES 抑制剂、苯扎贝特、核苷类似物、I 型干扰素或 II 型干扰素。

16. 权利要求 15 的方法，其中所述聚合酶和 / 或蛋白酶抑制剂是 VCH-916(Virochem)、GS9190(Gilead)、GSK625433(GlaxcoSmithKline)、ITMN-191(R-7227；InterMune)、R7128(Pharmasset/Roche)、VCH-759(Virochem)、R1626(Roche)、TMC435350(Medivir/Tibotec)、SCH503034(Boceprevir，Schering-Plough)、A-831(Arrow Therapeutics)、伐洛他滨 (NM283，IdenixPharmaceuticals) 或 VX950(替拉瑞韦，Vertex)。

17. 权利要求 15 的方法，其中所述 A3AR 激动剂是 CF102(Can-Fite)。

18. 权利要求 15 的方法，其中所述 Toll 样受体激动剂是 IMO-2125(Idera Pharmaceuticals)、艾托立宾 (ANA971，AnadysPharmaceuticals) 或 Actilon(CPG10101，Coley PharmaceuticalGroup)。

19. 权利要求 15 的方法，其中所述单克隆抗体是 AB68(XTLbio)。

20. 权利要求 15 的方法，其中所述植物性治疗药物是 PYN17(Phynova)。

21. 权利要求 15 的方法，其中所述抗磷脂是巴土昔单抗 (以前称为 Tarvacin；Peregrine)。

22. 权利要求 15 的方法，其中所述免疫调节剂是 NOV-205(Novelos Therapeutics)、奥谷法奈二钠 (Implicit Bioscience) 或胸腺法新 (胸腺素 α 1；SciClone/Sigma-Tau)。

23. 权利要求 15 的方法，其中所述抗炎药物是 CTS-1027(Conatus) 或 JBK-122(Jenken Biosciences)。

24. 权利要求 15 的方法，其中所述噻唑立德是 Alinia(硝唑尼特；Romark Laboratories)。

25. 权利要求 15 的方法，其中所述广谱免疫刺激物是 SCV-07(SciClone)。

26. 权利要求 15 的方法，其中所述炎症 / 纤维化抑制剂是 MitoQ(mitoquinone；Antipodean Pharmaceuticals)。

27. 权利要求 15 的方法，其中所述亲环蛋白抑制剂是 DEBIO-025(Debio Pharm Group)。

28. 权利要求 15 的方法，其中所述胰 - 半胱天冬酶抑制剂是 PF-03491390(以前称为 IDN-6556；Pfizer Pharmaceuticals)。

29. 权利要求 15 的方法，其中所述 HCV 免疫球蛋白是 Civacir(Nabi)。

30. 权利要求 15 的方法，其中所述抗病毒药是 Suvus(亚甲蓝，以前称为

BIVN-104(Virostat) ;Bioenvision)。

31. 权利要求 15 的方法，其中所述 I 型葡糖苷酶抑制剂是 MX-3253(celgosivir ; Migenix)。

32. 权利要求 15 的方法，其中所述 IRES 抑制剂是 VGX-410C(Mifepristone ;VGX Pharmaceuticals)。

33. 权利要求 15 的方法，其中所述苯扎贝特是 Hepaconda(Giaconda)。

34. 权利要求 15 的方法，其中所述核苷类似物是利巴韦林 (Roches 的 Copegus 或 Schering-Plough 的 Rebetol) 或 3- 羧氨基利巴韦林 (他利韦林，利巴韦林的前体药物 ; Valeant Pharmaceuticals)。

35. 权利要求 34 的方法，其中所述利巴韦林或 3- 羧氨基利巴韦林是以约 800-1200mg 的剂量给所述病人每日口服一次或两次而施用的。

36. 权利要求 15 的方法，其中所述 I 型干扰素是干扰素 α 或聚乙二醇化干扰素 α 。

37. 权利要求 36 的方法，其中所述干扰素 α 或聚乙二醇化的干扰素 α 是 PEGASYS(聚乙二醇化的干扰素 α -2a 或 peg-IFN-α -2a ;Roche)、PEG-INTRON(聚乙二醇化的干扰素 α -2b 或 peg-IFN-α -2b ;Schering-Plough)、Belerofon(Nautilus Biotech)、口服干扰素 α (Amarillo Biosciences)、BLX-883(Locteron ;BiolexTherapeutics/OctoPlus)、Multiferon(Viragen)、Albuferon(HumanGenome Sciences)、复合干扰素或 (干复津 ;Three Rivers Pharma)。

38. 权利要求 15 的方法，其中所述 I 型干扰素是 Ω 干扰素 (Intarcia Therapeutics)。

39. 对先前治疗之后具有复发基因型 I 型慢性丙型肝炎感染的病人进行治疗的方法，包括对该病人施用治疗有效量的聚乙二醇化 III 型干扰素。

40. 对先前治疗之后具有复发基因型 I 型慢性丙型肝炎感染的病人进行治疗的方法，包括对该病人施用治疗有效量的药物制剂，所述药物制剂包含聚乙二醇化 III 型干扰素和药用可接受载体。

41. 权利要求 39 和 40 的方法，其中所述给药时间安排选自每周一剂、每周两剂、每周三剂、每隔一天一剂、每三天一剂、或每两周一剂。

42. 权利要求 39 和 40 的方法，其中所述 III 型干扰素选自 IL-28A 多肽、IL-28B 多肽和 IL-29 多肽。

43. 权利要求 42 的方法，其中所述 IL-28A 多肽选自 SEQ IDNOs :2,4,6,8,10 和 12。

44. 权利要求 42 的方法，其中所述 IL-28B 多肽选自 SEQ IDNOs :14,16,18,20,22,24,26,28,30 和 32。

45. 权利要求 42 的方法，其中所述 IL-29 多肽选自 SEQ IDNOs :34,36,38,40,42,44,46,48,50,52,54,56,58,60,62,64,66,68,70,72,74,76,78,80,82,84,86,88,90,92,94,96,98,100,102,104,106,108,110,115,117,119,121 和 123。

46. 权利要求 39 和 40 的方法，其中所述聚乙二醇化 III 型干扰素或药物制剂是以胃肠外途径施用的。

47. 权利要求 46 的方法，其中通过胃肠外途径施用的聚乙二醇化 III 型干扰素或药物制剂是通过注射或输注施用的。

48. 权利要求 46 的方法，其中所述聚乙二醇化 III 型干扰素或药物制剂是通过静脉内、

肌肉内、皮下、皮内或腹膜内途径施用的。

49. 权利要求 39 和 40 的方法，其中治疗有效量的聚乙二醇化 III 型干扰素或药物制剂是以以下剂量施用于病人的：小于 0.5μg/kg、0.5 至 1.0μg/kg、1.0 至 1.5μg/kg、1.5 至 2.0μg/kg、2.0 至 2.5μg/kg、2.5 至 3.0μg/kg、3.0 至 3.5μg/kg、3.5 至 4.0μg/kg、4.0 至 4.5μg/kg、4.5 至 5.0μg/kg、5.0 至 5.5g/kg、5.5 至 6.0μg/kg、6.0 至 6.5μg/kg、6.5 至 7.0μg/kg、7.0 至 7.5μg/kg、7.5 至 8.0μg/kg、8.0 至 8.5μg/kg、8.5 至 9.0μg/kg、9.0 至 9.5μg/kg、9.5 至 10.0μg/kg、大于 10.0μg/kg、约 60-80μg 的固定剂量、约 80-100μg 的固定剂量、约 100-120μg 的固定剂量、约 120-140μg 的固定剂量、约 140-160μg 的固定剂量、约 160-180μg 的固定剂量、约 180-200μg 的固定剂量、约 200-220μg 的固定剂量、约 220-240μg 的固定剂量、约 240-260μg 的固定剂量、约 260-280μg 的固定剂量和约 280-300μg 的固定剂量。

50. 权利要求 39 和 40 的方法，其中治疗持续时间是短于 20 周、20-24 周、24-28 周、28-32 周、32-36 周、36-40 周、40-44 周、44-48 周、48-52 周或长于 52 周。

51. 权利要求 39 和 40 的方法，其中所述治疗进一步包括至少一种抗丙型肝炎药剂。

52. 权利要求 51 的方法，其中所述抗丙型肝炎药剂选自聚合酶和 / 或蛋白酶抑制剂、A3AR 激动剂、Toll 样受体激动剂、单克隆抗体、植物性治疗药物、抗磷脂、免疫调节剂、抗炎药、噻唑立德、广谱免疫刺激物、炎症 / 纤维化抑制剂、亲环蛋白抑制剂、胰 - 半胱天冬酶抑制剂、HCV 免疫球蛋白、抗病毒药、抗感染药、RNA 抑制物、I 型葡糖苷酶抑制剂、IRES 抑制剂、苯扎贝特、核苷类似物、I 型干扰素或 I I 型干扰素。

53. 权利要求 52 的方法，其中所述聚合酶和 / 或蛋白酶抑制剂是 VCH-916(Virochem)、GS9190(Gilead)、GSK625433(GlaxcoSmithKline)、ITMN-191(R-7227；InterMune)、R7128(Pharmasset/Roche)、VCH-759(Virochem)、R1626(Roche)、TMC435350(Medivir/Tibotec)、SCH503034(Boceprevir，Schering-Plough)、A-831(Arrow Therapeutics)、伐洛他滨 (NM283，IdenixPharmaceuticals) 或 VX950(替拉瑞韦，Vertex)。

54. 权利要求 52 的方法，其中所述 A3AR 激动剂是 CF102(Can-Fite)。

55. 权利要求 52 的方法，其中所述 Toll 样受体激动剂是 IMO-2125(Idera Pharmaceuticals)、艾托立宾 (ANA971，AnadysPharmaceuticals) 或 Actilon(CPG10101，Coley PharmaceuticalGroup)。

56. 权利要求 52 的方法，其中所述单克隆抗体是 AB68(XTLbio)。

57. 权利要求 52 的方法，其中所述植物性治疗药物是 PYN17(Phynova)。

58. 权利要求 52 的方法，其中所述抗磷脂是巴土昔单抗 (以前称为 Tarvacin；Peregrine)。

59. 权利要求 52 的方法，其中所述免疫调节剂是 NOV-205(Novelos Therapeutics)、奥谷法奈二钠 (Implicit Bioscience) 或胸腺法新 (胸腺素 α 1；SciClone/Sigma-Tau)。

60. 权利要求 52 的方法，其中所述抗炎药物是 CTS-1027(Conatus) 或 JBK-122(Jenken Biosciences)。

61. 权利要求 52 的方法，其中所述噻唑立德是 Alinia(硝唑尼特；Romark Laboratories)。

62. 权利要求 52 的方法，其中所述广谱免疫刺激物是 SCV-07(SciClone)。

63. 权利要求 52 的方法，其中所述炎症 / 纤维化抑制剂是 MitoQ(mitoquinone ; Antipodean Pharmaceuticals)。

64. 权利要求 52 的方法，其中所述亲环蛋白抑制剂是 DEBIO-025(Debio Pharm Group)。

65. 权利要求 52 的方法，其中所述胰 - 半胱天冬酶抑制剂是 PF-03491390(以前称为 IDN-6556 ;Pfizer Pharmaceuticals)。

66. 权利要求 52 的方法，其中所述 HCV 免疫球蛋白是 Civacir(Nabi)。

67. 权利要求 52 的方法，其中所述抗病毒药是 Suvus(亚甲蓝，以前称为 BIVN-104(Virostat) ;Bioenvision)。

68. 权利要求 52 的方法，其中所述 I 型葡糖苷酶抑制剂是 MX-3253(celgosivir ; Migenix)。

69. 权利要求 52 的方法，其中所述 IRES 抑制剂是 VGX-410C(Mifepristone ;VGX Pharmaceuticals)。

70. 权利要求 52 的方法，其中所述苯扎贝特是 Hepaconda(Giaconda)。

71. 权利要求 52 的方法，其中所述核苷类似物是利巴韦林 (Roches 的 Copegus 或 Schering-Plough 的 Rebetol) 或 3- 羧氨基利巴韦林 (他利韦林，利巴韦林的前体药物 ; Valeant Pharmaceuticals)。

72. 权利要求 71 的方法，其中所述利巴韦林或 3- 羧氨基利巴韦林是以约 800-1200mg 的剂量给所述病人每日口服一次或两次而施用的。

73. 权利要求 52 的方法，其中所述 I 型干扰素是干扰素 α 或聚乙二醇化干扰素 α。

74. 权利要求 73 的方法，其中所述干扰素 α 或聚乙二醇化的干扰素 α 是 PEGASYS(聚乙二醇化的干扰素 α -2a 或 peg-IFN- α -2a ;Roche)、PEG-INTRON(聚乙二醇化的干扰素 α -2b 或 peg-IFN- α -2b ;Schering-Plough)、Belerofon(Nautilus Biotech)、口服干扰素 α (Amarillo Biosciences)、BLX-883(Locteron ;BiolexTherapeutics/OctoPlus)、Multiferon(Viragen)、Albuferon(HumanGenome Sciences) 或复合干扰素 (干复津 ;Three Rivers Pharma)。

75. 权利要求 1、2、39 和 40 的方法，其中所述聚乙二醇化 III 型干扰素的聚乙二醇 (PEG) 是 20kD 或 30kD 的 mPEG- 丙醛。

76. 治疗已感染或有风险感染丙型肝炎病毒的病人的方法，包括给该病人皮下施用约 1.5-5.0 μ g/kg 的聚乙二醇化多肽，其中所述的多肽包含 SEQ ID NO :106 的第 1-176 位氨基酸残基，并且其中所述聚乙二醇化多肽是用 mPEG 丙醛进行聚乙二醇化的。

77. 治疗已感染或有风险感染丙型肝炎病毒的病人的方法，包括给所述病人皮下施用包含约 1.5-5.0 μ g/kg 聚乙二醇化多肽和药用可接受载体的药物制剂，其中所述的多肽包含 SEQ ID NO :106 的第 1-176 位氨基酸残基，并且其中所述聚乙二醇化多肽是用 mPEG 丙醛进行聚乙二醇化的。

78. 权利要求 76 和 77 的方法，其中所述 mPEG 丙醛分子量大约为 20kD 或 30kD。

79. 权利要求 76 和 77 的方法，其中所述 mPEG 丙醛是线性的。

80. 权利要求 76 和 77 的方法，其中进一步包括在施用所述聚乙二醇化多肽或药物制剂之前、同时或之后施用核苷类似物。

81. 权利要求 76 和 77 的方法，其中所述病人选自丙型肝炎病人亚群，所述病人亚群由下述组成：携带基因型 I 型丙型肝炎的未治疗病人；携带任何基因型的丙型肝炎的未治疗病人；共感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的病人；不耐受聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素的病人；禁忌使用聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素治疗的病人；等待肝脏移植或肝脏移植之后的病人；患代偿失调性肝脏疾病的病人；先前对作为单一制剂施用或者与利巴韦林或任何其它抗丙型肝炎药剂联合施用的聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素治疗无响应的病人，包括零响应者、响应者 / 复发者、或突破治疗的病人；对作为单一制剂施用或者与利巴韦林或任何其它抗丙型肝炎药剂联合施用的聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素的先前治疗不适应的病人；具有任何基础水平丙型肝炎 RNA 的病人；以及肝硬化病人。

82. 权利要求 76 和 77 的方法，其中治疗持续时间短于 20 周、20 周、24 周、28 周、32 周、36 周、40 周、44 周、48 周、52 周或长于 52 周。

83. 治疗感染了丙型肝炎病毒的响应 / 复发病人的方法，包括给所述病人皮下施用约 1.5-5.0μg/kg 的聚乙二醇化多肽，其中所述的多肽包含 SEQ ID NO：106 的第 1-176 位氨基酸残基，并且其中所述聚乙二醇化多肽是用分子量约 20kD 的 mPEG 丙醛进行聚乙二醇化的。

84. 治疗感染了丙型肝炎病毒的响应 / 复发病人的方法，包括给所述病人皮下施用包含约 1.5-5.0μg/kg 的聚乙二醇化多肽和药用可接受载体的药物制剂，其中所述的多肽包含 SEQ ID NO：106 的第 1-176 位氨基酸残基，并且其中所述聚乙二醇化多肽是用分子量约 20kD 的 mPEG 丙醛进行聚乙二醇化的。

85. 权利要求 83 和 84 的方法，其中治疗持续时间短于 20 周、20-24 周、24-28 周、28-32 周、32-36 周、36-40 周、40-44 周、44-48 周、48-52 周或长于 52 周。

86. 对已感染或有风险感染丙型肝炎病毒但未接受处理的病人进行治疗的方法，包括给该病人皮下施用约 1.5-5.0μg/kg 的聚乙二醇化多肽，其中所述的多肽包含 SEQ ID NO：106 的第 1-176 位氨基酸基，并且其中所述的聚乙二醇化多肽是用分子量约 20kD 的 mPEG 丙醛进行聚乙二醇化的。

87. 对已感染或有风险感染丙型肝炎病毒但未接受处理的病人进行治疗的方法，包括给该病人皮下施用包含约 1.5-5.0μg/kg 的聚乙二醇化多肽和药用可接受载体的药物制剂，其中所述的多肽包含 SEQID NO：106 的第 1-176 位氨基酸残基，并且其中所述的聚乙二醇化多肽是用分子量约 20kD 的 mPEG 丙醛进行聚乙二醇化的。

88. 权利要求 86 和 87 的方法，其中所述方法进一步包括对该病人施用核苷类似物。

89. 权利要求 88 的方法，其中所述的核苷类似物是利巴韦林或 3- 羧氨基利巴韦林。

90. 权利要求 89 的方法，其中所述利巴韦林或 3- 羧氨基利巴韦林是以约 800-1200mg 的剂量给病人每日口服一次或两次而施用的。

利用聚乙二醇化的 III 型干扰素治疗丙型肝炎

发明背景

[0001] 据估计全世界人口的3%,即有1亿3千万人受到丙型肝炎感染。Stauber RE and Stadlbauer V.,Journal of Clinical Virology,36:87-94(2006). 多数人是通过注射污染经由胃肠外接触被感染的,这种注射或者与注射药物的使用相关,或者与作为个体治疗的一部分而接受的血液制品的注射或输注污染相关。目前治疗丙型肝炎的标准方法是聚乙二醇化的干扰素 (PEG-IFN)α(每周一次给药)与口服利巴韦林(每天给药)结合。Heathcote J.and Main J.,Journal of ViralHepatitis,12:223-235(2005).

[0002] 在美国和世界范围内,丙型肝炎病毒 (HCV) 的慢性感染是肝硬化、肝功能衰竭和肝细胞癌的主要原因。治疗的主要目标是消除病毒并预防长期并发症的发生。成功的治疗被界定为达到持续的病毒学应答 (SVR),以停止治疗后至少6个月内HCV RNA水平无法察觉为证明(Pearlman BL.Hepatitis C treatment update.Am J Med2004;117(5):344-352)。

[0003] 对于感染基因型I型HCV-美国最常见的基因型的病人而言,治疗包括持续48周每周施用PEG化的干扰素α(PEG-IFN-α)并结合每天施用利巴韦林。两种目前获准的PEG-IFN-α形式是PEG干扰素α-2a **(PEGASYS®)** 和PEG干扰素α-2b **(PEG-INTRON®)**,这两种形式均在感染基因型I型HCV的病人中有大约50%的SVR比率 (Seeff LB.Naturalhistory of chronic hepatitis C.Hepatology 2002A;36(5Suppl1):S35-46;Strader DB,Wright T,Thomas DL,Seeff LB.Diagnosis,management,and treatment of hepatitis C.Hepatology 2004;39(4):1147-1171)。对于那些未能获得SVR的病人而言,目前尚无标准的治疗方法。

[0004] 复发的病人约占所有被治疗的基因型I型HCV病人的20%,代表了PEG-IFN-α治疗失败的一个特殊群体 (Hadziyannis SJ,Sette H,Jr.,Morgan TR,Balan V,Diago M,Marcellin P,Ramadori G,Bodenheimer H,Jr.,Bernstein D,Rizzetto M,Zeuzem S,PockrosPJ,Lin A,Ackrill AM.Peginterferon-alpha2a and ribavirincombination therapy in chronic hepatitis C:a randomized studyof treatment duration and ribavirin dose.Ann Intern Med2004;140(5):346-355)。尽管这些病人在治疗结束时具有无法检测到的HCV RNA水平,但他们在随后少于6个月的时间内疾病复发至具有可检测的HCV RNA水平 (Hoofnagle JH,Seeff LB.Peginterferon andribavirin for chronic hepatitis C.N Engl J Med2006;355(23):2444-2451)。造成复发的因素可能包括利巴韦林的剂量减少,尤其是在治疗的最初24周期间 (Shiffman ML.Chronichepatitis C:treatment of pegylated interferon/ribavirinnonresponders.Curr Gastroenterol Rep 2006;8(1):46-52.)。通过用基于IFN-α的疗法再次治疗,复发的病人可能出现与他们先前治疗过程中所观察到的相似的HCV RNA水平降低 (Strader DB,Wright T,Thomas DL,Seeff LB.Diagnosis,management,and treatment ofhepatitis C.Hepatology 2004;39(4):1147-1171),并且在先前的疗法由非PEG化的IFN-α所组成的情况下,利用PEG-IFN-α和利巴韦林进行再治疗可能能够获得SVR(Jacobson IM,et al.,A randomizedtrial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin

in theretreatment of chronic hepatitis C.Am J Gastroenterol2005;100(11):2453-2462;Mathew A, et al., Sustained viralresponse to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin inchronic hepatitis C refractory to prior treatment.Dig Dis Sci2006;51(11):1956-1961;Shiffman ML., Chronic hepatitis C:treatment of pegylated interferon/ribavirin nonresponders.Curr Gastroenterol Rep 2006;8(1):46-52)。这种失败和对再治疗的响应的模式暗示复发病人保留了对基于干扰素的疗法作出响应的潜能并因此成为研究新颖的类干扰素分子潜在效果的独特群体(Hoofnagle JH, Seeff LB.Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C.N Engl J Med 2006;355(23):2444-2451;FDA CDER Antiviral DrugsAdvisory Committee.Summary Minutes of the Antiviral DrugsAdvisory Committee,October 19-20.2006)。

[0005] 用PEG-IFN-α和利巴韦林进行治疗是伴随有显著副作用的。PEG-IFN-α的主要毒性包括类流感症状;血液学异常包括嗜中性白血球减少症、血小板减少症和贫血;以及神经精神病学方面的失调,最常见的是抑郁症。其它的毒性包括胃肠道失调和皮肤病学的、自身免疫的和心脏的不适。此外已报道了有肝脏转氨酶的提高,特别是使用PEG干扰素α2a(Gish RG.Treating hepatitis C:the state of the art.Gastroenterol Clin North Am 2004;33(1Suppl):S1-9;Hoffmann-LaRoche Inc.Package Insert:PEGASYS(R)(peginterferon alfa-2a).2005B:1-46)。利巴韦林与许多不良影响相关,最值得注意的是溶血性贫血,它与IFN-α的骨髓抑制效应联合可以成为一个重大的临床问题(Kowdley KV.Hematologic side effects of interferon andribavirin therapy.J Clin Gastroenterol 2005;39(1Suppl):S3-8;Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB.Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C.Hepatology2004;39(4):1147-1171)。

[0006] 与PEG-IFN-α和利巴韦林相关的毒性经常导致起动治疗的延迟,以及剂量减少和治疗的提早中止(Pearlman BL.Hepatitis Ctreatment update.Am J Med 2004;117(5):344-352),所有这些都降低了获得SVR的可能性。坚持治疗(界定为在治疗期间接受≥80%的指定PEG IFN-α剂量和≥80%的利巴韦林剂量)已经与基因型I型HCV病人中较高的SVR比率联系起来(McHutchison JG, et al., Adherenceto combination therapy enhances sustained response ingenotype-1-infected patients with chronic hepatitis C.Gastroenterology 2002;123(4):1061-1069)。

[0007] 鉴于目前疗法的效力和毒性局限性,所以仍然需要有针对HCV的改进疗法。有一个途径是开发至少提高治疗耐受性的新颖的类干扰素分子,使得剂量降低和治疗中止的情况减少,坚持指定疗法的情况增多,由此转变成治疗效力得到提高。针对HCV治疗使用III型干扰素可提供所述的治疗能力的改善。

[0008] 发明详述

[0009] 定义

[0010] 术语“氨基末端”和“羧基末端”在本文中用于指示多肽内的位置。在上下文允许的情况下,这些术语用于参照多肽的特定序列或部分指示邻近的或相对的位置。例如,定位于多肽内参照序列羧基末端的某个序列位于靠近参照序列羧基末端的位置,但不必是在整个多肽的羧基末端。

[0011] 术语“抗丙型肝炎药剂”是在对病人施用 III 型干扰素 (PEG 化或非 PEG 化) 之前、同时或之后施用 (“联合疗法”) 时，经此联合法治疗的病人内存在的 HCV RNA 的量低于单独接受 III 型干扰素治疗后病人内所存在的 HCV RNA 量的分子。可在施用至少一种或多种以下抗丙型肝炎药剂之前、同时或之后施用 III 型干扰素：聚合酶和 / 或蛋白酶抑制剂、A3AR 激动剂、Toll 样 (Toll-Like) 受体激动剂、单克隆抗体、植物性治疗药物 (botanicals)、抗磷脂、免疫调节剂、抗炎药、噻唑立德 (thiazolides)、广谱免疫刺激物、炎症 / 纤维化抑制剂、亲环蛋白 (cyclophilin) 抑制剂、胰 - 半胱天冬酶 (pancaspase) 抑制剂、HCV 免疫球蛋白、抗病毒药、抗感染药、RNA 抑制物、I 型葡糖苷酶抑制剂、IRES 抑制剂、苯扎贝特 (bezafibrates)、核苷类似物、I 型干扰素或 II 型干扰素。任选的，所述聚合酶和 / 或蛋白酶抑制剂可以是 VCH-916(Virochem)、GS9190(Gilead)、GSK625433(GlaxcoSmithKline)、ITMN-191(R-7227 ;InterMune)、R7128(Pharmasset/Roche)、VCH-759(Virochem)、R1626(Roche)、TMC435350(Medivir/Tibotec)、SCH503034(Boceprevir，Schering-Plough)、A-831(Arrow Therapeutics)、伐洛他滨 (NM283，IdenixPharmaceuticals) 或 VX950(替拉瑞韦，Vertex)。任选的，所述 A3AR 激动剂是 CF102(Can-Fite)。任选的，所述 Toll 样受体激动剂是 IMO-2125(Idera Pharmaceuticals)、艾托立宾 (Isatoribine)(ANA971，Anadys Pharmaceuticals) 或 Actilon(CPG10101，ColeyPharmaceutical Group)。任选的，所述单克隆抗体是 AB68(XTLbio)。任选的，所述植物性治疗药物 (Botanical) 是 PYN17(Phynova)。任选的，所述抗磷脂是巴土昔单抗 (Bavituximab)(以前称为 Tarvacin ;Peregrine)。任选的，所述免疫调节剂是 NOV-205(Novelos Therapeutics)、奥谷法奈二钠 (Oglufanidedisodium)(Implicit Bioscience) 或胸腺法新 (thymalfasin)(胸腺素 α 1 ;SciClone/Sigma-Tau)。任选的，所述抗炎药物是 CTS-1027(Conatus) 或 JBK-122(Jenken Biosciences)。任选的，所述噻唑立德 (thiazolides) 是 Alinia(硝唑尼特 (nitazoxanide) ;RomarkLaboratories)。任选的，所述广谱免疫刺激物是 SCV-07(SciClone)。任选的，所述炎症 / 纤维化抑制物是 MitoQ(mitoquinone ;Antipodean Pharmaceuticals)。任选的，所述亲环蛋白 (cyclophilin) 抑制物是 DEBIO-025(Debio Pharm Group)。任选的，所述胰 - 半胱天冬酶 (pancaspase) 抑制物是 PF-03491390(以前的 IDN-6556 ;Pfizer Pharmaceuticals)。任选的，所述 HCV 免疫球蛋白是 Civacir(Nabi)。任选的，所述抗病毒药是 Suvus(亚甲蓝，以前称为 BIVN-104(Virostat) ;Bioenvision)。任选的，所述抗感染药是硝唑尼特 (nitazoxanide)(**Alinia®**，Romark Pharmaceuticals)。任选的，所述 I 型葡糖苷酶抑制剂是 MX-3253(celgosivir ;Migenix)。任选的，所述 IRES 抑制剂是 VGX-410C(Mifepristone ;VGX Pharmaceuticals)。任选的，所述苯扎贝特 (bezafibrates) 是 Hepaconda(Giaconda)。任选的，所述核苷类似物是利巴韦林 (例如，Roches 的 Copegus 或 Schering-Plough 的 Rebetol) 或 3- 羧氨基利巴韦林 (viramidine)(他利韦林 (taribavirin)(一种利巴韦林的前体药物) ;Valeant Pharmaceuticals)。任选的，所述利巴韦林或 3- 羧氨基利巴韦林 (viramidine) 是以约 800-1200mg 的剂量给病人每日口服一次或两次而施用的。任选的，所述 I 型干扰素是干扰素 α 或聚乙二醇化的干扰素 α。任选的，所述干扰素 α 或聚乙二醇化的干扰素 α 是 PEGASYS(聚乙二醇化的干扰素 α -2a 或 peg-IFN- α -2a ;Roche)、PEG-INTRON(聚乙二醇化的干扰素

α-2b 或 peg-IFN-α-2b ;Schering-Plough)、Belerofon(Nautilus Biotech)、口服干扰素 α(AmarilloBiosciences)、BLX-883(Locteron ;BiolexTherapeutics/OctoPlus)、Multiferon(Viragen)、Albuferon(HumanGenome Sciences)、复合干扰素(Consensus Interferon)或(干复津 ;Three Rivers Pharma)。任选的,所述 I 型干扰素是 ω 干扰素(Intarcia Therapeutics)。任选的,所述 II 型干扰素是干扰素 γ,例如 Intermune 的 **Actimmune®**。

[0012] 术语“简并核苷酸序列”指包括一个或更多个简并密码子的核苷酸序列(与编码多肽的参照多核苷酸分子相比)。简并密码子包含不同的核苷酸三联体,但编码相同的氨基酸残基(即,GAU 和 GAC 三联体各自编码 Asp)。

[0013] 术语“表达载体”用于指线性或环状 DNA 分子,其中包含与供其转录的附加区段可操作连接的目的多肽编码区段。所述的附加区段包括启动子和终止子序列,此外还可包括一个或多个复制起点、一个或多个可选择标记、增强子、聚腺苷酸化信号,等等。表达载体通常来自质粒或病毒 DNA,或可能包含二者的元件。

[0014] 在本文中治疗剂的“固定”剂量指不考虑病人的体重(WT)或体表面积(BSA)而施用于病人的剂量。因此,固定剂量不是以 μg/kg 或 mg/kg 剂量提供的,而是以 III 型干扰素、聚乙二醇化的 III 型干扰素或抗丙型肝炎药剂的绝对量提供的。

[0015] 术语“分离的”当用于多核苷酸时,指已从其天然遗传环境中分离并因此没有其它无关或多余编码序列的多核苷酸,并且处于适合在遗传工程化蛋白质生产系统内使用的形式。这样的分离分子是从其天然环境中脱离的那些分子,包括 cDNA 和基因组克隆。本发明的分离 DNA 分子不含通常与其相关联的其它基因,但可能包括天然存在的 5′ 和 3′ 非翻译区诸如启动子和终止子。相关联区域的鉴定对本领域普通技术人员而言是显而易见的(参阅,例如,Dynan 和 Tijan,Nature 316 :774-78,1985)。

[0016] “分离的”多肽或蛋白质是在不同于其天然环境的条件中发现的多肽或蛋白质,诸如离开了血液和动物组织的多肽或蛋白质。在优选的形式中,分离的多肽是实质上没有其它多肽的,尤其是动物来源的其它多肽。优选提供高度纯化形式的多肽,即大于 95% 的纯度,更优选大于 99% 的纯度。当用于本文的上下文时,术语“分离的”不排除存在不同物理形式的同种多肽,诸如二聚物或者糖基化的或衍生化的形式。

[0017] 本文的“荷载”剂量通常包含施用于病人的治疗剂(例如 III 型干扰素、聚乙二醇化的 III 型干扰素或抗丙型肝炎药剂)的初始剂量,以及随后的一个或多个维持剂量。一般地,施用单一的负荷剂量,但多个负荷剂量也是本文中所预期的。通常,施用的负荷剂量的总量超过施用的维持剂量的总量以及 / 或者负荷剂量施用的比维持剂量更频繁,从而与使用维持剂量相比更早的达到该治疗剂的预期稳定状态浓度。

[0018] “维持”剂量在本文中指在整个治疗期间施用于病人的治疗剂(例如 III 型干扰素、聚乙二醇化的 III 型干扰素或抗丙型肝炎药剂)的一个或多个剂量。维持剂量可能以隔开的治疗间隔施用,诸如大约一周两次、每周一次、约每两周一次、约每三周一次,或者大约每 4 周一次。

[0019] 术语“可操作的连接”在涉及 DNA 区段时是指对所述区段的排列方式能使得它们以与其预期目的相一致的方式发挥作用,例如转录起始于启动子并穿过编码区段前进至终止子。

[0020] “多核苷酸”是从5′至3′末端读取的单链或双链脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸碱基聚合物。多核苷酸包括RNA和DNA，并且可分离自天然来源、体外合成、或制备自天然和合成分子的联合体。多核苷酸的大小以碱基对（缩写“bp”）、核苷酸（“nt”）或千碱基（“kb”）表示。在上下文允许的情况下，后两个术语可以描述单链或双链的多核苷酸。当该术语应用于双链分子时，它用于指示全长并被理解为等同于术语“碱基对”。本领域技术人员会认识到，双链多核苷酸的两条链在长度上可能稍微不一致，而且它们的末端可能由于酶切而上下错开；因此双链多核苷酸分子内的所有核苷酸可能不都是配对的。

[0021] “多肽”是由肽键连接的氨基酸残基聚合物，无论是天然产生的或是合成的。小于约10个氨基酸残基的多肽通常称为“肽”。

[0022] 短语“先前治疗”指对感染了丙型肝炎病毒的病人实施的先前组合治疗，其中包括聚乙二醇化的干扰素α（例如，PEG干扰素α-2a(PEGASYS®)或PEG干扰素α-2b(PEG-INTRON®)）和核苷类似物（例如，利巴韦林或3-羧氨基利巴韦林(viramidine)），其中所说的先前组合治疗使得丙型肝炎病毒被清除，即检测不到丙型肝炎病毒RNA。在所说的先前治疗的大约6个月后，对病人进行测试以确定是否有丙型肝炎病毒的复发（即，可检测到的HCV RNA大于或等于100,000个国际单位每毫升）。这样的病人属于HCV病人的“响应者/复发者”亚群。

[0023] 术语“启动子”在此就其领域内公认的含意而言用于指包含有供RNA聚合酶结合并起始转录的DNA序列的基因部分。启动子序列通常，但并非永远，发现于基因的5′非编码区。

[0024] “蛋白质”是包含一条或多条多肽链的大分子。蛋白质还可能包含非肽组分，诸如碳水化合物基团。碳水化合物和其他非肽类的取代基可能通过产生该蛋白质的细胞加入蛋白质中，并且将随细胞类型而变化。在本文中蛋白质根据其氨基酸骨架结构来限定；取代基诸如碳水化合物基团通常并不指明，但仍然可能存在。

[0025] 术语“受体”指与生物活性分子（即，配体）结合并介导所述配体对细胞的作用效果的细胞相关蛋白质。膜结合受体的特征是包含细胞外配体结合结构域和细胞内效应器结构域的多重肽结构，其中细胞内效应器结构域通常与信号转导有关。配体与受体的结合导致受体内的构象改变，从而引起效应器结构域和细胞内其它分子之间的相互作用。此相互作用继而导致了细胞新陈代谢的改变。与受体-配体相互作用相关联的新陈代谢活动包括基因转录、磷酸化作用、去磷酸作用、环式AMP产量的增加、细胞钙的流动、膜脂的流动、细胞粘附、肌醇脂的水解和磷脂的水解。通常，受体可以是膜结合型的、细胞质的或细胞核的；单体形式（例如，促甲状腺激素受体、β肾上腺素能受体）或多聚体形式（例如，PDGF受体、生长激素受体、IL-3受体、GM-CSF受体、G-CSF受体、促红细胞生成素受体和IL-6受体）。

[0026] 术语“分泌信号序列”指编码多肽（“分泌肽”）的DNA序列，它作为更大多肽的组分，指引该更大多肽穿越它在其中被合成的细胞的分泌途径。所述的更大多肽通常在运送通过分泌途径期间被切开以去除分泌肽。

[0027] “治疗”或“处理”二者都指治疗性处理和预防性或防止性措施。需要治疗的那些对象包括已感染了丙型肝炎病毒的那些群体以及要在其中预防丙型肝炎的那些群体。因此，此处待处理的病人可能已被诊断为患丙型肝炎或者可能倾向于或易感染该疾病。

[0028] “zcyto20”是“IL-28A”早先的名称，而IL-28A是“InterferonLambda-2”(IFN-λ2)早先的名称。参阅，例如，美国专利Nos.7,038,032，6,927,040,7,135,170,7,157,559,7,351,689和WIPO公开申请Nos.WO 05/097165，WO 07/012033，WO 07/013944和WO07/041713,它们均全文通过参考合并入本文中。Zcyto20、IFN-λ2和IL-28A在本文中可互换使用。本发明的IFN-λ2多肽包括，例如，SEQ ID NOs：2、4、6、8、10和12的多肽。

[0029] “zcyto21”是“IL-29”早先的名称，IL-29是“InterferonLambda-1”(IFN-λ1)早先的名称。参阅，例如，美国专利Nos.7,038,032,6,927,040,7,135,170,7,157,559,7,351,689和WIPO公开申请Nos.WO 05/097165，WO 07/012033，WO 07/013944和WO07/041713,它们均全文通过参考合并入本文中。Zcyto21、IFN-λ1和IL-29在本文中可互换使用。本发明的IFN-λ1多肽包括，例如，SEQID NOs:34,36,38,40,42,44,46,48,50,52,54,56,58,60,62,64,66,68,70,72,74,76,78,80,82,84,86,88,90,92,94,96,98,100,102,104,106,108,110,115,117,119,121和123的多肽。

[0030] “zcyto22”是“IL-28B”早先的名称，而IL-28B是“Interferon Lambda-3”(IFN-λ3)早先的名称。参阅，例如，美国专利Nos.7,038,032,6,927,040,7,135,170,7,157,559,7,351,689和WIPO公开申请Nos.WO 05/097165，WO 07/012033，WO07/013944和WO 07/041713,它们均全文通过参考合并入本文中。Zcyto22、IFN-λ3和IL-28B在本文中可互换使用。本发明的IFN-λ3多肽包括，例如，SEQ ID NOs:14,16,18,20,22,24,26,28,30和32的多肽。

[0031] “zcytor19”是IL-28受体α-亚基或IL-28RA早先的名称，如SEQID NO:111中所示。编码zcytor19或IL-28RA多核苷酸以及zcytor19或IL-28RA多肽的可参阅Schering，Inc.的PCT申请WO 02/20569和转让给ZymoGenetics，Inc.的WO 02/44209,二者均全文通过参考合并入本文中。“IL-28受体”意指形成异二聚体受体的IL-28α-亚基(SEQ ID NO:111的多肽)和CRF2-4亚基(SEQ ID NO:113的多肽)。

[0032] III型干扰素

[0033] 干扰素λ是最近报道的细胞因子家族，涉及I型干扰素和IL-10家族成员。该家族归入“III型”干扰素，包含三个新近鉴定的四螺旋束细胞因子，指定为IFN-λ1、IFN-λ2和IFN-λ3(又分别称为IL-29或zcyto21、IL-28A或zcyto20以及IL-28B或zcyto22)。Jordan WJet al.,Genes and Immunity,8:13-20(2007)。全部三种干扰素λ都通过由II类细胞因子受体IL-28RA(又称为IL-28受体α)和CRF2-4(又称为IL-10RB或IL-10R2)组成的异二聚体受体复合物而传送信号。IL-28受体与I型干扰素所用的受体非常不同。

[0034] IFN-λ1是最近报道的与I型干扰素(其中包括IFN-α和IFN-β)具有功能相似性的III型干扰素家族的成员(Kotenko SV等，“IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinctclass II cytokine receptor complex”，Nat Immunol2003;4(1):69-77;Sheppard P et al.,“IL-28,IL-29and theirclass II cytokine receptor IL-28R”,Nat Immunol 2003;4(1):63-68))(Ank,et al.,Journal of Virology,“Lambda interferon(IFN-lambda),a type III IFN,is induced by viruses and IFNsand displays potent antiviral activity against select virusinfections in vivo”,2006;80(9);4501-4509)。与IFN-α(它是I型干扰素)相似，III型干扰素

响应于病毒感染而被诱导，并刺激细胞内的应答，涉及转录信号转导活化因子 (STAT) 蛋白质的磷酸化和干扰素应答基因（又称为干扰素刺激基因 (ISGs)）的诱导。ISGs 编码抗病毒应答和免疫刺激中所涉及的蛋白质，包括蛋白激酶 R(PkR)、粘液病毒抗性 (Mx)、2’5’寡腺苷酸化合成酶 (OAS) 和 β 2- 微球蛋白 (B2M)(SamuelCE. Antiviral actions of interferons. Clin Microbiol Rev2001 ;14(4) :778-809 ;Stark GR, Kerr IM, Williams BR, SilvermanRH, Schreiber RD. How cells respond to interferons. Annu RevBiochem 1998 ;67 :227-264)。

[0035] 针对 III 型干扰素的 IL-28 受体表达较 IFN-α 受体表达而言更受限。例如，尽管肝脏内的所有细胞类型均表达 IFN-α 受体，但针对 III 型干扰素的 IL-28 受体被发现只存在肝细胞中。同样的，在外周血液中，针对 III 型干扰素的高水平 IL-28 受体只在 B 细胞上被检测到，而所有的外周血白细胞 (PBLs)（包括 B、T 和 NK 细胞、嗜中性粒细胞和单核细胞）均表达 IFN-α 受体。与此受体表达模式相一致，用 III 型干扰素处理 PBL 可导致 B 细胞内低水平的 STAT-1 磷酸化，但在其它 PBL 中则没有这种效果。这与 IFN-α 相反，它在所有的被测试 PBL 中诱导 STAT 1 磷酸化。

[0036] 本发明提供了编码 IL-29 或 IFN-λ 1 多肽的多核苷酸分子，包括 DNA 和 RNA 分子。例如，本发明提供了编码如本文所公开之 IL-29 多肽的简并核苷酸序列。本领域技术人员很容易认识到，由于遗传密码的简并性，这些多核苷酸分子之间可能存在相当多的序列变异。本发明的 IL-29 或 IFN-λ 1 多肽包括，例如，SEQ ID NOs :34,36,38,40,42,44,46,48,50,52,54,56,58,60,62,64,66,68,70,72,74,76,78,80,82,84,86,88,90,92,94,96,98,100,102,104,106,108,110,115,117,119,121 和 123 的多肽，它们分别由 SEQID NOs :33,35,37,39,41,43,45,47,49,51,53,55,57,59,61,63,65,67,69,71,73,75,77,79,81,83,85,87,89,91,93,95,97,99,101,103,105,107,109,114,116,118,120 和 122 中所示的 IL-29 或 IFN-λ 1 多核苷酸编码。

[0037] 本发明还提供了编码 IL-28A 或 IFN-λ 2 多肽的多核苷酸分子，包括 DNA 和 RNA 分子。例如，本发明提供了编码如本文所公开之 IL-28A 多肽的简并核苷酸序列。本领域技术人员很容易认识到，由于遗传密码的简并性，这些多核苷酸分子之间可能存在相当多的序列变异。本发明的 IL-28A 或 IFN-λ 2 多肽包括，例如，SEQ ID NOs :2,4,6,8,10 和 12 的多肽，它们分别由如 SEQ ID NOs :1,3,5,7,9 和 11 中所示的 IL-28A 多核苷酸编码。

[0038] 本发明还提供了编码 IL-28B 或 IFN-λ 3 多肽的多核苷酸分子，包括 DNA 和 RNA 分子。例如，本发明提供了编码如本文所公开之 IL-28B 多肽的简并核苷酸序列。本领域技术人员很容易认识到，由于遗传密码的简并性，这些多核苷酸分子之间可能存在相当多的序列变异。本发明的 IL-28B 或 IFN-λ 3 多肽包括，例如，SEQ ID NOs :14,16,18,20,22,24,26,28,30 和 32 的多肽，它们分别由如 SEQ ID NOs :13,15,17,19,21,23,25,27,29 和 31 中所示的 IL-28B 多核苷酸编码。

[0039] 表 1 列出了用于指示简并核苷酸位置的单字母密码。“解释”是用密码字母表示的核苷酸。“互补物”指示互补核苷酸的代码。例如，代码 Y 表示 C 或 T，且它的互补物 R 表示 A 或 G，其中 A 与 T 互补，而 G 与 C 互补。

[0040] 表 1

[0041]

核苷酸	解释	互补物	解释
A	A	T	T
C	C	G	G
G	G	C	C
T	T	A	A
R	A|G	Y	C|T
Y	C|T	R	A|G
M	A|C	K	G|T
K	G|T	M	A|C
S	C|G	S	C|G
W	A|T	W	A|T
H	A|C|T	D	A|G|T
B	C|G|T	V	A|C|G
V	A|C|G	B	C|G|T
D	A|G|T	H	A|C|T
N	A|C|G|T	N	A|C|G|T

[0042] 简并密码子包含表 2 中所示的给定氨基酸的所有可能密码子。

[0043] 表 2

[0044]

氨基酸	单字母密码	密码子	简并密码子
Cys	C	TGC TGT	TGY
Ser	S	AGC AGT TCA TCC TCG TCT	WSN
Thr	T	ACA ACC ACG ACT	ACN
Pro	P	CCA CCC CCG CCT	CCN
Ala	A	GCA GCC GCG GCT	GCN
Gly	G	GGA GGC GGG GGT	GGN
Asn	N	AAC AAT	AAY
Asp	D	GAC GAT	GAY
Glu	E	GAA GAG	GAR
Gln	Q	CAA CAG	CAR
His	H	CAC CAT	CAY
Arg	R	AGA AGG CGA CGC CGG CGT	MGN
Lys	K	AAA AAG	AAR
Met	M	ATG	ATG
Ile	I	ATA ATC ATT	ATH
Leu	L	CTA CTC CTG CTT TTA TTG	YTN
Val	V	GTA GTC GTG GTT	GTN
Phe	F	TTC TTT	TTY
Tyr	Y	TAC TAT	TAY
Trp	W	TGG	TGG
Ter	.	TAA TAG TGA	TRR
Asn|Asp	B		RAY
Glu|Gln	Z		SAR
Any	X		NNN

[0045] 本领域普通技术人员会意识到，在确定简并密码子（代表编码每个氨基酸的所有可能密码子）时会引入一些模糊性。例如，在某些情况下，代表丝氨酸的简并密码子 (WSN) 可以编码精氨酸 (AGR)，而代表精氨酸的简并密码子 (MGN) 在某些情况下可以编码丝氨酸 (AGY)。在编码苯丙氨酸和亮氨酸的密码子之间存在相似的关系。因此，简并序列所包含的某些多核苷酸可能编码变异氨基酸序列，但本领域普通技术人员很容易参照本文所公开的 IL-28A、IL-28B 和 IL-29 氨基酸序列识别这样的变异序列。可如本文所述方便的检测变异序列的功能性。

[0046] 本发明的分离多核苷酸包括，例如 DNA 和 RNA。制备 DNA 和 RNA 的方法是本领域众所周知的。通常，RNA 是从产生大量 IL-28A、IL-28B 或 IL-29RNA 的组织或细胞中分离的。这样的组织和细胞可通过 RNA 印迹法 (Northern blotting) 进行鉴定 (Thomas，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77 :5201，1980) 或通过筛选来自各种细胞类型的条件培养基对靶细胞或组织的活性来加以确定。一旦鉴定到产生所述活性或 RNA 的细胞或组织，即可用异硫氰酸

胍提取随后通过 CsCl 梯度离心分离来制备总 RNA(Chirgwin et al.，Biochemistry 18：52-94,1979)。Poly(A)$^+$RNA 可用 Aviv 和 Leder(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 69:1408-12,1972) 的方法从总 RNA 中制备得到。互补 DNA(cDNA) 可用已知方法自 poly(A)$^+$RNA 制备。或者，可以分离基因组 DNA。然后通过例如杂交或 PCR 鉴定和分离编码 IL-28A、IL-28B 或 IL-29 多肽的多核苷酸。

[0047] 编码 IL-28A、IL-28B 或 IL-29 多肽的全长克隆可以通过常规克隆方法获得。参阅美国专利 No.7,157,559 和 WO 07/041713。互补 DNA(cDNA) 克隆是优选的，尽管对于某些应用而言（例如，在转基因动物内的表达），使用基因组克隆或修饰 cDNA 克隆使其包括至少一个或多个基因组内含子是更可取的。制备 cDNA 和基因组克隆的方法是众所周知的并且在本领域普通技术人员的技术水平范围内，包括使用本文所公开的序列或其中的部分探测文库或引物扩增。可以用针对 IL-28 受体片段的抗体或其它特异结合配体探查表达文库。

[0048] IL-28A、IL-28B 和 IL-29 等位基因变体也包括在本发明中。这些序列的等位基因变体可依照标准方法通过探查来自不同个体的 cDNA 或基因组文库进行克隆。所述 DNA 序列的等位基因变体包括含有沉默突变的那些变体和其中除了半胱氨酸突变之外又有其它突变导致氨基酸序列变化的那些变体，它们均在本发明的范围之内，同样的是例如 SEQ ID NOs：2(IL-28A)、14(IL-28B) 和 34(IL-29) 的等位基因变体的蛋白质。产生自变通剪接的 mRNA 的 cDNA、保留了 IL-28A、IL-28B 或 IL-29 多肽特性的 cDNA 也在本发明的范围之内，同样的还有由所述 cDNAs 和 mRNAs 编码的多肽。可以通过探查来自不同个体或组织的 cDNA 或基因组文库依照本领域已知的标准方法克隆这些序列的等位基因变体和剪接变体，并且可如本文所述引入编码半胱氨酸或半胱氨酸残基的多核苷酸突变。

[0049] 具有实质上相似的序列同一性的 IL-28A、IL-28B 或 IL-29 多肽的特征在于具有一个或多个氨基酸取代、删除或添加。这些改变优选较小特征的改变，即保守氨基酸取代（见表 3）和不会显著影响多肽折叠或活性的其它取代；小的删除，通常是一个至约 30 个氨基酸的删除；以及氨基末端或羧基末端延伸，诸如氨基末端甲硫氨酸残基，或者长达约 20-25 个残基的小接头肽。

[0050] 表 3

[0051] 保守氨基酸取代

[0052]	碱性的：	精氨酸
[0053]		赖氨酸
[0054]		组氨酸
[0055]	酸性的：	谷氨酸
[0056]		天冬氨酸
[0057]	极性的：	谷氨酰胺
[0058]		天冬酰胺
[0059]	疏水性的：	亮氨酸
[0060]		异亮氨酸
[0061]		缬氨酸
[0062]	芳香族的：	苯丙氨酸
[0063]		色氨酸

[0064] 酪氨酸

[0065] 小的： 甘氨酸

[0066] 丙氨酸

[0067] 丝氨酸

[0068] 苏氨酸

[0069] 甲硫氨酸

[0070] 包含对维持结构完整性而言关键的区域或结构域的氨基酸残基的确定是可以测定的。在这些区域内我们可以确定或多或少耐受改变并保持分子的整体三级结构的特异残基。适于分析序列结构的方法包括但不局限于，具有高度氨基酸或核苷酸同一性的多个序列的比对、二级结构倾向、二元模式、互补性堆积和内埋的极性相互作用 (Barton, CurrentOpin. Struct. Biol. 5 :372-376, 1995and Cordes et al., CurrentOpin. Struct. Biol. 6 :3-10, 1996)。大体上，若设计对分子进行修饰或鉴定特定片段，在结构测定的同时还对修饰分子的活性进行评估。

[0071] 在 IL-28A、IL-28B 和 IL-29 多肽中进行氨基酸序列改变以使对生物学活性所必需的较高级结构的破坏最小化。例如，在 IL-28A、IL-28B 和 IL-29 多肽包含一个或更多个螺旋的情况下，对氨基酸残基的改变应不破坏螺旋的几何布局以及分子的其中构象改变会削弱某些关键功能（例如，分子与其结合配体的结合）的其它组分。氨基酸序列变化的影响可通过例如上文所公开的计算机模拟进行预测或者通过晶体结构的分析进行测定（参阅，例如，Lapthorn et al., Nat. Struct. Biol. 2 :266-268, 1995)。本领域众所周知的其它技术还有将变体蛋白质的折叠与标准分子（例如，天然蛋白质）进行比较。例如，可以进行变体和标准分子内半胱氨酸模式的比较。质谱以及利用还原和烷化进行化学修饰提供了确定与二硫键结合相关或不参与这种缔合的半胱氨酸残基的方法 (Bean et al., Anal. Biochem. 201 :216-226, 1992 ;Gray, Protein Sci. 2 :1732-1748, 1993 ;and Patterson et al., Anal. Chem. 66 :3727-3732, 1994)。通常认为若某一修饰分子不具有与标准分子相同的半胱氨酸模式，则折叠会受到影响。用于测量折叠的另一众所周知并普遍使用的方法是圆二色性 (circular dichrosism)(CD) 方法。常规的是测量并比较修饰分子和标准分子产生的 CD 光谱 (Johnson, Proteins 7 :205-214, 1990)。晶体学是用于分析折叠和结构的另一种众所周知的方法。核磁共振 (NMR)、消化肽作图和表位作图也是用于分析蛋白质和多肽之间折叠和结构相似性的众所周知的方法 (Schaananet al., Science257 :961-964, 1992)。

[0072] 可生成如 IL-28A(SEQ ID NOs :2、4、6、8、10 和 12)、IL-28B(SEQ ID NOs :14、16、18、20、22、24、26、28、30 和 32) 和 IL-29(SEQ ID NOs :34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、115、117、119、121 和 123) 中所示的 IL-28A、IL-28B 和 IL-29 多肽序列的 Hopp/Woods 亲水性图谱 (Hopp et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 78 :3824-3828, 1981 ;Hopp, J. Immun. Meth. 88 :1-18, 1986 和 Triquier et al., Protein Engineering 11 :153-169, 1998)。此图谱是以滑动的六残基窗口为基础的。内埋的 G、S 和 T 残基以及暴露的 H、Y 和 W 残基忽略不计。本领域技术人员会认识到在设计 IL-28A、IL-28B 和 IL-29 多肽氨基酸序列内的修饰时应考虑到亲水性或疏水性，使其不破坏整个结构和生物学轮廓。特别引起注意的置换是选自 Val、Leu 和 Ile 小组或者 Met、Gly、Ser、Ala、Tyr 和 Trp 小组的疏水性残

基。

[0073] 如美国专利No.7,157,559所公开的通过对IFN-α和IL-28A、IL-28B和IL-29家族成员之间的序列相似性进行分析来也可以推断必需氨基酸的身份。利用先前所述的方法诸如“FASTA”分析,可鉴定蛋白质家族内的高相似性区域并用于分析氨基酸序列以确定保守区。另一基于结构鉴别变异多核苷酸的方法是测定编码潜在变异IL-28A、IL-28B和IL-29基因的核酸分子是否可以与如上所述的核酸分子杂交。

[0074] 鉴别本发明多肽内必需氨基酸的其它方法是本领域所已知的方法,诸如定点诱变或丙氨酸扫描诱变(Cunningham and Wells,Science244:1081(1989),Bass et al.,Proc.Natl Acad.Sci.USA88:4498(1991),Coombs and Corey,“Site-Directed Mutagenesisand Protein Engineering,”in Proteins:Analysis and Design,Angeletti(ed.),pages 259-311(Academic Press,Inc.1998))。在后一种技术中,在分子的每个残基处引入单个丙氨酸突变,然后如下文所述检测所产生的半胱氨酸突变分子的生物学或生化活性以便确定对该分子的活性而言必不可少的氨基酸残基。也可参阅,Hilton et al.,J.Biol.Chem.271:4699(1996)。

[0075] 可以依照常规技术利用包含编码所述多肽之表达载体的细胞产生本发明的IL-28A、IL-28B和IL-29多肽。用于本文中时,包含表达载体的细胞包括已通过引入外源DNA分子而被直接操作的细胞及其包含所引入DNA的后代。合适的宿主细胞是可用外源DNA转化或转染并培养生长的那些细胞类型,包括细菌、真菌细胞和人工培养的较高等真核细胞。操作克隆DNA分子并在各种宿主细胞中引入外源DNA的技术公开于文献Sambrook et al.,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,2nded.,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NY,1989,和Ausubel et al.,eds.,Current Protocols inMolecular Biology,John Wiley and Sons,Inc.,NY,1987中。

[0076] 另一方面,本发明提供了含有以下可操作性连接元件的表达载体:转录启动子;编码本文所述IL-28A、IL-28B或IL-29多肽的DNA区段;以及转录终止子。

[0077] 本发明还提供了包含分离和纯化的DNA分子的表达载体,其中所说的分离和纯化的DNA分子含有以下可操作性连接的元件:转录启动子;编码包含选自IL-28A(SEQ ID NOs:2,4,6,8,10和12)、IL-28B(SEQ ID NOs:14,16,18,20,22,24,26,28,30和32)和IL-29(SEQ ID NOs:34,36,38,40,42,44,46,48,50,52,54,56,58,60,62,64,66,68,70,72,74,76,78,80,82,84,86,88,90,92,94,96,98,100,102,104,106,108,110,115,117,119,121和123)的氨基酸序列的多肽的DNA区段;以及转录终止子。所述DNA分子可能进一步包含与所述DNA区段可操作性连接的分泌信号序列。编码多肽可能进一步包含如本文所述的亲和标签。此外本发明还提供了包含如本文所述之表达载体的培养细胞。所编码多肽具有抗病毒活性,例如抗乙型肝炎和/或丙型肝炎。

[0078] 本发明的另一方面提供了包含如本文所公开之表达载体的培养细胞。

[0079] 本发明的又一方面提供了生产蛋白质的方法,包括在所述DNA区段被表达的条件下培养含有表达载体的细胞并回收所述DNA区段编码的多肽,其中所述表达载体包含以下可操作性连接的以下元件:转录启动子;编码本文所述IL-28A、IL-28B或IL-29多肽的DNA区段;以及转录终止子。

[0080] 大体上,编码IL-28A、IL-28B和IL-29多肽的DNA序列在表达载体内被可操作性

连接于其表达所需的其它遗传元件上，通常包括转录启动子和终止子。载体通常还包含一个或多个可选择标记和一个或多个复制起点，尽管本领域技术人员会认识到在某些系统中可选择标记可能提供于分开的载体上，并且外源 DNA 的复制可能经由整合入宿主细胞基因组来进行。启动子、终止子、可选择标记、载体和其它元件的选择是本领域普通技术人员水平范围内的常规设计事务。许多这样的元件在文献中都有描述并且可通过商品化途径获得。

[0081] 为了指引 IL-28A、IL-28B 和 IL-29 多肽进入宿主细胞的分泌途径，在表达载体中提供了分泌信号序列（又称前导序列、前原序列或前序列）。分泌信号序列可以是美国专利 No. 7,157,559 的 SEQ IDNOs :119 或 121、美国专利 No. 7,038,032 的 SEQ ID NO :2 的氨基酸残基 1-21 或 SEQ ID NO :7，或者可能来自本领域技术人员已知的另一种分泌蛋白质（例如 t-PA ；参阅美国专利 No. 5,641,655）或重新合成。分泌信号序列与 IL-28A、IL-28B 和 IL-29DNA 序列可操作性的连接，即，两个序列以正确的阅读框架连接并定位于指引新合成的多肽进入宿主细胞的分泌途径。分泌信号序列通常位于编码目的多肽的 DNA 序列的 5′，尽管某些信号序列可能定位于目的 DNA 序列的其它位置（参阅，例如，Welch 等，美国专利 No. 5,037,743 ；Holland 等，美国专利 No. 5,143,830）。

[0082] 广泛种类的适当重组宿主或培养细胞包括但不局限于革兰氏阴性原核宿主生物。合适的大肠杆菌菌株包括 W3110、K12- 衍生菌株 MM294、TG-1、JM-107、BL21 和 UT5600。其它的合适菌株包括 ：BL21(DE3)、BL21(DE3)pLysS、BL21(DE3)pLysE、DH1、DH4I、DH5、DH5I、DH5IF′ 、DH5IMCR、DH10B、DH10B/p3、DH11S、C600、HB101、JM101、JM105、JM109、JM110、K38、RR1、Y1088、Y1089、CSH18、ER1451、ER1647、大肠杆菌 K12、大肠杆菌 K12RV308、大肠杆菌 K12C600、大肠杆菌 HB101、大肠杆菌 K12C600R. sub. k-M. sub. k-、大肠杆菌 K12RR1（参阅，例如，Brown(ed.)，Molecular Biology Labfax(AcademicPress 1991)）。此外，ZGOLD1 和 ZGOLD5 是适合于表达本发明 IL-28A、IL-28B 和 IL-29 多肽的宿主细胞（参阅美国专利公开文件 No. 2008-0096252，该文献全文通过参考并入本文中）。其它革兰氏阴性原核宿主可包括沙雷氏菌属 (Serratia)、假单胞菌属 (Pseudomonas)、柄杆菌属 (Caulobacter)。原核宿主可包括革兰氏阳性微生物诸如芽孢杆菌属 (Bacillus)，例如枯草芽孢杆菌 (B. subtilis) 和苏云金芽孢杆菌 (B. thuringienesis) 和苏云金芽孢杆菌以色列变种 (B. thuringienesis var. israelensis)，以及链霉菌属，例如浅青紫链霉菌 (S. lividans)、产二素链霉菌 (S. ambofaciens)、弗氏链霉菌 (S. fradiae) 和灰褐链霉菌 (S. griseofuscus)。合适的枯草芽孢杆菌菌株包括 BR151、YB886、MI119、MI120 和 B170（参阅，例如，Hardy，“Bacillus CloningMethods，”in DNA Cloning :A Practical Approach，Glover(ed.)(IRL Press 1985)）。在原核宿主中增殖载体的标准技术是本领域技术人员众所周知的（参阅，例如，Ausubel et al.(eds.)，ShortProtocols in Molecular Biology，3rd Edition(John Wiley & Sons1995) ；Wu et al.，Methods in Gene Biotechnology(CRC Press，Inc. 1997)）。在某一实施方案中，本发明的方法使用了表达于 W3110 菌株中的 IL-28A、IL-28B 和 IL-29，该菌株已保藏于美国典型培养物保藏中心 (ATCC)，编号为 ATCC#27325。

[0083] 当需要利用本发明表达体系大规模生产 IL-28A、IL-28B 和 IL-29 时，可采用分批发酵。大体上，分批发酵包括通过将表达 IL-28A、IL-28B 和 IL-29 的大肠杆菌菌株在合适

的培养基中摇瓶培养使其生长至600nm光密度(OD)达到5至20之间而制备第一阶段种子摇瓶。合适的培养基应包含氮,来源于诸如硫酸铵、磷酸铵、氯化铵、酵母提取物、水解动物蛋白质、水解植物蛋白质或水解酪蛋白。磷酸盐可供应自磷酸钾、磷酸铵、磷酸或磷酸钠。其它组分会是氯化镁或硫酸镁、硫酸亚铁或氯化亚铁以及其它微量元素。生长培养基可补充有碳水化合物,诸如果糖、葡萄糖、半乳糖、乳糖和甘油,以促进生长。或者,采用分批投料培养以生成高产量的IL-28A、IL-28B和IL-29。在针对用于接种分批发酵的第一阶段容器所述的相似的条件下培养产生IL-28A、IL-28B和IL-29的大肠杆菌菌株。

[0084] 用于产生包含IL-28A、IL-28B或IL-29和水溶性聚合物部分的缀合物的一般方法是本领域所已知的。参阅,例如,Karasiewicz等,美国专利No.5,382,657,Greenwald等,美国专利No.5,738,846,Nieforth等,Clin.Pharmacol.Ther.59:636(1996),Monkarsh等,Anal.Biochem.247:434(1997)。可用标准的纯化方法将PEG化的类型与未缀合的IL-28A、IL-28B和IL-29多肽分开,诸如透析、超滤、离子交换层析、亲和层析、分子排阻层析,等等。

[0085] WO 07/041713公开了制备IL-29多肽(例如SEQ ID NO:106)的方法。具体而言,WO 07/041713教导了表达、发酵、回收、溶解包涵体、澄清和浓缩再折叠的IL-29或IFNλ-1、纯化、聚乙二醇化以及聚乙二醇化IL-29或IFNλ-1的纯化,此文献在此通过引用合并入本文中用于这样的目的。

[0086] 合适的水溶性聚合物包括聚乙二醇(PEG)、单甲氧基-PEG、单-(C1-C10)烷氧基-PEG、芳氧基-PEG、聚-(N-乙烯基吡咯烷酮)PEG、三氟乙基磺酰单甲氧基(tresyl monomethoxy)PEG、单甲氧基-PEG丙醛、PEG丙醛、二-琥珀酰亚胺碳酸酯(bis-succinimidyl carbonate)PEG、丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如,丙三醇)、单甲氧基-PEG丁醛、PEG丁醛、单甲氧基-PEG乙醛、PEG乙醛、甲氧基PEG-琥珀酰亚胺丙酸酯、甲氧基PEG-琥珀酰亚胺丁酸酯、聚乙烯醇、右旋糖苷、纤维素、或其它基于碳水化合物的聚合物。合适的PEG可能具有大约600至大约60,000的分子量,包括例如5,000道尔顿、12,000道尔顿、20,000道尔顿、30,000道尔顿和40,000道尔顿,它们可以是线性的或分支的。此外IL-28A、IL-28B和IL-29缀合物还可包含所述水溶性聚合物的混合物。美国专利No.7,157,559和WO 07/041713讲授了各种各样类型的PEG和将所述PEG与IL-28A、IL-28B和IL-29缀合的方法以及纯化PEG-IL-28A、PEG-IL-28B和PEG-IL-29缀合物的方法。

[0087] 临床上,有关HCV的诊断测试包括针对抗体的血清学检测和针对病毒颗粒的分子测试。可利用酶免疫测定(Vrielink等,Transfusion37:845-849,1997),但可能需要用另外的测试诸如免疫印迹测定(Pawlotsky等,Hepatology 27:1700-1702,1998)加以证实。定性和定量测定通常采用聚合酶链式反应技术,并优选用于评估病毒血症和治疗应答(Poynard等,Lancet 352:1426-1432,1998;McHutchinson等,N.Engl.J.Med.339:1485-1492,1998)。有数种商业化的测试可供利用,诸如定量RT-PCR(Amplicor HCV Monitor™,RocheMolecular Systems,Branchburg,NJ)和分支DNA(脱氧核糖核酸)信号扩增测定(Quantiplex™ HCV RNA Assay[bDNA],Chiron Corp.,Emeryville,CA)。可以将病人的HCV RNA定量(例如,在"先前治疗"后6个月之后进行定量以确定病人是否有病毒复发)至国际单位每毫升,例如通过商品化的实时PCR测定(例如,Abbott RealTime™ HCV测定和Roche **Cobas® TaqMan®** HCV测定)。参阅Halfon等,Journalof Clinical

Microbiology,44(7):2507-2511(July 2006)。针对 HCV 感染的非特异性实验室检测测量丙氨酸转氨酶水平 (ALT),这种方法便宜并可容易获得 (National Institutes of Health ConsensusDevelopment Conference Panel, Hepatology 26(Suppl.1):2S-10S,1997)。肝脏活组织检查的组织学评估通常被认为是最准确的确定 HCV 进程的方式 (Yano 等, Hepatology 23:1334-1340,1996)。有关 HCV 临床检验的综述可参阅 Lauer 等, N.Engl. J.Med.345:41-52,2001。

[0088] 可以利用本领域技术人员已知的多种测定法来探测与聚乙二醇化或非聚乙二醇化 IL-28A、IL-28B 和 IL-29 多肽特异结合的抗体。示例性的测定法详述于文献 Using Antibodies:A Laboratory Manual, Harlow and Lane(Eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press,1999 中。这些测定法的代表性例子包括:并行免疫电泳、放射免疫测定、放射免疫沉淀、酶联免疫吸附测定 (ELISA)、点印迹测定、蛋白质印迹测定、抑制或竞争测定以及夹心测定法。

[0089] III.III 型干扰素的用途

[0090] 就制药用途而言,将可任选的缀合聚乙二醇的 IL-28A、IL-28B 和 IL-29 多肽依照本领域技术人员已知的方法施用于病人,诸如静脉内施用,例如,作为大药丸或者通过在一段时间内持续输注,通过肌肉内、腹膜内、脑脊髓内 (intracerebrospinal)、皮下、关节内、滑膜内、鞘内、口服、局部或吸入途径。大体上,药物制剂应包括聚乙二醇化或非聚乙二醇化的 IL-28A、IL-28B 或 IL-29 多肽结合药用可接受载体,诸如盐水、缓冲盐水、溶于水的 5%右旋糖苷,等等。制剂中可能进一步包括一种或多种赋形剂、防腐剂、增溶剂、缓冲剂、用于防止小瓶表面上蛋白质损失的白蛋白,等等。配制方法是本领域众所周知的并且公开于文献中,例如, Remington:The Science and Practice ofPharmacy, Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA,19thed.,1995。通常,“治疗有效量”是足以使被治疗状况产生临床显著性变化(诸如病毒荷载的临床显著性变化)的 IL-28A、IL-28B 和 IL-29 量(例如,可如实施例 1 所述,可通过逆转录酶-聚合酶链式反应测定 HCV RNA 的量(如文献所公开的(“RT-PCR”) **Taqman®** ,例如, Kleiber 等,“Performance Characteristics of a Quantitative, Homogenous TaqMan RT-PCT Test for HCV RNA”, Journal ofMolecular Diagnostics,2(3):158-166(August 2000);和 Morris 等,“Rapid Reverse Transcription-PCT Detection of HepatitisC Virus RNA in Serum by Using the TazMan Fluorogenic DetectionSystem,” Journal of Clinical Microbiology, 34(12):2933-2936(Dec.1996))或免疫功能的临床显著性改变、发病率的显著降低、或者组织学评分的显著增高。

[0091] 对于预防或治疗丙型肝炎而言,聚乙二醇化的 III 型干扰素的固定剂量取决于疾病的严重程度和进程、施用聚乙二醇化的 III 型干扰素是为了预防还是治疗的目的,先前的治疗或预先的处理、病人的临床病史和对聚乙二醇化 III 型干扰素的响应、以及主治医师的判断。将固定的剂量一次性或经一系列治疗而恰当的施用于病人。优选的,固定剂量是约 20μg 至约 800μg 之间的聚乙二醇化 III 型干扰素。例如,固定的剂量可能是约 60-80μg、约 80-100μg、约 100-120μg、约 120-140μg、约 140-160μg、约 160-180μg、约 180-200μg、约 200-220μg、约 220-240μg、约 240-260μg、约 260-280μg、或约 280-300μg 的聚乙二醇化 III 型干扰素。

[0092] 在施用一系列固定剂量的情形中，可能包括例如每周约一剂、每周约两剂、每周约三剂、每隔一天约一剂、每三天约一剂、每一周约一剂、每两周约一剂、每三周约一剂或者每4周约一剂。这些固定剂量可能例如持续施用直至例如丙型肝炎病毒被清除或检测不到、出现不利的情况、或者医师决定的其它时间。例如，可以施用从约两剂、三剂或四剂直至约48-52剂或多达约100或更多个固定剂量。

[0093] 在某一实施方案中，施用一个或多个负荷剂量的聚乙二醇化III型干扰素，随后是一个或多个维持剂量的聚乙二醇化III型干扰素。在另一实施方案中，对病人施用多个相同的固定剂量。

[0094] 在另一实施方案中，除了聚乙二醇化的III型干扰素之外，对病人的治疗可能进一步包括至少一种抗丙型肝炎药剂。任选的，抗丙型肝炎药剂选自聚合酶和/或蛋白酶抑制剂、A3AR激动剂、Toll样受体激动剂、单克隆抗体、植物性治疗药物、抗磷脂、免疫调节剂、抗炎药、噻唑立德、广谱免疫刺激物、炎症/纤维化抑制剂、亲环蛋白抑制剂、胰-半胱天冬酶抑制剂、HCV免疫球蛋白、抗病毒药、抗感染药、RNA抑制物、I型葡糖苷酶抑制剂、IRES抑制剂、苯扎贝特、核苷类似物、I型干扰素或II型干扰素。所述聚合酶和/或蛋白酶抑制剂可以是例如VCH-916(Virochem)、GS9190(Gilead)、GSK625433(GlaxcoSmithKline)、ITMN-191(R-7227;InterMune)、R7128(Pharmasset/Roche)、VCH-759(Virochem)、R1626(Roche)、TMC435350(Medivir/Tibotec)、SCH503034(Boceprevir，Schering-Plough)、A-831(Arrow Therapeutics)、伐洛他滨(NM283，IdenixPharmaceuticals)或VX950(替拉瑞韦，Vertex)。所述A3AR激动剂可以是例如CF102(Can-Fite)。所述Toll样受体激动剂可以是例如IMO-2125(Idera Pharmaceuticals)、艾托立宾(Isatoribine)(ANA971，Anadys Pharmaceuticals)或Actilon(CPG10101，ColeyPharmaceutical Group)。所述单克隆抗体可以是例如AB68(XTLbio)。所述植物性治疗药物可以是例如PYN17(Phynova)。所述抗磷脂可以是例如巴土昔单抗(以前称为Tarvacin;Peregrine)。所述免疫调节剂可以是例如NOV-205(Novelos Therapeutics)、奥谷法奈二钠(Implicit Bioscience)或胸腺法新(胸腺素α1;SciClone/Sigma-Tau)。所述抗炎药物可以是例如CTS-1027(Conatus)或JBK-122(Jenken Biosciences)。所述噻唑立德可以是例如Alinia(硝唑尼特(nitazoxanide);Romark Laboratories)。所述广谱免疫刺激剂可以是例如SCV-07(SciClone)。所述炎症/纤维化抑制剂可以是例如MitoQ(mitoquinone;Antipodean Pharmaceuticals)。所述亲环蛋白抑制剂可以是例如DEBIO-025(Debio Pharm Group)。所述胰-半胱天冬酶抑制剂可以是例如PF-03491390(以前称为IDN-6556;PfizerPharmaceuticals)。所述HCV免疫球蛋白可以是例如Civacir(Nabi)。所述抗病毒药可以是例如Suvus(亚甲蓝，以前称为BIVN-104(Virostat);Bioenvision)。任选的，所述抗感染药是硝唑尼特(nitazoxanide)(**Alinia®**，Romark Pharmaceuticals)。所述I型葡糖苷酶抑制剂可以是例如MX-3253(celgosivir;Migenix)。所述IRES抑制剂可以是例如VGX-410C(Mifepristone;VGXPharmaceuticals)。所述苯扎贝特可以是例如Hepaconda(Giaconda)。所述核苷类似物可以是例如利巴韦林(例如，Roches的Copegus或Schering-Plough的Rebetol)或3-羧氨基利巴韦林(他利韦林(利巴韦林的前体药物);Valeant Pharmaceuticals)。任选的，所述利巴韦林或3-羧氨基利巴韦林是以约

800-1200mg 的剂量给病人每日口服一次或两次而给药的。I 型干扰素可以是例如干扰素 α 或聚乙二醇化的干扰素 α。任选的，干扰素 α 或聚乙二醇化的干扰素 α 是 PEGASYS（聚乙二醇化的干扰素 α-2a 或 peg-IFN-α-2a；Roche）、PEG-INTRON（聚乙二醇化的干扰素 α-2b 或 peg-IFN-α-2b；Schering-Plough）、Belerofon（Nautilus Biotech）、口服干扰素 α（AmarilloBiosciences）、BLX-883（Locteron；BiolexTherapeutics/OctoPlus）、Multiferon（Viragen）、Albuferon（HumanGenome Sciences）、复合干扰素（Consensus Interferon）或（干复津；Three Rivers Pharma）。I 型干扰素可以是例如 Ω 干扰素（Intarcia Therapeutics）。任选的，II 型干扰素是 γ 干扰素，例如 Intermune 的 **Actimmune®**。聚乙二醇化 III 型干扰素的聚乙二醇（PEG）可以是例如 20kD、30kD 或 40kD mPEG- 丙醛。该 20kD、30kD 或 40kDmPEG- 丙醛可以缀合至例如 III 型干扰素多肽的 N 末端。

[0095] 任何上述共施用药剂的合适剂量是目前使用的剂量，并且可能由于抗丙型肝炎药剂和聚乙二醇化 III 型干扰素的联合作用（协同作用）而有所降低。

[0096] 举例说来，药物制剂可能以包含有内含本发明之聚乙二醇化或非聚乙二醇化 IL-28A、IL-28B 或 IL-29 多肽的容器的试剂盒形式提供。所述试剂盒可能进一步包含如本文所述的抗丙型肝炎药剂。治疗多肽可以以可注射溶液的形式单剂或多剂提供，或者作为可在注射之前重溶于水的无菌粉末形式提供。或者，这样的试剂盒可以包括适于治疗多肽施用的干粉分散剂、液体气溶胶发生器或者喷雾器。这样的试剂盒还可能进一步包含有关药物制剂适应症和用法的书面信息。此外，所述的信息可能包括所述聚乙二醇化或非聚乙二醇化 IL-28A、IL-28B 或 IL-29 多肽制剂在已知对聚乙二醇化或非聚乙二醇化 IL-28A、IL-28B 和 / 或 IL-29 多肽超敏感的病人中禁忌使用的有关声明。

[0097] 本发明提供了治疗已感染或有风险感染丙型肝炎病毒的病人的方法，包括对该病人施用治疗有效量的聚乙二醇化 III 型干扰素或 III 型干扰素。任选的，剂量可以是每周一剂、每周两剂、每周三剂、每隔一天一剂、每三天一剂、或每两周一剂。任选的，聚乙二醇化 III 型干扰素或 III 型干扰素可以是 IL-28A 多肽、IL-28B 多肽或 IL-29 多肽。所述 IL-28A 多肽可以是例如 SEQ ID NOs：2，4，6，8，10 或 12 的多肽。所述 IL-28B 多肽可以是例如 SEQ ID NOs：14，16，18，20，22，24，26，28，30 或 32 的多肽。所述 IL-29 多肽可以是例如 SEQ IDNOs：34，36，38，40，42，44，46，48，50，52，54，56，58，60，62，64，66，68，70，72，74，76，78，80，82，84，86，88，90，92，94，96，98，100，102，104，106，108，110，115，117，119，121 或 123 的多肽。聚乙二醇化 III 型干扰素或 III 型干扰素可以以胃肠外途径施用，诸如通过注射或输注。聚乙二醇化 III 型干扰素或 III 型干扰素可以静脉内、肌肉内、皮下、皮内或腹膜内施用。任选的，聚乙二醇化的 III 型干扰素或 III 型干扰素以选自以下的剂量施用于病人：小于 0.5μg/kg、0.5 至 1.0μg/kg、1.0 至 1.5μg/kg、1.5 至 2.0μg/kg、2.0 至 2.5μg/kg、2.5 至 3.0μg/kg、3.0 至 3.5μg/kg、3.5 至 4.0μg/kg、4.0 至 4.5μg/kg、4.5 至 5.0μg/kg、5.0 至 5.5g/kg、5.5 至 6.0μg/kg、6.0 至 6.5μg/kg、6.5 至 7.0μg/kg、7.0 至 7.5μg/kg、7.5 至 8.0μg/kg、8.0 至 8.5μg/kg、8.5 至 9.0μg/kg、9.0 至 9.5μg/kg、9.5 至 10.0μg/kg、大于 10.0μg/kg、约 60-80μg 的固定剂量、约 80-100μg 的固定剂量、约 100-120μg 的固定剂量、约 120-140μg 的固定剂量、约 140-160μg 的固定剂量、约 160-180μg 的固定剂量、约 180-200μg 的固定剂量、约 200-220μg 的固定剂量、约 220-240μg 的固定剂量、约 240-260μg 的固定剂量、约 260-280μg 的固定剂量和约 280-300μg 的固定剂量。

[0098] 任选的，患 HCV 的病人选自丙型肝炎病人亚群，包括携带基因型 I 型丙型肝炎的未治疗病人；携带任何丙型肝炎基因型（例如 1a，1b，1c，2a，2b，2c，3a，3b，4a，4b，4c，4d，4e，5a，6a，7a，7b，8a，8b，9a，10a 和 11a）的未治疗病人；共感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的病人；不耐受聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或者任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素的病人；禁忌使用聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或者任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素治疗的病人；等待肝脏移植或肝脏移植之后的病人；患代偿失调的肝脏疾病的病人；先前对作为单一制剂施用或者与利巴韦林或任何其它抗丙型肝炎药剂联合施用的聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或者任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素治疗无响应的病人，包括零响应者、响应者 / 复发者、或突破治疗的病人；对作为单一制剂施用或者与利巴韦林或者任何其它抗丙型肝炎药剂联合施用的聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或者任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素的先前治疗不适应的病人；具有任何基础水平的丙型肝炎 RNA 的病人；以及肝硬化病人。任选的，治疗持续时间是 8-12 周、12-16 周、16-20 周、20-24 周、24-28 周、28-32 周、32-36 周、36-40 周、40-44 周、44-48 周、48-52 周或大于 52 周。任选的，治疗可进一步包括至少一种抗丙型肝炎药剂。任选的，该抗丙型肝炎药剂选自聚合酶和 / 或蛋白酶抑制剂、A3AR 激动剂、Toll 样受体激动剂、单克隆抗体、植物性治疗药物、抗磷脂、免疫调节剂、抗炎药、噻唑立德、广谱免疫刺激物、炎症 / 纤维化抑制剂、亲环蛋白抑制剂、胰 - 半胱天冬酶抑制剂、HCV 免疫球蛋白、抗病毒药、抗感染药、RNA 抑制物、I 型葡糖苷酶抑制剂、IRES 抑制剂、苯扎贝特、核苷类似物、I 型干扰素或 II 型干扰素。所述聚合酶和 / 或蛋白酶抑制剂可以是例如 VCH-916(Virochem)、GS9190(Gilead)、GSK625433(GlaxcoSmithKline)、ITMN-191(R-7227 ;InterMune)、R7128(Pharmasset/Roche)、VCH-759(Virochem)、R1626(Roche)、TMC435350(Medivir/Tibotec)、SCH503034(Boceprevir，Schering-Plough)、A-831(Arrow Therapeutics)、伐洛他滨 (NM283，IdenixPharmaceuticals) 或 VX950（替拉瑞韦，Vertex)。所述 A3AR 激动剂可以是例如 CF102(Can-Fite)。所述 Toll 样受体激动剂可以是例如 IMO-2125(Idera Pharmaceuticals)、艾托立宾 (ANA971，AnadysPharmaceuticals) 或 Actilon(CPG10101，Coley PharmaceuticalGroup)。所述单克隆抗体可以是例如 AB68(XTL bio)。所述植物性治疗药物可以是例如 PYN17(Phynova)。所述抗磷脂可以是例如巴土昔单抗（以前称为 Tarvacin ;Peregrine)。所述免疫调节剂可以是例如 NOV-205(Novelos Therapeutics)、奥谷法奈二钠 (Implicit Bioscience) 或胸腺法新（胸腺素 α 1 ;SciClone/Sigma-Tau)。所述抗炎药物可以是例如 CTS-1027(Conatus) 或 JBK-122(Jenken Biosciences)。所述噻唑立德可以是例如 Alinia（硝唑尼特 ;Romark Laboratories)。所述广谱免疫刺激剂可以是例如 SCV-07(SciClone)。所述炎症 / 纤维化抑制剂可以是例如 MitoQ(mitoquinone ;AntipodeanPharmaceuticals)。所述亲环蛋白抑制剂可以是例如 DEBIO-025(Debio Pharm Group)。所述胰 - 半胱天冬酶抑制剂可以是例如 PF-03491390（以前称为 IDN-6556 ;Pfizer Pharmaceuticals)。所述 HCV 免疫球蛋白可以是例如 Civacir(Nabi)。所述抗病毒药可以是例如 Suvus（亚甲蓝，以前称为 BIVN-104(Virostat) ;Bioenvision)。任选的，所述抗感染药是硝唑尼特（**Alinia®**，RomarkPharmaceuticals)。所述 I 型葡糖苷酶抑制剂可以是例如 MX-3253(celgosivir ;Migenix)。所述 IRES 抑制剂可以是例如 VGX-410C(Mifepristone ;VGX Pharmaceuticals)。所述苯扎贝特可以是例如 Hepaconda(Giaconda)。所述核苷类

似物可以是例如利巴韦林（例如，Roches 的 Copegus 或 Schering-Plough 的 Rebetol）或 3- 羧氨基利巴韦林（他利韦林（一种利巴韦林的前体药物）；ValeantPharmaceuticals）。任选的，所述利巴韦林或 3- 羧氨基利巴韦林 (viramidine) 是以约 800-1200mg 的剂量给病人每日口服一次或两次而施用的。所述 I 型干扰素可以是例如干扰素 α 或聚乙二醇化的干扰素 α。任选的，所述干扰素 α 或聚乙二醇化的干扰素 α 是 PEGASYS（聚乙二醇化的干扰素 α-2a 或 peg-IFN-α-2a；Roche）、PEG-INTRON（聚乙二醇化的干扰素 α-2b 或 peg-IFN-α-2b；Schering-Plough）、Belerofon（Nautilus Biotech）、口服干扰素 α（AmarilloBiosciences）、BLX-883（Locteron；BiolexTherapeutics/OctoPlus）、Multiferon（Viragen）、Albuferon（HumanGenome Sciences）、复合干扰素或（干复津；Three Rivers Pharma）。所述 I 型干扰素可以是例如 Ω 干扰素（Intarcia Therapeutics）。任选的，所述 II 型干扰素是 γ 干扰素，例如 Intermune 的**Actimmune®**。聚乙二醇化 III 型干扰素的聚乙二醇 (PEG) 可以是例如 20kD、30kD 或 40kD mPEG- 丙醛。该 20kD、30kD 或 40kD mPEG- 丙醛可以缀合至例如 III 型干扰素多肽的 N 末端。

[0099] 本发明还提供了治疗已感染或有风险感染丙型肝炎病毒的病人的方法，包括对该病人施用包含聚乙二醇化 III 型干扰素或 III 型干扰素以及药用可接受载体的治疗有效量药物制剂。任选的，剂量可以是每周一剂、每周两剂、每周三剂、每隔一天一剂、每三天一剂、或每两周一剂。任选的，所述 III 型干扰素可以是 IL-28A 多肽、IL-28B 多肽或 IL-29 多肽。所述 IL-28A 多肽可以是例如 SEQ ID NOs：2，4，6，8，10 或 12 的多肽。所述 IL-28B 多肽可以是例如 SEQ ID NOs：14，16，18，20，22，24，26，28，30 或 32 的多肽。IL-29 多肽可以是例如 SEQ IDNOs：34，36，38，40，42，44，46，48，50，52，54，56，58，60，62，64，66，68，70，72，74，76，78，80，82，84，86，88，90，92，94，96，98，100，102，104，106，108，110，115，117，119，121 或 123 的多肽。该聚乙二醇化 III 型干扰素或 III 型干扰素可以通过胃肠外途径施用，诸如通过注射或输注。聚乙二醇化 III 型干扰素或 III 型干扰素可以静脉内、肌肉内、皮下、皮内或腹膜内施用。任选的，聚乙二醇 III 型干扰素或 III 型干扰素以以下剂量施用于病人：小于 0.5μg/kg、0.5 至 1.0μg/kg、1.0 至 1.5μg/kg、1.5 至 2.0μg/kg、2.0 至 2.5μg/kg、2.5 至 3.0μg/kg、3.0 至 3.5μg/kg、3.5 至 4.0μg/kg、4.0 至 4.5μg/kg、4.5 至 5.0μg/kg、5.0 至 5.5μg/kg、5.5 至 6.0μg/kg、6.0 至 6.5μg/kg、6.5 至 7.0μg/kg、7.0 至 7.5μg/kg、7.5 至 8.0μg/kg、8.0 至 8.5μg/kg、8.5 至 9.0μg/kg、9.0 至 9.5μg/kg、9.5 至 10.0μg/kg、大于 10.0μg/kg、约 60-80μg 的固定剂量、约 80-100μg 的固定剂量、约 100-120μg 的固定剂量、约 120-140μg 的固定剂量、约 140-160μg 的固定剂量、约 160-180μg 的固定剂量、约 180-200μg 的固定剂量、约 200-220μg 的固定剂量、约 220-240μg 的固定剂量、约 240-260μg 的固定剂量、约 260-280μg 的固定剂量和约 280-300μg 的固定剂量。任选的，患 HCV 的病人选自丙型肝炎病人亚群，包括携带基因型 I 型丙型肝炎的未治疗病人；携带任何丙型肝炎基因型的未治疗病人；共感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的病人；不耐受聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或者任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素的病人；禁忌使用聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或者任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素治疗的病人；等待肝脏移植或肝脏移植之后的病人；患代偿失调性肝脏疾病的病人；先前对作为单一制剂施用或者与利巴韦林或任何其它抗丙型肝炎药剂联合施用的聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或者任何其它聚乙二醇化

或非聚乙二醇化 I 型干扰素治疗无响应的病人，包括零响应者、响应者 / 复发者、或突破治疗的病人；对作为单一制剂施用或者与利巴韦林或任何其它抗丙型肝炎药剂联合施用的聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或者任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素的先前治疗不适应的病人；具有任何基础水平丙型肝炎 RNA 的病人；以及肝硬化病人。任选的，治疗持续时间是 8-12 周、12-16 周、16-20 周、20-24 周、24-28 周、28-32 周、32-36 周、36-40 周、40-44 周、44-48 周、48-52 周或大于 52 周。任选的，治疗可进一步包括至少一种抗丙型肝炎药剂。任选的，该抗丙型肝炎药剂选自聚合酶和 / 或蛋白酶抑制剂、A3AR 激动剂、Toll 样受体激动剂、单克隆抗体、植物性治疗药物、抗磷脂、免疫调节剂、抗炎药、噻唑立德、广谱免疫刺激物、炎症 / 纤维化抑制剂、亲环蛋白抑制剂、胰 - 半胱天冬酶抑制剂、HCV 免疫球蛋白、抗病毒药、抗感染药、RNA 抑制物、I 型葡糖苷酶抑制剂、IRES 抑制剂、苯扎贝特、核苷类似物、I 型干扰素或 II 型干扰素。所述聚合酶和 / 或蛋白酶抑制剂可以是例如 VCH-916(Virochem)、GS9190(Gilead)、GSK625433(GlaxcoSmithKline)、ITMN-191(R-7227；InterMune)、R7128(Pharmasset/Roche)、VCH-759(Virochem)、R1626(Roche)、TMC435350(Medivir/Tibotec)、SCH503034(Boceprevir，Schering-Plough)、A-831(ArrowTherapeutics)、伐洛他滨 (NM283，Idenix Pharmaceuticals) 或 VX950(替拉瑞韦，Vertex)。所述 A3AR 激动剂可以是例如 CF102(Can-Fite)。所述 Toll 样受体激动剂可以是例如 IMO-2125(IderaPharmaceuticals)、艾托立宾 (ANA971，Anadys Pharmaceuticals) 或 Actilon(CPG10101，Coley Pharmaceutical Group)。所述单克隆抗体可以是例如 AB68(XTL bio)。所述植物性治疗药物可以是例如 PYN17(Phynova)。所述抗磷脂可以是例如巴土昔单抗 (以前称为 Tarvacin；Peregrine)。所述免疫调节剂可以是例如 NOV-205(NovelosTherapeutics)、奥谷法奈二钠 (Implicit Bioscience) 或胸腺法新 (胸腺素 α1；SciClone/Sigma-Tau)。所述抗炎药物可以是例如 CTS-1027(Conatus) 或 JBK-122(Jenken Biosciences)。所述噻唑立德可以是例如 Alinia(硝唑尼特；Romark Laboratories)。所述广谱免疫刺激剂可以是例如 SCV-07(SciClone)。所述炎症 / 纤维化抑制剂可以是例如 MitoQ(mitoquinone；Antipodean Pharmaceuticals)。所述亲环蛋白抑制剂可以是例如 DEBIO-025(Debio Pharm Group)。所述胰 - 半胱天冬酶抑制剂可以是例如 PF-03491390(以前称为 IDN-6556；PfizerPharmaceuticals)。所述 HCV 免疫球蛋白可以是例如 Civacir(Nabi)。所述抗病毒药可以是例如 Suvus(亚甲蓝，以前称为 BIVN-104(Virostat)；Bioenvision)。任选的，所述抗感染药是硝唑尼特(**Alinia®**，Romark Pharmaceuticals)。所述 I 型葡糖苷酶抑制剂可以是例如 MX-3253(celgosivir；Migenix)。所述 IRES 抑制剂可以是例如 VGX-410C(Mifepristone；VGX Pharmaceuticals)。所述苯扎贝特可以是例如 Hepaconda(Giaconda)。所述核苷类似物可以是例如利巴韦林 (例如，Roches 的 Copegus 或 Schering-Plough 的 Rebetol) 或 3- 羧氨基利巴韦林 (他利韦林 (一种利巴韦林的前体药物)；ValeantPharmaceuticals)。任选的，所述利巴韦林或 3- 羧氨基利巴韦林是以约 800-1200mg 的剂量给病人每日口服一次或两次而施用的。所述 I 型干扰素可以是例如干扰素 α 或聚乙二醇化的干扰素 α。任选的，所述干扰素 α 或聚乙二醇化的干扰素 α 是 PEGASYS(聚乙二醇化的干扰素 α-2a 或 peg-IFN-α-2a；Roche)、PEG-INTRON(聚乙二醇化的干扰素 α-2b 或 peg-IFN-α-2b；Schering-Plough)、Belerofon(NautilusBiotech)、口服干扰素

α(Amarillo Biosciences)、BLX-883(Locteron;Biolex Therapeutics/OctoPlus)、Multiferon(Viragen)、Albuferon(Human Genome Sciences)、复合干扰素或(干复津;Three Rivers Pharma)。I型干扰素可以是例如Ω干扰素(Intarcia Therapeutics)。任选的,II型干扰素是γ干扰素,例如Intermune的**Actimmune®**。聚乙二醇化III型干扰素的聚乙二醇(PEG)可以是例如20kD、30kD或40kD mPEG-丙醛。该20kD、30kD或40kDmPEG-丙醛可以缀合至例如III型干扰素多肽的N末端。

[0100] 本发明还提供了对先前治疗之后具有复发基因型I型慢性丙型肝炎感染的病人进行治疗的方法,包括对病人施用治疗有效量的聚乙二醇化III型干扰素或III型干扰素。任选的,剂量可以是例如每周一剂、每周两剂、每周三剂、每隔一天一剂、每三天一剂、或每两周一剂。任选的,所述III型干扰素可以是IL-28A多肽、IL-28B多肽或IL-29多肽。该IL-28A多肽可以是例如SEQ ID NOs:2,4,6,8,10或12的多肽。该IL-28B多肽可以是例如SEQ ID NOs:14,16,18,20,22,24,26,28,30或32的多肽。该IL-29多肽可以是例如SEQ ID NOs:34,36,38,40,42,44,46,48,50,52,54,56,58,60,62,64,66,68,70,72,74,76,78,80,82,84,86,88,90,92,94,96,98,100,102,104,106,108,110,115,117,119,121或123的多肽。所述聚乙二醇化III型干扰素或III型干扰素可以通过胃肠外途径施用,诸如通过注射或输注。聚乙二醇化III型干扰素或III型干扰素可以静脉内、肌肉内、皮下、皮内或腹膜内施用。任选的,聚乙二醇III型干扰素或III型干扰素以以下剂量施用于病人:小于0.5μg/kg、0.5至1.0μg/kg、1.0至1.5μg/kg、1.5至2.0μg/kg、2.0至2.5μg/kg、2.5至3.0μg/kg、3.0至3.5μg/kg、3.5至4.0μg/kg、4.0至4.5μg/kg、4.5至5.0μg/kg、5.0至5.5μg/kg、5.5至6.0μg/kg、6.0至6.5μg/kg、6.5至7.0μg/kg、7.0至7.5μg/kg、7.5至8.0μg/kg、8.0至8.5μg/kg、8.5至9.0μg/kg、9.0至9.5μg/kg、9.5至10.0μg/kg、大于10.0μg/kg、约60-80μg的固定剂量、约80-100μg的固定剂量、约100-120μg的固定剂量、约120-140μg的固定剂量、约140-160μg的固定剂量、约160-180μg的固定剂量、约180-200μg的固定剂量、约200-220μg的固定剂量、约220-240μg的固定剂量、约240-260μg的固定剂量、约260-280μg的固定剂量和约280-300μg的固定剂量。任选的,治疗持续时间是8-12周、12-16周、16-20周、20-24周、24-28周、28-32周、32-36周、36-40周、40-44周、44-48周、48-52周或大于52周。任选的,治疗可进一步包括至少一种抗丙型肝炎药剂。任选的,该抗丙型肝炎药剂选自聚合酶和/或蛋白酶抑制剂、A3AR激动剂、Toll样受体激动剂、单克隆抗体、植物性治疗药物、抗磷脂、免疫调节剂、抗炎药、噻唑立德、广谱免疫刺激物、炎症/纤维化抑制剂、亲环蛋白抑制剂、胰-半胱天冬酶抑制剂、HCV免疫球蛋白、抗病毒药、抗感染药、RNA抑制物、I型葡糖苷酶抑制剂、IRES抑制剂、苯扎贝特、核苷类似物、I型干扰素或II型干扰素。所述聚合酶和/或蛋白酶抑制剂可以是例如VCH-916(Virochem)、GS9190(Gilead)、GSK625433(GlaxcoSmithKline)、ITMN-191(R-7227;InterMune)、R7128(Pharmasset/Roche)、VCH-759(Virochem)、R1626(Roche)、TMC435350(Medivir/Tibotec)、SCH503034(Boceprevir,Schering-Plough)、A-831(Arrow Therapeutics)、伐洛他滨(NM283,Idenix Pharmaceuticals)或VX950(替拉瑞韦,Vertex)。所述A3AR激动剂可以是例如CF102(Can-Fite)。所述Toll样受体激动剂可以是例如IMO-2125(Idera Pharmaceuticals)、艾托立宾(ANA971,Anadys Pharmaceuticals)或Actilon(CPG10101,Coley Pharmaceutical Group)。所述单克隆抗体可以是例如AB68(XTL

bio)。所述植物性治疗药物可以是例如PYN17(Phynova)。所述抗磷脂可以是例如巴土昔单抗(以前称为Tarvacin;Peregrine)。所述免疫调节剂可以是例如NOV-205(Novelos Therapeutics)、奥谷法奈二钠(Implicit Bioscience)或胸腺法新(胸腺素α1;SciClone/Sigma-Tau)。所述抗炎药物可以是例如CTS-1027(Conatus)或JBK-122(Jenken Biosciences)。所述噻唑立德可以是例如Alinia(硝唑尼特;Romark Laboratories)。所述广谱免疫刺激剂可以是例如SCV-07(SciClone)。所述炎症/纤维化抑制剂可以是例如MitoQ(mitoquinone;Antipodean Pharmaceuticals)。所述亲环蛋白抑制剂可以是例如DEBIO-025(Debio Pharm Group)。所述胰-半胱天冬酶抑制剂可以是例如PF-03491390(以前称为IDN-6556;PfizerPharmaceuticals)。所述HCV免疫球蛋白可以是例如Civacir(Nabi)。所述抗病毒药可以是例如Suvus(亚甲蓝,以前称为BIVN-104(Virostat);Bioenvision)。任选的,所述抗感染药是硝唑尼特**(Alinia®,**Romark Pharmaceuticals)。所述I型葡糖苷酶抑制剂可以是例如MX-3253(celgosivir;Migenix)。所述IRES抑制剂可以是例如VGX-410C(Mifepristone;VGX Pharmaceuticals)。所述苯扎贝特可以是例如Hepaconda(Giaconda)。所述核苷类似物可以是例如利巴韦林(例如,Roches的Copegus或Schering-Plough的Rebetol)或3-羧氨基利巴韦林(他利韦林(一种利巴韦林的前体药物);ValeantPharmaceuticals)。任选的,所述利巴韦林或3-羧氨基利巴韦林是以约800-1200mg的剂量给病人每日口服一次或两次而施用的。所述I型干扰素可以是例如干扰素α或聚乙二醇化的干扰素α。任选的,所述干扰素α或聚乙二醇化的干扰素α是PEGASYS(聚乙二醇化的干扰素α-2a或peg-IFN-α-2a;Roche)、PEG-INTRON(聚乙二醇化的干扰素α-2b或peg-IFN-α-2b;Schering-Plough)、Belerofon(NautilusBiotech)、口服干扰素α(Amarillo Biosciences)、BLX-883(Locteron;Biolex Therapeutics/OctoPlus)、Multiferon(Viragen)、Albuferon(Human Genome Sciences)、复合干扰素或(干复津;Three Rivers Pharma)。所述I型干扰素可以是例如Ω干扰素(Intarcia Therapeutics)。任选的,所述II型干扰素是γ干扰素,例如Intermune的**Actimmune®。**聚乙二醇化III型干扰素的聚乙二醇(PEG)可以是例如20kD、30kD或40kD mPEG-丙醛。该20kD、30kD或40kD mPEG-丙醛可以缀合至例如III型干扰素多肽的N末端。

[0101] 本发明还提供了对先前治疗之后具有复发基因型I型慢性丙型肝炎感染的病人进行治疗的方法,包括对病人施用包含聚乙二醇化III型干扰素或III型干扰素以及药用可接受载体的治疗有效量药物制剂。任选的,剂量可以是例如每周一剂、每周两剂、每周三剂、每隔一天一剂、每三天一剂、或每两周一剂。任选的,所述PEG化的III型干扰素或III型干扰素可以是IL-28A多肽、IL-28B多肽或IL-29多肽。该IL-28A多肽可以是例如SEQ ID NOs:2,4,6,8,10或12的多肽。该IL-28B多肽可以是例如SEQ ID NOs:14,16,18,20,22,24,26,28,30或32的多肽。该IL-29多肽可以是例如SEQ ID NOs:34,36,38,40,42,44,46,48,50,52,54,56,58,60,62,64,66,68,70,72,74,76,78,80,82,84,86,88,90,92,94,96,98,100,102,104,106,108,110,115,117,119,121或123的多肽。所述聚乙二醇化的III型干扰素或III型干扰素可以通过胃肠外途径施用,诸如通过注射或输注。所述聚乙二醇化III型干扰素或III型干扰素可以静脉内、肌肉内、皮下、皮内或腹膜内施用。任选的,聚乙二醇化III型干扰素或III型干扰素以以下剂量施用于病人:小于0.5μg/kg、0.5至1.0μg/kg、1.0至1.5μg/kg、1.5至2.0μg/kg、2.0至2.5μg/kg、2.5至3.0μg/kg、3.0至

3.5μg/kg、3.5至4.0μg/kg、4.0至4.5μg/kg、4.5至5.0μg/kg、5.0至5.5μg/kg、5.5至6.0μg/kg、6.0至6.5μg/kg、6.5至7.0μg/kg、7.0至7.5μg/kg、7.5至8.0μg/kg、8.0至8.5μg/kg、8.5至9.0μg/kg、9.0至9.5μg/kg、9.5至10.0μg/kg、大于10.0μg/kg、约60-80μg的固定剂量、约80-100μg的固定剂量、约100-120μg的固定剂量、约120-140μg的固定剂量、约140-160μg的固定剂量、约160-180μg的固定剂量、约180-200μg的固定剂量、约200-220μg的固定剂量、约220-240μg的固定剂量、约240-260μg的固定剂量、约260-280μg的固定剂量和约280-300μg的固定剂量。任选的，治疗持续时间是8-12周、12-16周、16-20周、20-24周、24-28周、28-32周、32-36周、36-40周、40-44周、44-48周、48-52周或大于52周。任选的，治疗可进一步包括至少一种抗丙型肝炎药剂。任选的，该抗丙型肝炎药剂选自聚合酶和/或蛋白酶抑制剂、A3AR激动剂、Toll样受体激动剂、单克隆抗体、植物性治疗药物、抗磷脂、免疫调节剂、抗炎药、噻唑立德、广谱免疫刺激物、炎症/纤维化抑制剂、亲环蛋白抑制剂、胰-半胱天冬酶抑制剂、HCV免疫球蛋白、抗病毒药、抗感染药、RNA抑制物、I型葡糖苷酶抑制剂、IRES抑制剂、苯扎贝特、核苷类似物、I型干扰素或II型干扰素。所述聚合酶和/或蛋白酶抑制剂可以是例如VCH-916(Virochem)、GS9190(Gilead)、GSK625433(GlaxcoSmithKline)、ITMN-191(R-7227;InterMune)、R7128(Pharmasset/Roche)、VCH-759(Virochem)、R1626(Roche)、TMC435350(Medivir/Tibotec)、SCH503034(Boceprevir，Schering-Plough)、A-831(Arrow Therapeutics)、伐洛他滨(NM283，Idenix Pharmaceuticals)或VX950(替拉瑞韦，Vertex)。所述A3AR激动剂可以是例如CF102(Can-Fite)。所述Toll样受体激动剂可以是例如IMO-2125(Idera Pharmaceuticals)、艾托立宾(ANA971，Anadys Pharmaceuticals)或Actilon(CPG10101，Coley Pharmaceutical Group)。所述单克隆抗体可以是例如AB68(XTL bio)。所述植物性治疗药物可以是例如PYN17(Phynova)。抗磷脂可以是例如巴土昔单抗(以前称为Tarvacin;Peregrine)。所述免疫调节剂可以是例如NOV-205(Novelos Therapeutics)、奥谷法奈二钠(Implicit Bioscience)或胸腺法新(thymalfasin)(胸腺素α1;SciClone/Sigma-Tau)。所述抗炎药物可以是例如CTS-1027(Conatus)或JBK-122(Jenken Biosciences)。所述噻唑立德可以是例如Alinia(硝唑尼特;Romark Laboratories)。所述广谱免疫刺激剂可以是例如SCV-07(SciClone)。所述炎症/纤维化抑制剂可以是例如MitoQ(mitoquinone;Antipodean Pharmaceuticals)。所述亲环蛋白抑制剂可以是例如DEBIO-025(Debio Pharm Group)。所述胰-半胱天冬酶抑制剂可以是例如PF-03491390(以前称为IDN-6556;PfizerPharmaceuticals)。所述HCV免疫球蛋白可以是例如Civacir(Nabi)。所述抗病毒药可以是例如Suvus(亚甲蓝，以前称为BIVN-104(Virostat);Bioenvision)。任选的，所述抗感染药是硝唑尼特(**Alinia®**，Romark Pharmaceuticals)。RNSYI型葡糖苷酶抑制剂可以是例如MX-3253(celgosivir;Migenix)。RNSYIRES抑制剂可以是例如VGX-410C(Mifepristone;VGX Pharmaceuticals)。RNSY苯扎贝特可以是例如Hepaconda(Giaconda)。RNSY核苷类似物可以是例如利巴韦林(例如，Roches的Copegus或Schering-Plough的Rebetol)或3-羧氨基利巴韦林(他利韦林(一种利巴韦林的前体药物);ValeantPharmaceuticals)。任选的，所述利巴韦林或3-羧氨基利巴韦林是以约800-1200mg的剂量给病人每日口服一次或两次而施用的。所述I型干扰素可以是例如干扰素α或聚乙二醇化的干扰素α。任选的，所述干扰素α或聚乙二醇化的干扰素α是

PEGASYS(聚乙二醇化的干扰素 α-2a 或 peg-IFN-α-2a ;Roche)、PEG-INTRON(聚乙二醇化的干扰素 α-2b 或 peg-IFN-α-2b ;Schering-Plough)、Belerofon(NautilusBiotech)、口服干扰素 α(Amarillo Biosciences)、BLX-883(Locteron ;Biolex Therapeutics/OctoPlus)、Multiferon(Viragen)、Albuferon(Human Genome Sciences)、复合干扰素或(干复津 ;Three Rivers Pharma)。所述 I 型干扰素可以是例如 Ω 干扰素 (Intarcia Therapeutics)。任选的,所述 II 型干扰素是 γ 干扰素,例如 Intermune 的**Actimmune®**。聚乙二醇化 III 型干扰素的聚乙二醇 (PEG) 可以是例如 20kD、30kD 或 40kD mPEG- 丙醛。该 20kD、30kD 或 40kD mPEG- 丙醛可以缀合至例如 III 型干扰素多肽的 N 末端。

[0102] 本发明还提供了治疗已感染或有风险感染丙型肝炎病毒的病人的方法,包括给病人皮下施用约 1.5-5.0μg/kg 的聚乙二醇化多肽,其中所述的多肽包含 SEQ ID NO :106 的第 1-176 位残基,并且其中的聚乙二醇部分是 mPEG 丙醛。任选的,所述 mPEG 丙醛分子量为大约 20kD、30kD 或 40kD。任选的,该 mPEG 丙醛是线性的。任选的,所述方法进一步包括在施用所述聚乙二醇化多肽之前、同时或之后施用核苷类似物。任选的,所述病人选自丙型肝炎病人亚群,包括携带基因型 I 型丙型肝炎的未治疗病人 ;携带任何丙型肝炎基因型 (例如 1a,1b,1c,2a,2b,2c,3a,3b,4a,4b,4c,4d,4e,5a,6a,7a,7b,8a,8b,9a,10a 和 11a) 的未治疗病人 ;共感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的病人 ;不耐受聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或者任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素的病人 ;禁忌使用聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或者任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素治疗的病人 ;等待肝脏移植或肝脏移植之后的病人 ;患代偿失调性肝脏疾病的病人 ;先前对作为单一制剂施用或者与利巴韦林或任何其它抗丙型肝炎药剂联合施用的聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或者任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素治疗无响应的病人,包括零响应者、响应者 / 复发者、或突破治疗的病人 ;对作为单一制剂施用或者与利巴韦林或任何其它抗丙型肝炎药剂联合施用的聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或者任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素的先前治疗不适应的病人 ;具有任何基础水平丙型肝炎 RNA 的病人 ;以及肝硬化病人。任选的,治疗持续时间是少于 20 周、20 周、24 周、28 周、32 周、36 周、40 周、44 周、48 周、52 周或多于 52 周。

[0103] 本发明还提供了治疗已感染或有风险感染丙型肝炎病毒的病人的方法,包括给病人皮下施用包含约 1.5-5.0μg/kg 聚乙二醇化多肽和药用可接受载体的药物制剂,其中所述的多肽包含 SEQ ID NO :106 的第 1-176 位残基,并且其中所述的聚乙二醇化多肽是被 mPEG 丙醛进行聚乙二醇化的。任选的,所述 mPEG 丙醛分子量为大约 20kD、30kD 或 40kD。任选的,该 mPEG 丙醛是线性的。任选的,所述方法进一步包括在施用该聚乙二醇化多肽之前、同时或之后施用核苷类似物。任选的,所述病人选自丙型肝炎病人亚群,包括携带基因型 I 型丙型肝炎的未治疗病人 ;携带任何基因型的丙型肝炎的未治疗病人 ;共感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的病人 ;不耐受聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或者任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素的病人 ;禁忌使用聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或者任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素治疗的病人 ;等待肝脏移植或肝脏移植之后的病人 ;患代偿失调性肝脏疾病的病人 ;先前对作为单一制剂施用或者与利巴韦林或任何其它抗丙型肝炎药剂联合施用的聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或者任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素治疗无响应的病人,包括零响应者、响应者 / 复发者、或突破治

疗的病人；对作为单一制剂施用或者与利巴韦林或任何其它抗丙型肝炎药剂联合施用的聚乙二醇化干扰素 α、干扰素 α 或者任何其它聚乙二醇化或非聚乙二醇化 I 型干扰素的先前治疗不适应的病人；具有任何基础水平丙型肝炎 RNA 的病人；以及肝硬化病人。任选的，治疗持续时间是少于 20 周、20 周、24 周、28 周、32 周、36 周、40 周、44 周、48 周、52 周或多于 52 周。

[0104] 本发明还提供了治疗感染了丙型肝炎病毒的响应 / 复发病人的方法，包括给病人皮下施用约 1.5-5.0μg/kg 的聚乙二醇化多肽，其中所述的多肽包含 SEQ ID NO：106 的第 1-176 位残基，并且其中所述的聚乙二醇多肽是用分子量约 20kD 的 mPEG 丙醛进行聚乙二醇化的。任选的，治疗的持续时间是少于 20 周、20 周、24 周、28 周、32 周、36 周、40 周、44 周、48 周、52 周或多于 52 周。

[0105] 本发明还提供了治疗感染了丙型肝炎病毒的响应 / 复发病人的方法，包括给病人皮下施用包含约 1.5-5.0μg/kg 的聚乙二醇化多肽和药用可接受载体的药物制剂，其中所述的多肽包含 SEQ ID NO：106 的第 1-176 位残基，并且其中所述的聚乙二醇化多肽是用聚乙二醇部分进行聚乙二醇化的。任选的，该聚乙二醇部分是分子量约 20kD 的 mPEG 丙醛。任选的，治疗的持续时间是少于 20 周、20 周、24 周、28 周、32 周、36 周、40 周、44 周、48 周、52 周或多于 52 周。

[0106] 本发明还提供了对已感染或有风险感染丙型肝炎病毒但未接受处理的病人进行治疗的方法，包括给病人皮下施用包含约 1.5-5.0μg/kg 的聚乙二醇化多肽和药用可接受载体的药物制剂，其中所述的多肽包含 SEQ ID NO：106 的第 1-176 位残基，并且其中所述的聚乙二醇多肽是用 mPEG 丙醛进行聚乙二醇化的。任选的，所述 mPEG 丙醛分子量为大约 20kD、30kD 或 40kD。任选的，该 mPEG 丙醛是线性的。任选的，所述方法进一步包括在施用所述药物制剂之前、同时或之后施用核苷类似物。

[0107] IV. 制品

[0108] 在本发明的另一实施方案中提供了包含如上所述可用于治疗丙型肝炎的物质的制品。该制品包括其中含有固定剂量聚乙二醇化 III 型干扰素的小瓶以及任选的包装插页。所述小瓶可能用各种材料诸如玻璃或塑料做成，并且可能用可被注射器刺穿的塞子密封。例如，所述小瓶可能是装有本文所述剂量的正规的 I 型玻璃体小玻璃瓶，具有 DAIKYOGREY™fluro- 树脂层压塞子和 20mm 的顶部翻转铝帽。制品还可能进一步包括从商业的和用户立场上而言有需要的其它物质，包括其它缓冲剂、稀释剂、过滤器、注射针和注射器，等等。

[0109] 该制品优先进一步包含包装插页。该包装插页可能提供对丙型肝炎病人施用所述剂量的用法说明书。

[0110] 提供以下实施例以举例说明多种特定的和优选的实施方案和技术。然而，应当理解，仍可能进行许多变化和修饰，但它们仍然在本发明的范围之内，因此本发明的范围并不局限于所述实施例。

实施例

[0111] 实施例 1- 在用 PEG 化 IFN-α 和利巴韦林进行先前治疗后复发的慢性基因型 I 型丙型肝炎感染病人或受试者中研究 PEG-rIL-29 的人临床试验

[0112] 在经基于干扰素 α 的治疗后复发的（大组 1 和大组 2）或者未接受治疗的（大组 3）慢性丙型肝炎基因型 1 型病毒感染受试者中进行以单一制剂或与利巴韦林 (RBV) 联合皮下施用 (SC)PEG-rIL-29（与 20kDmPEG- 丙醛缀合的 SEQ ID NO :106，如 WO 07/041713 中所述产生和纯化，是用于此实施例 1 的聚乙二醇化多肽）的 3 组、1b 期剂量 - 和时间 - 逐步增加的研究。试验的组 1 评估了持续 4 周每两周一次 (Q2W) 或每周 (QW) 一次给予逐步增加剂量的单一制剂 PEG-rIL-29 的情况。此试验的组 2 和组 3 评估了持续 4 周每周一次施用逐步增加剂量的 PEG-rIL-29 并联合每日一次施用利巴韦林的情况。试验的评定包括 HCV RNA 水平、不利影响的证明和各种实验室测量。收集用于探测抗 PEG-rIL-29 抗体存在的样品直至第 59 天。药物代谢动力学评定包括 PEG-rIL-29 的血清水平。

[0113] PEG-rIL-29 给药和试验评定天数如表 4 中所示。

[0114] 表 4. PEG-rIL-29 施用和评估的时间安排

[0115]

时间安排 试验日：	1	8	15	22	29	36	59
Q2W							
施用 PEG-rIL-29	X		X				
评估	X[1]	X	X[1]	X	X		X
QW							
施用 PEG-rIL-29	X	X	X	X			
评估	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X	X	X

[0116] Q2W ＝每两周 ;QW ＝每周

[0117] 服药前

[0118] 每一组由 6 个可评估的受试者组成。视为可评估的受试者必须已完成全部的研究调查直至第 29 天（每 2 周一次的小组）或第 36 天（每周一次的小组），除非是由于 PEG-rIL-29- 相关毒性而不能完成。若 2 名或更多名受试者经历了剂量限制性毒性 (DLT) 或 2 名或更多名受试者由于治疗相关毒性而不能接受全部的计划剂量，则该剂量水平或时间安排就被认为是不能耐受的。

[0119] 除了目前正在招收的受试者之外，已评估受试组的详情见表 5。

[0120] 表 5. 到目前为止所评估的 PEG-rIL-29 剂量水平和日程安排。

[0121]

	剂量水平	被治疗受试者数量
大组 1	1.5 μg/kg Q2W (小组 1)	6
	3.0 μg/kg Q2W (小组 2)	6
	1.5 μg/kg QW (小组 3)	6
	3.0 μg/kg QW (小组 4)	6
大组 2	0.5 μg/kg QW + 每天一次 RBV (小组 7)	4, 正在招收
	0.75 μg/kg QW + 每天一次 RBV (小组 6)	3, 正在招收
	1.5 μg/kg QW + 每天一次 RBV (小组 5)	7[1]
	2.25 μg/kg QW + 每天一次 RBV (小组 8)	4, 正在招收
大组 3	1.5 μg/kg QW + 每天一次 RBV (小组 9)	2, 正在招收

[0122] Q2W ＝每两周一次 ;QW ＝每周一次 ;RVB ＝利巴韦林

[0123] 在第 8 天后经历不相关 SAE 而被迫中止试验药物的一名受试者被替换。

[0124] 受试者的人口统计状况和基本特征总结于表 7 和 8 中。

[0125] 抗病毒活性

[0126] 已观察了到目前为止已试验的所有剂量水平的抗病毒活性，该活性定义为在试验的任何时间 HCV RNA 从基线水平降低大于 1-log。如表 6 中所述，每周用药比每两周用药伴随着更高且更一致的 HCV RNA 减少，无论剂量水平如何或者是否与利巴韦林联合，较基线而言所有的每周一次治疗小组的平均最大减少量都大于 3log。在 3.0 μ g/kg 每周一次小组中接受治疗的三名受试者 (受试者 502-0065、502-0070 和 507-0071) 确实在第 29 天之前达到了探测不到的 HCV RNA 水平。这些受试者 (502-0065、507-0071 和 502-0070) 的基线病毒负荷分别是 16,400、213,000 和 1,000,000IU/mL。

[0127] 表 6. 受试组离基线水平的最大病毒负荷降低量

[0128]

	Q2W		QW				
状况	1.5 μ g/kg (N=6)	3.0 μ g/kg (N=6)	1.5 μ g/kg (N=6)	3.0 μ g/kg (N=6)	0.5 μ g/kg + RBV (N=3)	0.75 μ g/kg + RBV (N=3)	1.5 μ g/kg + RBV (N=6)
n	6	6	6	6	3	3	6
平均对数减少量	2.2	1.9	3.6	3.4	3.0	3.0	3.2
范围	0.6 - 5.2	1.0 - 3.0	2.0 - 5.0	2.5 - 4.6	0.7 - 3.4	1.7-4.7	0.1-5.6

[0129] Q2W ＝每两周一次 ;QW ＝每周一次 ;RBV ＝利巴韦林

[0130] 用基于逆转录酶链式反应 (RT-PCR) 测定法评估的 HCV RNA 水平

[0131] 结果

[0132]

表 7 - 人口统计状况及受试者特征

受试者	治疗	小组	生日 (年-月-日)	年龄 (岁)	性别	人种	身高 (厘米)	体重 (公斤)	BMI (kg/m2)
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	1	1952-02-25	55	F	西班牙裔	161.3	64.8	24.9
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	1	1947-06-20	60	M	西班牙裔	177.8	92.7	29.3
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	1	1961-03-02	47	M	西班牙裔	180.3	89.2	27.4
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	1	1949-04-03	58	F	西班牙裔	160	71.4	27.9
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	1	1960-07-22	47	M	西班牙裔	172.7	89.1	29.9
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	1	1958-01-05	50	M	白种人	188	107.3	30.4
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	2	1955-12-20	52	F	黑人或非洲裔美国人	156.2	118.7	48.7
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	2	1958-07-06	49	F	白种人	166.4	87.1	31.5
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	2	1959-05-30	48	F	白种人	172.7	83.9	28.1
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	2	1957-03-04	51	M	西班牙裔	175.3	77.3	25.2
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	2	1964-10-29	43	F	白种人	167.6	100.9	35.9
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	2	1957-06-18	50	F	白种人	165.1	75.5	27.7
502-0023	1.5 μg/kg QW	3	1960-01-11	48	F	西班牙裔	160	61.8	24.1
502-0024	1.5 μg/kg QW	3	1941-10-16	66	M	西班牙裔	165.1	75.9	27.8
503-0022	1.5 μg/kg QW	3	1957-12-21	50	M	白种人	179.9	128.3	39.6
505-0027	1.5 μg/kg QW	3	1950-04-02	58	F	西班牙裔	160	78	30.5
506-0032	1.5 μg/kg QW	3	1955-04-27	53	M	白种人	163.3	107	40.1
507-0028	1.5 μg/kg QW	3	1945-11-24	62	M	黑人或非洲裔美国人	167.6	67.7	24.1

[0133] 表 8- 人口统计状况及受试者特征

[0134] 每周接受联合治疗 (PEG-rIL-29+ 利巴韦林) 的受试者

[0135]

参数	范畴/ 统计量	0.5 μg/kg (N=4)	0.75 μg/kg (N=3)	1.5 μg/kg (N=7)	2.25 μg/kg (N=4)	1.5 μg/kg (未曾接受过治疗) (N=2)	总计 (N=20)
年龄 (岁)	人数	4	3	7	4	2	20
	平均值 (SD)	55.5 (4.0)	50.7 (5.9)	52.9 (7.9)	52.8 (3.5)	47.5 (2.1)	52.5 (5.8)
	中值	56.5	53.0	57.0	52.5	47.5	53.5
	最小值, 最大值	50, 59	44, 55	36, 59	49, 57	46, 49	36, 59
性别, n (%)	女性	0	0	2 (29)	1 (25)	0	3 (15)
	男性	4 (100)	3 (100)	5 (71)	3 (75)	2 (100)	17 (85)
人种, n (%)	黑人或非洲裔美国人	2 (50)	0	1 (14)	1 (25)	1 (50)	5 (25)
	西班牙裔	0	2 (67)	0	0	1 (50)	3 (15)
	白种人	2 (50)	1 (33)	6 (86)	3 (75)	0	12 (60)
身高 (cm)	人数	4	3	7	4	2	20
	平均值 (SD)	178.40 (1.63)	176.93 (3.87)	169.84 (12.87)	177.88 (9.52)	174.00 (1.84)	174.64 (9.13)
	中值	178.40	177.80	170.20	179.20	174.00	177.80
	最小值, 最大值	176.5, 180.3	172.7, 180.3	150.0, 182.9	165.1, 188.0	172.7, 175.3	150.0, 188.0
体重 (kg)	人数	4	3	7	4	2	20
	平均值 (SD)	104.83 (19.74)	95.63 (12.00)	88.86 (9.81)	103.50 (27.44)	96.90 (18.95)	96.80 (17.07)
	中值	111.40	95.70	89.00	107.25	96.90	93.55
	最小值, 最大值	76.5, 120.0	83.6, 107.6	77.3, 106.0	69.5, 130.0	83.5, 110.3	69.5, 130.0
BMI (kg/m^2)	人数	4	3	7	4	2	20
	平均值 (SD)	32.98 (6.63)	30.60 (4.35)	31.00 (3.95)	32.58 (7.22)	31.95 (5.59)	31.75 (4.96)
	中值	34.95	32.10	30.20	35.60	31.95	31.90
	最小值, 最大值	23.5, 38.5	25.7, 34.0	26.6, 39.1	21.9, 37.2	28.0, 35.9	21.9, 39.1

[0136] a Rbv =利巴韦林

[0137]

表 9 - 疾病 / 治疗历史记录

受试者	治疗	诊断日期	疾病持续时间 (年)	治疗 (形式)	治疗起始 - 终止	治疗持续时间 (周)	病毒清除?	病毒清除起始-终止日期	病毒清除持续时间 (周)
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	2005	2.8	PEG-IFN-α / 利巴韦林 (PEGASYS)	2006-06-16 - 2007-05-11	47.1	Y	2006-09-08 - 2007-06-22	41.1
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	2005-09-08	2.6	PEG-IFN-α / 利巴韦林 (PEGINTRON)	2005-09-28 - 2006-08	46	Y	2006-03-01 - 2007-05-29	65
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	2004	3.9	PEG-IFN-α / 利巴韦林 (PEGASYS)	2004-11 - 2005-11	52.3	Y	2005-05-26 - 2005-12-08	28.1
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	1997	10.6	PEG-IFN-α / 利巴韦林 (PEGINTRON)	2001-11 - 2002-11	52.3	Y	2002-02-06 - 2003-02-12	53.1
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	2002-01	6	PEG-IFN-α / 利巴韦林 (PEGINTRON)	2002-06 - 2003-05	47.9	Y	2002-10-14 - 2003-03-31	24.1
502-0003	1.5 μg/kg Q2W			干扰素 + 利巴韦林	2003-05 - 2004-04	48.1	N		
502-0003	1.5 μg/kg Q2W			ACTILON	2005 - 2005	0.1	N		
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	2004	3.7	PEG-IFN-α / 利巴韦林 (PEGASYS)	2005-01 - 2005-12	47.9	Y	2005-04-22 - 2005-12-20	34.7
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	2000	7.7	PEG-IFN-α / 利巴韦林 (PEGASYS)	2003-06-18 - 2004-04-29	45.3	Y	2003-09-11 - 2004-08-18	49
502-0009	1.5 μg/kg Q2W			聚乙二醇化干扰素和利巴韦林	2001-07-12 - 2002-06-19	49	Y	UNK - UNK	

[0138]

表 9 (续表) - 疾病 / 治疗历史记录

受试者	治疗	诊断日期	疾病持续时间 (年)	治疗 (形式)	治疗起始 - 终止	治疗持续时间 (周)	病毒清除?	病毒清除起始 - 终止 日期	病毒清除持续时间 (周)
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	2001	6.8	PEG-IFN-α/利巴韦林 (PEGINTRON)	2002-02-24 - 2003-01-26	48.1	是	2002-12-03 - 2003-02-07	9.6
502-0012	1.5 μg/kg Q2W			PEG-干扰素和利巴韦林	2007-09-13 - 2008-01-04	16.3	否		
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	2000	7.8	PEG-IFN-α/利巴韦林 (PEGASYS)	2003-08-01 - 2004-03-01	30.6	是	2003-10-20 - 2004-04-28	27.4
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	2005-09	2.6	PEG-IFN-α/利巴韦林 (PEGASYS)	2005-09-26 - 2006-08-08	45.3	是	2006-01-17 - 2006-10-31	41.1
502-0019	3.0 μg/kg Q2W			蛋白酶抑制剂	2005-12-21 - 2006-01-17	4	是	2006-01-17 - 2006-10-31	41.1
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	2006-08	1.7	PEG-IFN-α/利巴韦林 (PEGINTRON)	2006-09-08 - 2007-11	62	是	2007-02-09 - 2007-12-21	45.1
502-0023	1.5 μg/kg QW	2003	4.9	PEG-IFN-α/利巴韦林 (PEGINTRON)	2004-02-03 - 2005-01	49.7	是	2004-10-11 - 2005-07-06	38.4
502-0024	1.5 μg/kg QW	1999	9	PEG-IFN-α/利巴韦林 (PEGINTRON)	2006-11-01 - 2007-03	19.3	是	2007-01-09 - 2007-05-24	19.4
503-0022	1.5 μg/kg QW	1999	8.9	PEG-IFN-α/利巴韦林					
503-0022	1.5 μg/kg QW			CONSENSUS IFN	2005-02-06 - 2006-01	49.1	是	2006-01-09 - 2006-04-17	14.1
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	1981	26.7	PEG-IFN-α/利巴韦林 (PEGASYS)	2004-08-31 - 2005-07-29	47.6	是	2004-10-26 - 2006-03-02	70.4

[0139]

表 9 (续表) - 疾病 / 治疗 历史记录

受试者	治疗	诊断日期	疾病持续时间(年)	治疗 (形式)	治疗起始 - 终止	治疗持续时间(周)	病毒清除?	病毒清除起始 - 终止 日期	病毒清除持续时间(周)
505-0027	1.5 μg/kg QW	2003	5	PEG-IFN-α / 利巴韦林 (PEGASYS)	2006-05-18 - 2007-04-16	47.7	是	2006-06-15 - 2007-07-12	56.1
506-0032	1.5 μg/kg QW	1995	13	PEG-IFN-α /利巴韦林 (PEGINTRON)	1996-01 - 1996-12-13	47.7	是	1996-09-11 - 1997-02-21	23.4
506-0032	1.5 μg/kg QW			复合干扰素 /利巴韦林	2003 - 2004	52.4	是		
507-0028	1.5 μg/kg QW	2006-01-01	2.5	PEG-IFN-α /利巴韦林	- 2007-10-17		是	2007-10-15 - 2008-04-21	27.1
507-0028	1.5 μg/kg QW			ALBUFERON 干扰素 900MCG	2007-06-28 - 2007-10-17	16	是	2007-10-15 - 2008-04-21	27.1

[0140]

表 10 - 有关 HCV RNA 的描述性统计

参数	范畴/统计量	1.5 μg/kg Q2W (N=6)	3.0 μg/kg Q2W (N=6)	1.5 μg/kg QW (N=6)	总计 (N=18)
基线 HCV (IU/mL)	n	6	6	6	18
	平均值 (SD)	23566666.7 (9346585.8)	4288333.3 (5135186.1)	7957666.7 (9455885.8)	11937555.6 (11563713.4)
	中值	21350000.0	2490000.0	3355000.0	8460000.0
	最小值, 最大值	12000000, 36100000	1300000, 14700000	856000, 23800000	856000, 36100000
基线 HCV (对数标度)	n	6	6	6	18
	平均值 (SD)	7.343 (0.180)	6.465 (0.369)	6.583 (0.601)	6.797 (0.562)
	中值	7.330	6.395	6.470	6.885
	最小值, 最大值	7.08, 7.56	6.11, 7.17	5.93, 7.38	5.93, 7.56
距基线的最大减少量 (对数标度)	n	6	6	6	18
	平均值 (SD)	2.152 (1.647)	1.893 (0.888)	3.600 (1.270)	2.548 (1.449)
	中值	1.925	1.810	3.885	2.305
	最小值, 最大值	0.59, 5.18	0.98, 3.01	2.05, 4.95	0.59, 5.18

[0141]

表 11 - HCV RNA 水平

受试者	治疗	调查	研究日	HCV RNA 水平-对数标度	距基线的 HCV 改变-对数标度
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 1 天	1	7.56	
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 2 天	2	6.78	0.78
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 4 天	4	5.10	2.46
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 8 天	8	5.82	1.74
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 15 天	15	6.87	0.69
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 22 天	22	5.86	1.70
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 29 天	29	6.91	0.65
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 59 天	59	7.70	-0.14
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	第 1 天	1	7.37	
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	第 2 天	2	7.21	0.16
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	第 4 天	4	6.78	0.59
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	第 8 天	8	7.16	0.21
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	第 15 天	15	7.00	0.37
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	第 22 天	22	7.13	0.24
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	第 29 天	29	7.00	0.37
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	第 59 天	59	7.01	0.36
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	第 1 天	1	7.08	
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	第 2 天	2	5.96	1.12
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	第 4 天	4	5.18	1.90
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	第 8 天	8	6.22	0.86
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	第 15 天	15	6.45	0.63
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	第 22 天	22	5.78	1.30
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	第 29 天	29	6.41	0.67
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	第 59 天	59	6.63	0.45

[0142]

表 11 - HCV RNA 水平

受试者	治疗	调查	研究日	HCV RNA 水平-对数标度	距基线的 HCV 改变-对数标度
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	第 1 天	1	7.52	
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	第 2 天	2	7.14	0.38
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	第 4 天	4	5.57	1.95
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	第 8 天	8	6.57	0.95
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	第 15 天	16	7.26	0.26
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	第 22 天	22	6.28	1.24
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	第 29 天	29	7.17	0.35
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	第 59 天	59	7.24	0.28

[0143]

表 11 (续表) - HCV RNA 水平

受试者	治疗	调查	研究日	HCV RNA 水平-对数标度	距基线的 HCV 变化 - 对数标度
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	第 1 天	1	7.24	
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	第 2 天	2	6.41	0.83
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	第 4 天	4	6.52	0.72
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	第 8 天	8	6.58	0.66
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	第 15 天	15	6.99	0.25
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	第 22 天	22	6.48	0.76
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	第 29 天	29	6.95	0.29
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	第 59 天	59	6.75	0.49
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 1 天	1	7.29	
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 2 天	2	5.49	1.80
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 4 天	4	3.58	3.71
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 8 天	8	4.56	2.73
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 15 天	16	3.57	3.72
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 22 天	23	2.11	5.18
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 29 天	29	2.49	4.80
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 59 天	59	7.30	-0.01
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	6.38	
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 2 天	2	5.65	0.73
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 4 天	3	3.98	2.40
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	4.65	1.73
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	15	5.15	1.23
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	3.37	3.01
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	31	3.81	2.57
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	66	5.73	0.65
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	6.41	
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 2 天	2	5.97	0.44
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 4 天	3	5.54	0.87
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	6.12	0.29
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	15	6.48	-0.07
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	5.43	0.98
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	29	6.13	0.28
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	57	6.55	-0.14

[0144]

表 11 (续表) - HCV RNA 水平

受试者	治疗	调查	研究日	HCV RNA 水平-对数标度	距基线的 HCV 变化 - 对数标度
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	6.25	
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 2 天	2	5.65	0.60
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 4 天	3	5.10	1.15
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	6.07	0.18
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	15	6.24	0.01
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	5.91	0.34
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	31	6.30	-0.05
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	59	6.45	-0.20
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	7.17	
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 2 天	2	6.41	0.76
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 4 天	3	5.16	2.01
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	5.84	1.33
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	15	6.23	0.94
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	4.73	2.44
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	29	5.50	1.67
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	59	6.30	0.87
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	6.11	
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 2 天	2	5.53	0.58
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 4 天	3	4.93	1.18
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	6.27	-0.16
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	15		
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	5.27	0.84
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	29	5.68	0.43
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	59	6.26	-0.15
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	6.47	
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 2 天	2	6.39	0.08
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 4 天	3	5.28	1.19
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	5.57	0.90
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	15	6.48	-0.01
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	3.87	2.60
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	29	5.53	0.94
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	59	6.81	-0.34

[0145]

表 11 (续表) - HCV RNA 水平

受试者	治疗	调查	研究日	HCV RNA 水平-对数标度	距基线的 HCV 变化-对数标度
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 1 天	1	6.25	
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 2 天	2	5.25	1.00
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 4 天	3	4.31	1.94
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 8 天	8	5.35	0.90
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 15 天	15	4.72	1.53
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 22 天	22	3.82	2.43
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 29 天	29	2.87	3.38
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 59 天	59	6.34	-0.09

[0146]

表 11 (续表) - HCV RNA 水平

受试者	治疗	调查	研究日	HCV RNA 水平-对数标度	距基线的 HCV 变化-对数标度
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 1 天	1	7.18	
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 2 天	2	6.28	0.90
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 4 天	3	5.52	1.66
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 8 天	8	6.16	1.02
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 15 天	15	4.85	2.33
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 22 天	22	3.79	3.39
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 29 天	29	2.79	4.39
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 59 天	59	7.30	-0.12
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 1 天	1	7.38	
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 2 天	2	6.62	0.76
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 4 天	4	4.21	3.17
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 8 天	8	4.68	2.70
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 15 天	15	4.31	3.07
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 22 天	22	3.78	3.60
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 29 天	29	2.72	4.66
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 59 天	57	7.49	-0.11
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 1 天	1	6.69	
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 2 天	2	5.07	1.62
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 4 天	3	4.06	2.63
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 8 天	8	4.34	2.35
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 15 天	15	2.12	4.57
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 22 天	22	2.12	4.57
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 29 天	29	1.74	4.95
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 59 天	59	6.88	-0.19

[0147]

表 11 (续表) - HCV RNA 水平

受试者	治疗	调查	研究日	HCV RNA 水平-对数标度	距基线的 HCV 变化 - 对数标度
506-0032	1.5 μg/kg QW	第 1 天	1	6.07	
506-0032	1.5 μg/kg QW	第 2 天	2	5.84	0.23
506-0032	1.5 μg/kg QW	第 4 天	5	4.16	1.91
506-0032	1.5 μg/kg QW	第 8 天	8	5.05	1.02
506-0032	1.5 μg/kg QW	第 15 天	15	4.64	1.43
506-0032	1.5 μg/kg QW	第 22 天	23	4.28	1.79
506-0032	1.5 μg/kg QW	第 29 天	29	3.90	2.17
507-0028	1.5 μg/kg QW	第 1 天	1	5.93	
507-0028	1.5 μg/kg QW	第 2 天	2	5.99	-0.06
507-0028	1.5 μg/kg QW	第 4 天	3	5.32	0.61
507-0028	1.5 μg/kg QW	第 8 天	8	5.37	0.56
507-0028	1.5 μg/kg QW	第 15 天	15	4.90	1.03
507-0028	1.5 μg/kg QW	第 22 天	22	4.25	1.68
507-0028	1.5 μg/kg QW	第 29 天	30	3.88	2.05

[0148] 表 12-HCV RNA 水平

[0149] 受试者每周接受联合治疗 (PEG-rIL-29+ 利巴韦林)

[0150]

受试者	小组	治疗 (μg/kg)	调查	研究日	HCV RNA 水平 (IU/ml)	HCV RNA 水平- 对数标度	距基线的 HCV 变化 - 对数标度
504-0046	5	1.5 QW + RBV	筛选	-32	1560000	6.19	
504-0046	5	1.5 QW + RBV	第 1 天	1	3220000	6.51	
504-0046	5	1.5 QW + RBV	第 2 天	2	246000	5.39	1.12
504-0046	5	1.5 QW + RBV	第 4 天	4	49900	4.70	1.81
504-0046	5	1.5 QW + RBV	第 8 天	8	768000	5.89	0.62
504-0046	5	1.5 QW + RBV	第 15 天	15	88100	4.94	1.57
504-0046	5	1.5 QW + RBV	第 22 天	22	21900	4.34	2.17
504-0046	5	1.5 QW + RBV	第 29 天	29	12100	4.08	2.43
504-0046	5	1.5 QW + RBV	第 59 天	57	2160000	6.33	0.18
504-0053	5	1.5 QW + RBV	筛选	-8	1120000	6.05	
504-0053	5	1.5 QW + RBV	第 1 天	1	1700000	6.23	
504-0053	5	1.5 QW + RBV	第 2 天	2	262000	5.42	0.81
504-0053	5	1.5 QW + RBV	第 4 天	3	119000	5.08	1.15
504-0053	5	1.5 QW + RBV	第 8 天	9	132000	5.12	1.11
504-0053	5	1.5 QW + RBV	第 15 天	15	1850	3.27	2.96
504-0053	5	1.5 QW + RBV	第 22 天	22	933	2.97	3.26
504-0053	5	1.5 QW + RBV	第 29 天	29	129	2.11	4.12
504-0053	5	1.5 QW + RBV	第 59 天	56	817000	5.91	0.32
505-0050	5	1.5 QW + RBV	筛选	-22	17800000	7.25	
505-0050	5	1.5 QW + RBV	第 1 天	1	9750000	6.99	
505-0050	5	1.5 QW + RBV	第 2 天	2	792000	5.90	1.09
505-0050	5	1.5 QW + RBV	第 4 天	3	51200	4.71	2.28
505-0050	5	1.5 QW + RBV	第 8 天	8	255000	5.41	1.58
505-0050	5	1.5 QW + RBV	第 15 天	15	30000	4.48	2.51
505-0050	5	1.5 QW + RBV	第 22 天	22	5630	3.75	3.24
505-0050	5	1.5 QW + RBV	第 29 天	30	1720	3.24	3.75
505-0050	5	1.5 QW + RBV	不定期的	36	4740	3.68	3.31
505-0050	5	1.5 QW + RBV	第 59 天	58	4020000	6.60	0.39
505-0057	5	1.5 QW + RBV	不定期的	-20	954000	5.98	
505-0057	5	1.5 QW + RBV	筛选	-10	1670000	6.22	
505-0057	5	1.5 QW + RBV	第 1 天	1	774000	5.89	
505-0057	5	1.5 QW + RBV	第 2 天	2	695000	5.84	0.05
505-0057	5	1.5 QW + RBV	第 4 天	4	676000	5.83	0.06
505-0057	5	1.5 QW + RBV	第 8 天	8	634000	5.80	0.09
505-0057	5	1.5 QW + RBV	第 15 天	16	817000	5.91	-0.02
505-0057	5	1.5 QW + RBV	第 22 天	22	682000	5.83	0.06
505-0057	5	1.5 QW + RBV	第 29 天	30	845000	5.93	-0.04
505-0057	5	1.5 QW + RBV	第 59 天	57	787000	5.90	-0.01
506-0035	5	1.5 QW + RBV	筛选	-107	7050000	6.85	
506-0035	5	1.5 QW + RBV	第 1 天	1	10700000	7.03	
506-0035	5	1.5 QW + RBV	第 2 天	2	2900000	6.46	0.57
506-0035	5	1.5 QW + RBV	第 4 天	5	919000	5.96	1.07
506-0035	5	1.5 QW + RBV	第 8 天	8	1990000	6.30	0.73
506-0035	5	1.5 QW + RBV	第 15 天	15	227000	5.36	1.67
506-0035	5	1.5 QW + RBV	第 22 天	22	4600	3.66	3.37
506-0035	5	1.5 QW + RBV	第 29 天	29	3080	3.49	3.54
506-0035	5	1.5 QW + RBV	第 59 天	68	2890000	6.46	0.57

[0151] 表 12-HCV RNA 水平

[0152] 受试者每周接受联合治疗 (PEG-rIL-29+ 利巴韦林)

[0153]

受试者	小组	治疗 (μg/kg)	调查	研究日	HCV RNA 水平 (IU/ml)	HCV RNA 水平-对数标度	距基线的 HCV 变化 - 对数标度
507-0042	5	1.5 QW + RBV	筛选	-54	42700000	7.63	
507-0042	5	1.5 QW + RBV	第 1 天	1	32900000	7.52	
507-0042	5	1.5 QW + RBV	第 2 天	2	2050000	6.31	1.21
507-0042	5	1.5 QW + RBV	第 4 天	3	14500	4.16	3.36
507-0042	5	1.5 QW + RBV	第 8 天	9	234000	5.37	2.15
507-0042	5	1.5 QW + RBV	第 15 天	17	2570	3.41	4.11
507-0042	5	1.5 QW + RBV	第 22 天	24	481	2.68	4.84
507-0042	5	1.5 QW + RBV	第 29 天	31	91	1.96	5.56
507-0042	5	1.5 QW + RBV	第 59 天	134	16800000	7.23	0.29
507-0043	5	1.5 QW + RBV	筛选	-42	6000000	6.78	
507-0043	5	1.5 QW + RBV	第 1 天	1	3480000	6.54	
507-0043	5	1.5 QW + RBV	第 2 天	2	2060000	6.31	0.23
507-0043	5	1.5 QW + RBV	第 8 天	9	134000	5.13	1.41
507-0043	5	1.5 QW + RBV	第 29 天	29	2000000	6.30	0.24
507-0043	5	1.5 QW + RBV	第 59 天	56	1870000	6.27	0.27
502-0054	6	0.75 QW + RBV	筛选	-42	2520000	6.4	
502-0054	6	0.75 QW + RBV	第 1 天	1	1460000	6.16	
502-0054	6	0.75 QW + RBV	第 2 天	2	1870000	6.27	-0.11
502-0054	6	0.75 QW + RBV	第 4 天	3	2730000	6.44	-0.28
502-0054	6	0.75 QW + RBV	第 8 天	8	844000	5.93	0.23
502-0054	6	0.75 QW + RBV	第 15 天	15	247000	5.39	0.77
502-0054	6	0.75 QW + RBV	第 22 天	22	23000	4.36	1.80
502-0054	6	0.75 QW + RBV	第 29 天	29	2640	3.42	2.74
502-0054	6	0.75 QW + RBV	第 59 天	57	2260000	6.35	-0.19
502-0058	6	0.75 QW + RBV	筛选	-25	20800000	7.32	
502-0058	6	0.75 QW + RBV	第 1 天	1	16000000	7.20	
502-0058	6	0.75 QW + RBV	第 2 天	2	207000	5.32	1.88
502-0058	6	0.75 QW + RBV	第 4 天	4	79200	4.90	2.30
502-0058	6	0.75 QW + RBV	第 8 天	8	395000	5.60	1.60
502-0058	6	0.75 QW + RBV	第 15 天	15	130000	5.11	2.09
502-0058	6	0.75 QW + RBV	第 22 天	22	4670	3.67	3.53
502-0058	6	0.75 QW + RBV	第 29 天	29	343	2.54	4.66
502-0058	6	0.75 QW + RBV	第 59 天	59	15000000	7.18	0.02
502-0059	6	0.75 QW + RBV	筛选	-34	5270000	6.72	
502-0059	6	0.75 QW + RBV	第 1 天	1	5630000	6.75	
502-0059	6	0.75 QW + RBV	第 2 天	2	1960000	6.29	0.46
502-0059	6	0.75 QW + RBV	第 4 天	4	504000	5.70	1.05
502-0059	6	0.75 QW + RBV	第 8 天	8	977000	5.99	0.76
502-0059	6	0.75 QW + RBV	第 15 天	15	421000	5.62	1.13
502-0059	6	0.75 QW + RBV	第 22 天	22	270000	5.43	1.32
502-0059	6	0.75 QW + RBV	第 29 天	29	110000	5.04	1.71
502-0059	6	0.75 QW + RBV	第 59 天	59	1910000	6.28	0.47

[0154] 表 12-HCV RNA 水平

[0155] 受试者每周接受联合治疗 (PEG-rIL-29+ 利巴韦林)

[0156]

受试者	小组	治疗 (μg/kg)	调查	研究日	HCV RNA 水平 (IU/ml)	HCV RNA 水平-对数标度	距基线的 HCV 变化 - 对数标度
501-0051	7	0.5 QW + RBV	筛选	-139	1860000	6.27	
501-0051	7	0.5 QW + RBV	第 1 天	1	3610000	6.56	
501-0051	7	0.5 QW + RBV	第 2 天	2	375000	5.57	0.99
501-0051	7	0.5 QW + RBV	第 4 天	3	1580	3.20	3.36
501-0051	7	0.5 QW + RBV	第 8 天	8	16100	4.21	2.35
501-0051	7	0.5 QW + RBV	第 15 天	15	11400	4.06	2.50
501-0051	7	0.5 QW + RBV	第 22 天	23	5610	3.75	2.81
501-0051	7	0.5 QW + RBV	第 29 天	29	1770	3.25	3.31
501-0051	7	0.5 QW + RBV	第 59 天	58	1640000	6.21	0.35
503-0068	7	0.5 QW + RBV	筛选	-37	7270000	6.86	
503-0068	7	0.5 QW + RBV	第 1 天	1	3950000	6.60	
503-0068	7	0.5 QW + RBV	第 2 天	2	1140000	6.06	0.54
503-0068	7	0.5 QW + RBV	第 4 天	3	1000000	6.00	0.60
503-0068	7	0.5 QW + RBV	第 8 天	7	2030000	6.31	0.29
503-0068	7	0.5 QW + RBV	第 15 天	16	790000	5.90	0.70
503-0068	7	0.5 QW + RBV	第 22 天	22	924000	5.97	0.63
503-0068	7	0.5 QW + RBV	第 29 天	29	1990000	6.30	0.30
503-0068	7	0.5 QW + RBV	第 59 天	62	4150000	6.62	-0.02
503-0074	7	0.5 QW + RBV	筛选	-16	100000	5	
503-0074	7	0.5 QW + RBV	第 1 天	1	329000	5.52	
503-0074	7	0.5 QW + RBV	第 4 天	3	34200	4.53	0.99
503-0074	7	0.5 QW + RBV	第 8 天	7	46300	4.67	0.85
503-0074	7	0.5 QW + RBV	第 15 天	15	4470	3.65	1.87
503-0074	7	0.5 QW + RBV	第 22 天	22	1120	3.05	2.47
503-0074	7	0.5 QW + RBV	第 29 天	29	89	1.95	3.57
503-0074	7	0.5 QW + RBV	第 59 天	55	252000	5.40	0.12
507-0075	7	0.5 QW + RBV	筛选	-24	158000	5.2	
507-0075	7	0.5 QW + RBV	第 1 天	1	590000	5.77	
507-0075	7	0.5 QW + RBV	第 2 天	2	475000	5.68	0.09
507-0075	7	0.5 QW + RBV	第 4 天	5	154000	5.19	0.58
507-0075	7	0.5 QW + RBV	第 8 天	8	344000	5.54	0.23
507-0075	7	0.5 QW + RBV	第 15 天	15	180000	5.26	0.51
507-0075	7	0.5 QW + RBV	第 22 天	21	56000	4.75	1.02
507-0075	7	0.5 QW + RBV	第 29 天	28	10700	4.03	1.74
507-0075	7	0.5 QW + RBV	第 59 天	57	338000	5.53	0.24
501-0094	8	2.25 QW + RBV	筛选	-28	746000	5.87	
505-0085	8	2.25 QW + RBV	筛选	-19	11600000	7.06	
505-0085	8	2.25 QW + RBV	第 1 天	1	8310000	6.92	
505-0085	8	2.25 QW + RBV	第 2 天	2	794000	5.90	1.02
505-0085	8	2.25 QW + RBV	第 4 天	3	19600	4.29	2.63
505-0085	8	2.25 QW + RBV	第 8 天	8	25800	4.41	2.51
505-0085	8	2.25 QW + RBV	第 15 天	15	1450	3.16	3.76
505-0085	8	2.25 QW + RBV	第 22 天	22	84	1.92	5.00
505-0085	8	2.25 QW + RBV	第 23 天	23	120	2.08	4.84
505-0085	8	2.25 QW + RBV	第 24 天	24	60	1.78	5.14
505-0085	8	2.25 QW + RBV	第 29 天	29	86	1.93	4.99

[0157] 表 12-HCV RNA 水平

[0158] 受试者每周接受联合治疗 (PEG-rIL-29+ 利巴韦林)

[0159]

受试者	小组	治疗 (μg/kg)	调查	研究日	HCV RNA 水平 (IU/ml)	HCV RNA 水平-对数标度	距基线的 HCV 变化 - 对数标度
507-0078	8	2.25 QW + RBV	筛选	-27	1190000	6.08	
507-0078	8	2.25 QW + RBV	第 1 天	1	1310000	6.12	
507-0078	8	2.25 QW + RBV	第 2 天	2	450000	5.65	0.47
507-0078	8	2.25 QW + RBV	第 4 天	3	20100	4.30	1.82
507-0078	8	2.25 QW + RBV	第 8 天	8	94300	4.97	1.15
507-0078	8	2.25 QW + RBV	第 15 天	16	11400	4.06	2.06
507-0078	8	2.25 QW + RBV	第 22 天	23	2490	3.40	2.72
507-0078	8	2.25 QW + RBV	第 29 天	31	838	2.92	3.20
507-0083	8	2.25 QW + RBV	筛选	-35	2080000	6.32	
507-0083	8	2.25 QW + RBV	第 1 天	1	2960000	6.47	
507-0083	8	2.25 QW + RBV	第 2 天	2	1210000	6.08	0.39
507-0083	8	2.25 QW + RBV	第 4 天	3	65800	4.82	1.65
507-0083	8	2.25 QW + RBV	第 8 天	8	173000	5.24	1.23
507-0083	8	2.25 QW + RBV	第 15 天	16	6090	3.78	2.69
507-0083	8	2.25 QW + RBV	第 22 天	23	6290	3.80	2.67
507-0083	8	2.25 QW + RBV	第 29 天	31	455	2.66	3.81
502-0091	9	1.5 QW + RBV	筛选	-28	1050000	6.02	
502-0091	9	1.5 QW + RBV	第 1 天	1	758000	5.88	
502-0091	9	1.5 QW + RBV	第 2 天	2	128000	5.11	0.77
502-0091	9	1.5 QW + RBV	第 3 天	3	55100	4.74	1.14
502-0091	9	1.5 QW + RBV	第 4 天	4	64400	4.81	1.07
503-0089	9	1.5 QW + RBV	筛选	-34	608000	5.78	
503-0089	9	1.5 QW + RBV	第 1 天	1	2690000	6.43	
503-0089	9	1.5 QW + RBV	第 2 天	2	655000	5.82	0.61
503-0089	9	1.5 QW + RBV	第 4 天	4	455000	5.66	0.77

[0160] 表 13- 有关 HCV RNA(对数标度) 的分类统计

[0161] 受试者每周接受联合治疗 (PEG-rIL-29+ 利巴韦林)

[0162] ITT 组

[0163]

调查 变量		0.5 μg/kg QW + RBV (N=4)	0.75 μg/kg QW + RBV (N=3)	1.5 μg/kg QW + RBV (N=6)	2.25 μg/kg QW + RBV (N=4)	1.5 μg/kg QW + RBV (未曾治疗过的) (N=2)
基线结果	人数	4	3	6	4	2
	平均值 (SD)	6.113 (0.550)	6.703 (0.522)	6.695 (0.596)	6.345 (0.456)	6.155 (0.389)
	中值	6.165	6.750	6.750	6.295	6.155
	最小值，最大值	5.52, 6.60	6.16, 7.20	5.89, 7.52	5.87, 6.92	5.88, 6.43
第 2 结果天	人数	3	3	6	3	2
	平均值 (SD)	5.770 (0.257)	5.960 (0.554)	5.887 (0.442)	5.877 (0.216)	5.465 (0.502)
	中值	5.680	6.270	5.870	5.900	5.465
	最小值，最大值	5.57, 6.06	5.32, 6.29	5.39, 6.46	5.65, 6.08	5.11, 5.82
距基线的变化	人数	3	3	6	3	2
	平均值 (SD)	-0.54 (0.45)	-0.74 (1.02)	-0.81 (0.44)	-0.63 (0.34)	-0.69 (0.11)
	中值	-0.54	-0.46	-0.95	-0.47	-0.69
	最小值，最大值	-1.0, -0.1	-1.9, 0.1	-1.2, -0.1	-1.0, -0.4	-0.8, -0.6
第 3 结果天	人数					1
	平均值 (SD)					4.740 (.)
	中值					4.740
	最小值，最大值					4.74, 4.74
距基线的变化	人数					1
	平均值 (SD)					-1.14 (.)
	中值					-1.14
	最小值，最大值					-1.1, -1.1

[0164] a Rbv =利巴韦林

[0165] 注 :测定的检测下限是 25IU/ml(对数标度= 1.4)

[0166] 表 13(续表)-HCV RNA(对数标度) 的分类统计

[0167] 受试者每周接受联合治疗 (PEG-rIL-29+ 利巴韦林)

[0168] ITT 组

[0169]

调查 变量		0.5 μg/kg QW + RBV (N=4)	0.75 μg/kg QW + RBV (N=3)	1.5 μg/kg QW + RBV (N=6)	2.25 μg/kg QW + RBV (N=4)	1.5 μg/kg QW + RBV (未曾治疗过的) (N=2)
第 4 天 结果	人数	4	3	6	3	2
	平均值 (SD)	4.730 (1.184)	5.680 (0.770)	5.073 (0.702)	4.470 (0.303)	5.235 (0.601)
	中值	4.860	5.700	4.895	4.300	5.235
	最小值, 最大值	3.20, 6.00	4.90, 6.44	4.16, 5.96	4.29, 4.82	4.81, 5.66
距基线的变化	人数	4	3	6	3	2
	平均值 (SD)	-1.38 (1.33)	-1.02 (1.29)	-1.62 (1.14)	-2.03 (0.52)	-0.92 (0.21)
	中值	-0.80	-1.05	-1.48	-1.82	-0.92
	最小值, 最大值	-3.4, -0.6	-2.3, 0.3	-3.4, -0.1	-2.6, -1.7	-1.1, -0.8
第 8 天 结果	人数	4	3	6	3	
	平均值 (SD)	5.183 (0.932)	5.840 (0.210)	5.648 (0.429)	4.873 (0.423)	
	中值	5.105	5.930	5.605	4.970	
	最小值, 最大值	4.21, 6.31	5.60, 5.99	5.12, 6.30	4.41, 5.24	
距基线的变化	人数	4	3	6	3	
	平均值 (SD)	-0.93 (0.99)	-0.86 (0.69)	-1.05 (0.74)	-1.63 (0.76)	
	中值	-0.57	-0.76	-0.92	-1.23	
	最小值, 最大值	-2.4, -0.2	-1.6, -0.2	-2.2, -0.1	-2.5, -1.2	
第 15 天 结果	人数	4	3	6	3	
	平均值 (SD)	4.718 (1.043)	5.373 (0.255)	4.562 (1.058)	3.667 (0.461)	
	中值	4.660	5.390	4.710	3.780	
	最小值, 最大值	3.65, 5.90	5.11, 5.62	3.27, 5.91	3.16, 4.06	

[0170] a Rbv =利巴韦林

[0171] 注 :测定的检测下限是 25IU/ml(对数标度= 1.4)

[0172] 表 13(续表)-HCV RNA(对数标度) 的分类统计

[0173] 受试者每周接受联合治疗 (PEG-rIL-29+ 利巴韦林)

[0174] ITT 组

[0175]

调查	变量		0.5 μg/kg QW + RBV (N=4)	0.75 μg/kg QW + RBV (N=3)	1.5 μg/kg QW + RBV (N=6)	2.25 μg/kg QW + RBV (N=4)	1.5 μg/kg QW + RBV (未曾治疗过的) (N=2)
	距基线的变化	人数	4	3	6	3	
		平均值 (SD)	-1.40 (0.95)	-1.33 (0.68)	-2.13 (1.41)	-2.84 (0.86)	
		中值	-1.29	-1.13	-2.09	-2.69	
		最小值，最大值	-2.5，-0.5	-2.1，-0.8	-4.1，0.0	-3.8，-2.1	
第 22 天	结果	人数	4	3	6	3	
		平均值 (SD)	4.380 (1.269)	4.487 (0.887)	3.872 (1.127)	3.040 (0.990)	
		中值	4.250	4.360	3.705	3.400	
		最小值，最大值	3.05，5.97	3.67，5.43	2.68，5.83	1.92，3.80	
	距基线的变化	人数	4	3	6	3	
		平均值 (SD)	-1.73 (1.07)	-2.22 (1.16)	-2.82 (1.60)	-3.46 (1.33)	
		中值	-1.75	-1.80	-3.25	-2.72	
		最小值，最大值	-2.8，-0.6	-3.5，-1.3	-4.8，-0.1	-5.0，-2.7	
第 23 天	结果	人数				1	
		平均值 (SD)				2.080 (.)	
		中值				2.080	
		最小值，最大值				2.08，2.08	
	距基线的变化	人数				1	
		平均值 (SD)				-4.84 (.)	
		中值				-4.84	
		最小值，最大值				-4.8，-4.8	

[0176] a Rbv =利巴韦林

[0177] 注 :测定的检测下限是 25IU/ml(对数标度= 1.4)

[0178] 表 13(续表)-HCV RNA(对数标度) 的分类统计

[0179] 受试者每周接受联合治疗 (PEG-rIL-29+ 利巴韦林)

[0180] ITT 组

[0181]

调查 变量		0.5 μg/kg QW + RBV (N=4)	0.75 μg/kg QW + RBV (N=3)	1.5 μg/kg QW + RBV (N=6)	2.25 μg/kg QW + RBV (N=4)	1.5 μg/kg QW + RBV (未曾治疗过的) (N=2)
第 24 结果天	人数				1	
	平均值 (SD)				1.780 (.)	
	中值				1.780	
	最小值，最大值				1.78, 1.78	
距基线的变化	人数				1	
	平均值 (SD)				-5.14 (.)	
	中值				-5.14	
	最小值，最大值				-5.1, -5.1	
第 29 结果天	人数	4	3	6	3	
	平均值 (SD)	3.883 (1.826)	3.667 (1.268)	3.468 (1.456)	2.503 (0.513)	
	中值	3.640	3.420	3.365	2.660	
	最小值，最大值	1.95, 6.30	2.54, 5.04	1.96, 5.93	1.93, 2.92	
距基线的变化	人数	4	3	6	3	
	平均值 (SD)	-2.23 (1.52)	-3.04 (1.50)	-3.23 (1.89)	-4.00 (0.91)	
	中值	-2.53	-2.74	-3.65	-3.81	
	最小值，最大值	-3.6, -0.3	-4.7, -1.7	-5.6, 0.0	-5.0, -3.2	
第 59 结果天	人数	4	3	6		
	平均值 (SD)	5.940 (0.576)	6.603 (0.501)	6.405 (0.495)		
	中值	5.870	6.350	6.395		
	最小值，最大值	5.40, 6.62	6.28, 7.18	5.90, 7.23		

[0182] a Rbv =利巴韦林

[0183] 注 :测定的检测下限是 25IU/ml(对数标度= 1.4)

[0184] 表 13(续表)-HCV RNA(对数标度) 的分类统计

[0185] 受试者每周接受联合治疗 (PEG-rIL-29+ 利巴韦林)

[0186] ITT 组

[0187]

调查	变量		0.5 μg/kg QW + RBV (N=4)	0.75 μg/kg QW + RBV (N=3)	1.5 μg/kg QW + RBV (N=6)	2.25 μg/kg QW + RBV (N=4)	1.5 μg/kg QW + RBV (未曾治疗过的) (N=2)
	距基线的变化	人数	4	3	6		
		平均值 (SD)	-0.17 (0.16)	-0.10 (0.34)	-0.29 (0.20)		
		中值	-0.18	-0.02	-0.31		
		最小值，最大值	-0.4, 0.0	-0.5, 0.2	-0.6, 0.0		
距基线的最大减少量		人数	4	3	6	3	2
		平均值 (SD)	-2.343 (1.367)	-3.037 (1.497)	-3.248 (1.849)	-4.050 (0.992)	-0.955 (0.262)
		95% CI	-4.52, -0.17	-6.76, 0.68	-5.19, -1.31	-6.51, -1.59	-3.31, 1.40
		中值	-2.550	-2.740	-3.645	-3.810	-0.955
		最小值，最大值	-3.57, -0.70	-4.66, -1.71	-5.56, -0.09	-5.14, -3.20	-1.14, -0.77

[0188] a Rbv =利巴韦林

[0189] 注 :测定的检测下限是 25IU/ml(对数标度= 1.4)

[0190]

表 14

首选项目不利结果的发生率，通过降低频率安全分析集合挑选

首选项目 [a]	1.5 μg/kg Q2W (N=6) n (%)	3.0 μg/kg Q2W (N=6) n (%)	1.5 μg/kg QW (N=6) n (%)	总共 (N=18) n (%)
任何 AE	2 (33)	3 (50)	2 (33)	7 (39)
疲劳	1 (17)	1 (17)	1 (17)	3 (17)
肌痛	1 (17)	0 (0)	1 (17)	2 (11)
腹部不适	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)
上腹部疼痛	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)
食欲减退	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (6)
关节炎	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)
咳嗽	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (6)
腹泻	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)
味觉障碍	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (6)
流行性感冒样病	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (6)
注射位点红斑	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (6)
过敏性	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)
恶心	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (6)
咽喉疼痛	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)
肺炎	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)
发热	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)
晒黑	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (6)
上呼吸道感染	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (6)

[0191] a MedDRA 版本 11.0 或更高级

[0192] 挑选次序以整列为基础

[0193] 表 15- 首选项目不利结果的发生率，通过降低的频率分选受试者每周接受联合治疗 (PEG-rIL-29+ 利巴韦林)

[0194]

首选项目 [a]	0.5 μg/kg (N=4) n (%)	0.75 μg/kg (N=3) n (%)	1.5 μg/kg (N=7) n (%)	2.25 μg/kg (N=4) n (%)	1.5 μg/kg (未曾治疗过的) (N=2) n (%)	总计 [b] (N=20) n (%)
任何 AE	2 (50)	1 (33)	6 (86)	0	0	9 (45)
疲劳	1 (25)	0	3 (43)	0	0	4 (20)
恶心	1 (25)	0	3 (43)	0	0	4 (20)
失眠	0	0	3 (43)	0	0	3 (15)
寒战	0	0	2 (29)	0	0	2 (10)
食欲下降	1 (25)	0	1 (14)	0	0	2 (10)
流行性感冒样病	0	0	2 (29)	0	0	2 (10)
搔痒症	1 (25)	0	1 (14)	0	0	2 (10)
急性呼吸窘迫综合症	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)
药物不良反应	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)
血液淀粉酶增加	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)
慢性阻塞性肺病	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)
咳嗽	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)
腹泻	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)
口干	1 (25)	0	0	0	0	1 (5)
味觉障碍	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)
头痛	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)
肝中毒	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)
高血糖症	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)
注射位点红斑	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)
易刺激	0	1 (33)	0	0	0	1 (5)
脂酶增加	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)
偏头痛	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)
肌痛	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)
鼻塞	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)
口咽疼痛	1 (25)	0	0	0	0	1 (5)
肺炎	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)
窦炎	0	0	1 (14)	0	0	1 (5)

[0195] a MedDRA 版本 11.0 或更高版本

[0196] b 分选次序以整列为基础

[0197]

表 16

实验室 - 血液学: 血红细胞指标 / 血小板标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	血细胞比容 (1 的分数)	血红蛋白 (g/L)	RBC (10E12/L)	RDW (1 的分数)	MCV (fL)	血小板 (10E9/L)
501-00153.0	µg/kg	Q2W筛选	-61	0.390	125	4.52	0.146 (H)	86.0	320
501-00153.0	µg/kg	Q2W第 1 天	1	0.420	135	4.86	0.147 (H)	86.0	316
501-00153.0	µg/kg	Q2W第 8 天	8	0.390	125	4.53	0.148 (H)	86.0	316
501-00153.0	µg/kg	Q2W第 15 天	15	0.400	125	4.57	0.147 (H)	87.0	324
501-00153.0	µg/kg	Q2W第 22 天	22	0.380	124	4.44	0.149 (H)	85.0	304
501-00153.0	µg/kg	Q2W第 29 天	31	0.410	130	4.75	0.147 (H)	85.0	300
501-00153.0	µg/kg	Q2W第 59 天	66	0.400	129	4.66	0.148 (H)	86.0	329
501-00173.0	µg/kg	Q2W筛选	-33	0.470 (H)	163 (H)	5.10	0.129	92.0	305
501-00173.0	µg/kg	Q2W第 1 天	1	0.460 (H)	157 (H)	4.97	0.130	93.0	270
501-00173.0	µg/kg	Q2W第 8 天	8	0.440	154	4.81	0.128	92.0	285
501-00173.0	µg/kg	Q2W第 15 天	15	0.440	148	4.69	0.128	93.0	258
501-00173.0	µg/kg	Q2W第 22 天	22	0.450	155	4.82	0.134	93.0	250
501-00173.0	µg/kg	Q2W第 29 天	29	0.460 (H)	155	4.89	0.135	94.0	256
501-00173.0	µg/kg	Q2W第 59 天	57	0.470 (H)	160 (H)	4.97	0.129	94.0	262
501-00213.0	µg/kg	Q2W筛选	-26	0.450	157 (H)	4.88	0.138	92.0	190
501-00213.0	µg/kg	Q2W第 1 天	1	0.460 (H)	152	4.84	0.137	94.0	188
501-00213.0	µg/kg	Q2W第 8 天	8	0.450	152	4.84	0.142	93.0	200
501-00213.0	µg/kg	Q2W第 15 天	15	0.470 (H)	159 (H)	4.98	0.140	95.0	194
501-00213.0	µg/kg	Q2W第 22 天	22	0.440	153	4.83	0.140	92.0	176
501-00213.0	µg/kg	Q2W第 29 天	31	0.450	154	4.88	0.139	93.0	182
501-00213.0	µg/kg	Q2W第 59 天	59	0.450	155	4.79	0.136	93.0	184
502-00011.5	µg/kg	Q2W筛选	-26	0.417	142	4.47	0.119	93.0	297
502-00011.5	µg/kg	Q2W第 1 天	1	0.388	138	4.18	0.127	93.0	270
502-00011.5	µg/kg	Q2W第 8 天	8	0.383	133	4.10	0.126	93.0	297
502-00011.5	µg/kg	Q2W第 15 天	15	0.399	137	4.26	0.123	94.0	302
502-00011.5	µg/kg	Q2W第 22 天	22	0.383	135	4.12	0.123	93.0	290
502-00011.5	µg/kg	Q2W第 29 天	29	0.372	129	3.97	0.121	94.0	281
502-00011.5	µg/kg	Q2W第 59 天	59	0.428	144	4.50	0.123	95.0	291

[0198] 注 :L ＝低于参考范围的下限，H ＝高于参考范围的上限，M ＝缺少参考范围，U ＝收集的单位未知若标签 (Flag) ＝ M 或 U，则收集的结果不转换成标准结果。显示的是收集的结果。

[0199] L/H 标签之后的数字表示基于 CTCAE 分级标准的级别。

[0200]

表 16（续表）

实验室 - 血液学：血红细胞指标 / 血小板标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	血细胞比容 (1 的分数)	血红蛋白 (g/L)	RBC (10E12/L)	RDW (1 的分数)	MCV (fL)	血小板 (10E9/L)
502-00031.5	µg/kg	Q2W筛选	-25	0.468	166	5.06	0.132	93.0	193
502-00031.5	µg/kg	Q2W第 1 天	1	0.493	171 (H)	5.20	0.140	95.0	173
502-00031.5	µg/kg	Q2W第 8 天	8	0.459	162	4.88	0.139	94.0	158
502-00031.5	µg/kg	Q2W第 15 天	15	0.492	171 (H)	5.16	0.137	95.0	212
502-00031.5	µg/kg	Q2W第 22 天	22	0.462	161	4.89	0.136	95.0	214
502-00031.5	µg/kg	Q2W第 29 天	29	0.468	166	4.98	0.138	94.0	174
502-00031.5	µg/kg	Q2W第 59 天	59	0.452	160	4.89	0.134	92.0	205
502-00081.5	µg/kg	Q2W筛选	-22	0.446	153	5.06	0.123	88.0	293
502-00081.5	µg/kg	Q2W第 1 天	1	0.477	160	5.40	0.126	88.0	253
502-00081.5	µg/kg	Q2W第 8 天	8	0.450	151	5.09	0.129	88.0	296
502-00081.5	µg/kg	Q2W第 15 天	15	0.449	149	4.91	0.132	92.0	298
502-00081.5	µg/kg	Q2W第 22 天	22	0.434	148	5.03	0.129	86.0	258
502-00081.5	µg/kg	Q2W第 29 天	29	0.454	149	5.07	0.128	90.0	289
502-00081.5	µg/kg	Q2W第 59 天	59	0.441	149	5.04	0.127	88.0	290
502-00091.5	µg/kg	Q2W筛选	-18	0.440	158 (H)	5.02	0.126	88.0	224
502-00091.5	µg/kg	Q2W第 1 天	1	0.422	147	4.72	0.134	89.0	212
502-00091.5	µg/kg	Q2W第 8 天	8	0.435	147	4.69	0.133	93.0	189
502-00091.5	µg/kg	Q2W第 15 天	16	0.434	147	4.70	0.132	92.0	232
502-00091.5	µg/kg	Q2W第 22 天	22	0.423	146	4.77	0.137	89.0	202
502-00091.5	µg/kg	Q2W第 29 天	29	0.434	144	4.70	0.139	92.0	219
502-00091.5	µg/kg	Q2W第 59 天	59	0.434	148	4.83	0.130	90.0	216
502-00121.5	µg/kg	Q2W筛选	-20	0.443	154	4.77	0.141	93.0	290
502-00121.5	µg/kg	Q2W第 1 天	1	0.428	147	4.40	0.150	97.0	196
502-00121.5	µg/kg	Q2W第 8 天	8	0.442	152	4.61	0.148	96.0	240
502-00121.5	µg/kg	Q2W第 15 天	15	0.419	146	4.32	0.157 (H)	97.0	251
502-00121.5	µg/kg	Q2W第 22 天	22	0.429	148	4.42	0.157 (H)	97.0	262
502-00121.5	µg/kg	Q2W第 29 天	29	0.439	150	4.43	0.151 (H)	99.0 (H)	239
502-00121.5	µg/kg	Q2W第 59 天	59	0.454	153	4.44	0.136	102.0 (H)	215

[0201] 注：L ＝低于参考范围的下限，H ＝高于参考范围的上限，M ＝缺少参考范围，U ＝收集的单位未知若标签 (Flag) ＝ M 或 U，则收集的结果不转换成标准结果。显示的是收集的结果。

[0202] L/H 标签之后的数字表示基于 CTCAE 分级标准的级别。

[0203]

表 16（续表）

实验室 - 血液学：血红细胞指标 / 血小板标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	血细胞比容 (1 的分数)	血红蛋白 (g/L)	RBC (10E12/L)	RDW (1 的分数)	MCV (fL)	血小板 (10E9/L)
502-00133.0	µg/kg	Q2W筛选	-61	0.451	155	4.74	0.128	95.0	175
502-00133.0	µg/kg	Q2W第 1 天	1	0.464	152	4.75	0.131	98.0	165
502-00133.0	µg/kg	Q2W第 8 天	8	0.462	154	4.83	0.132	96.0	178
502-00133.0	µg/kg	Q2W第 15 天	14	0.450	153	4.65	0.125	97.0	163
502-00133.0	µg/kg	Q2W第 22 天	22	0.462	156	4.85	0.135	95.0	171
502-00133.0	µg/kg	Q2W第 29 天	29	0.449	149	4.59	0.134	98.0	183
502-00133.0	µg/kg	Q2W第 59 天	59	0.467	159	4.89	0.131	96.0	179
502-00193.0	µg/kg	Q2W筛选	-28	0.425	145	4.95	0.145	86.0	223
502-00193.0	µg/kg	Q2W第 1 天	1	0.464 (H)	149	5.16 (H)	0.144	90.0	206
502-00193.0	µg/kg	Q2W第 8 天	8	0.392	134	4.60	0.144	85.0	203
502-00193.0	µg/kg	Q2W第 15 天	14	0.422	147	4.98	0.129	85.0	226
502-00193.0	µg/kg	Q2W第 22 天	22	0.432	144	4.97	0.146	87.0	200
502-00193.0	µg/kg	Q2W第 29 天	29	0.411	135	4.61	0.147	89.0	206
502-00193.0	µg/kg	Q2W第 59 天	59	0.416	139	4.76	0.141	88.0	223
502-00203.0	µg/kg	Q2W筛选	-27	0.400	136	4.14	0.129	97.0	297
502-00203.0	µg/kg	Q2W第 1 天	1	0.405	136	4.09	0.128	99.0 (H)	265
502-00203.0	µg/kg	Q2W第 8 天	8	0.387	133	4.02	0.128	96.0	250
502-00203.0	µg/kg	Q2W第 15 天	14	0.376	133	3.96	0.117	95.0	291
502-00203.0	µg/kg	Q2W第 22 天	22	0.376	128	3.92	0.129	96.0	257
502-00203.0	µg/kg	Q2W第 29 天	29	0.384	129	3.87	0.130	99.0 (H)	265
502-00203.0	µg/kg	Q2W第 59 天	59	0.403	132	4.07	0.131	99.0 (H)	272
502-00231.5	µg/kg	QW 筛选	-34	0.365	125	3.87	0.128	95.0	171
502-00231.5	µg/kg	QW 第 1 天	1	0.403	135	4.18	0.128	96.0	162
502-00231.5	µg/kg	QW 第 8 天	7	0.387	137	4.06	0.114 (L)	95.0	178
502-00231.5	µg/kg	QW 第 15 天	14	0.390	135	4.09	0.117	95.0	190
502-00231.5	µg/kg	QW 第 22 天	21	0.393	138	4.14	0.114 (L)	95.0	205
502-00231.5	µg/kg	QW 第 29 天	29	0.374	129	3.96	0.124	94.0	181
502-00231.5	µg/kg	QW 第 36 天	36	0.408	142	4.25	0.129	96.0	182
502-00231.5	µg/kg	QW 第 59 天	59	0.387	130	4.08	0.126	95.0	185

[0204] 注：L ＝低于参考范围的下限，H ＝高于参考范围的上限，M ＝缺少参考范围，U ＝收集的单位未知若标签 (Flag) ＝ M 或 U，则收集的结果不转换成标准结果。显示的是收集的结果。

[0205] L/H 标签之后的数字表示基于 CTCAE 分级标准的级别。

[0206]

表 16（续表）

实验室 - 血液学：血红细胞指标 / 血小板标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	血细胞比容(1 的分数)	血红蛋白(g/L)	RBC(10E12/L)	RDW(1 的分数)	MCV(fL)	血小板(10E9/L)
502-00241.5	µg/kg	QW	筛选	-26	0.435	142	4.89	0.154 (H)	89.0	197
502-00241.5	µg/kg	QW	第 1 天	1	0.402	133	4.56	0.152 (H)	88.0	259
502-00241.5	µg/kg	QW	第 8 天	7	0.394	135	4.50	0.135	88.0	233
502-00241.5	µg/kg	QW	第 15 天	14	0.444	148	5.09	0.139	87.0	228
502-00241.5	µg/kg	QW	第 22 天	21	0.403	139	4.67	0.138	86.0	230
502-00241.5	µg/kg	QW	第 29 天	29	0.398	136	4.49	0.155 (H)	89.0	220
502-00241.5	µg/kg	QW	第 36 天	36	0.410	138	4.67	0.156 (H)	88.0	291
502-00241.5	µg/kg	QW	第 59 天	59	0.437	143	4.91	0.154 (H)	89.0	277
503-00221.5	µg/kg	QW	筛选	-47	0.420	148	4.80	0.143	87.0	195
503-00221.5	µg/kg	QW	第 1 天	1	0.423	145	4.80	0.140	87.4	187
503-00221.5	µg/kg	QW	第 15 天	15	0.428	147	4.90	0.141	87.7	182
503-00221.5	µg/kg	QW	第 22 天	22	0.418	144	4.80	0.139	87.3	181
503-00221.5	µg/kg	QW	第 29 天	29	0.421	147	4.90	0.141	86.3	181
503-00221.5	µg/kg	QW	第 36 天	38	0.433	149	5.00	0.136	87.0	200
503-00221.5	µg/kg	QW	第 59 天	57	0.415	145	4.80	0.140	87.0	196
505-00061.5	µg/kg	Q2W	筛选	-33	0.449	159	5.00	0.126	89.8	211
505-00061.5	µg/kg	Q2W	第 1 天	1	0.431	152	4.91	0.126	87.7	203
505-00061.5	µg/kg	Q2W	第 8 天	8	0.443	158	4.97	0.127	89.1	191
505-00061.5	µg/kg	Q2W	第 15 天	16	0.433	152	4.86	0.127	89.1	175
505-00061.5	µg/kg	Q2W	第 22 天	23	0.418	149	4.74	0.128	88.2	322
505-00061.5	µg/kg	Q2W	第 29 天	29	0.418	147	4.64	0.129	89.9	323
505-00061.5	µg/kg	Q2W	第 59 天	59	0.432	151	4.83	0.136	89.4	205
505-00271.5	µg/kg	QW	筛选	-19	0.380	131	4.62	0.120	82.3	237
505-00271.5	µg/kg	QW	第 1 天	1	0.379	129	4.57	0.126	83.0	213
505-00271.5	µg/kg	QW	第 8 天	8	0.387	131	4.68	0.123	82.8	260
505-00271.5	µg/kg	QW	第 15 天	15	0.380	128	4.58	0.130	82.9	254
505-00271.5	µg/kg	QW	第 22 天	22	0.365	124	4.43	0.122	82.4	258
505-00271.5	µg/kg	QW	第 29 天	29	0.380	129	4.62	0.126	82.3	250
505-00271.5	µg/kg	QW	第 36 天	38	0.383	127	4.60	0.123	83.3	242
505-00271.5	µg/kg	QW	第 59 天	59	0.373	128	4.50	0.122	82.9	226

[0207] 注 :L ＝低于参考范围的下限，H ＝高于参考范围的上限，M ＝缺少参考范围，U ＝收集的单位未知若标签 (Flag) ＝ M 或 U，则收集的结果不转换成标准结果。显示的是收集的结果。

[0208] L/H 标签之后的数字表示基于 CTCAE 分级标准的级别。

[0209]

表 16（续表）

实验室 - 血液学：血红细胞指标 / 血小板标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	血细胞比容（1 的分数）	血红蛋白（g/L）	RBC（10E12/L）	RDW（1 的分数）	MCV（fL）	血小板（10E9/L）
506-00321.5	µg/kg	QW筛选	-51	0.468	159	5.00	13.1 (U)	93.0	177
506-00321.5	µg/kg	QW第 1 天	1	0.454	160	4.89	13.3 (U)	93.0	211
506-00321.5	µg/kg	QW第 8 天	8	0.447	157	4.87	13.4 (U)	92.0	193
506-00321.5	µg/kg	QW第 15 天	15	0.467	164	5.05	13.1 (U)	92.0	171
506-00321.5	µg/kg	QW第 22 天	23	0.464	161	5.00	13.9 (U)	93.0	141
506-00321.5	µg/kg	QW第 29 天	29	0.476	168	5.16	14.0 (U)	92.0	171
506-00321.5	µg/kg	QW第 36 天	36	0.464	164	4.98	13.2 (U)	93.0	172
507-00281.5	µg/kg	QW筛选	-40	0.443	152	4.88	0.137	90.8	144
507-00281.5	µg/kg	QW不定期的	-22	0.411 (L)	144	4.53 (L)	0.129	90.7	264
507-00281.5	µg/kg	QW第 1 天	1	0.424	144	4.64 (L)	0.138	91.4	140
507-00281.5	µg/kg	QW第 8 天	8	0.416 (L)	142	4.50 (L)	0.140	92.4	149
507-00281.5	µg/kg	QW第 15 天	15	0.430	147	4.66 (L)	0.138	92.3	148
507-00281.5	µg/kg	QW第 22 天	22	0.424	145	4.62 (L)	0.138	91.8	140
507-00281.5	µg/kg	QW第 29 天	30	0.426	144	4.59 (L)	0.141	92.8	149
507-00281.5	µg/kg	QW第 36 天	37	0.416 (L)	142	4.47 (L)	0.138	93.1	166

[0210] 注：L ＝低于参考范围的下限，H ＝高于参考范围的上限，M ＝缺少参考范围，U ＝收集的单位未知若标签 (Flag) ＝ M 或 U，则收集的结果不转换成标准结果。显示的是收集的结果。

[0211] L/H 标签之后的数字表示基于 CTCAE 分级标准的级别。

[0212]

表 17

实验室 - 血液学：白细胞标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	白细胞计数 (10E9/L)	淋巴细胞数 (10E9/L)	单核细胞数 (10E9/L)	中性粒细胞数 (10E9/L)	嗜碱性粒细胞数 (10E9/L)	嗜酸性粒细胞数 (10E9/L)	数目范围 (10E9/L)
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	筛选	-61	4.6	2.10	0.30	2.00	0.08	0.10	
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	5.0	2.20	0.30	2.30	0.08	0.12	
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	4.0	1.70	0.30	1.80 (L1)	0.07	0.11	
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	15	5.3	2.40	0.30	2.40	0.09	0.19	
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	5.0	2.00	0.40	2.40	0.05	0.07	
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	31	4.9	2.20	0.30	2.20	0.06	0.14	
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	66	4.9	2.20	0.40	2.20	0.05	0.11	
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	筛选	-33	8.8	3.40	0.50	4.70	0.06	0.13	
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	10.1 (H)	4.00	0.40	5.50	0.09	0.13	
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	10.0 (H)	4.10	0.50	5.10	0.13	0.13	
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	15	10.2 (H)	3.30	0.50	6.10	0.06	0.19	
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	9.2	3.50	0.60	5.00	0.08	0.11	
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	29	9.5	3.50	0.60	5.20	0.05	0.12	
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	57	9.9 (H)	3.50	0.60	5.60	0.05	0.11	
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	筛选	-26	6.3	1.90	0.60	3.50	0.06	0.22	
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	7.9	2.20	0.50	4.70	0.06	0.33	
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	5.8	1.80	0.40	3.30	0.05	0.17	
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	15	5.2	1.80	0.40	2.80	0.06	0.23	
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	6.1	2.10	0.50	3.40	0.05	0.07	
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	31	5.9	1.80	0.50	3.10	0.05	0.34	
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	59	6.4	1.70	0.50	3.90	0.04	0.24	

[0213]

表 17

实验室 - 血液学：白细胞标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	白细胞计数 (10E9/L)	淋巴细胞数 (10E9/L)	单核细胞数 (10E9/L)	中性粒细胞数 (10E9/L)	嗜碱性粒细胞数 (10E9/L)	嗜酸性粒细胞数 (10E9/L)	数目范围 (10E9/L)
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	筛选	-26	7.1	2.91	0.64	3.41	0.07	0.07	
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 1 天	1	7.8	2.57	0.70	4.45	0.00	0.08	
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 8 天	8	7.7	2.62	0.46	4.47	0.00	0.15	
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 15 天	15	6.9	2.55	0.55	3.73	0.00	0.07	
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 22 天	22	5.2	2.29	0.47	2.34	0.00	0.10	
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 29 天	29	5.9	2.24	0.53	3.07	0.00	0.06	
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 59 天	59	5.1	1.84	0.46	2.70	0.00	0.10	

[0214] 注：L ＝低于参考范围的下限，H ＝高于参考范围的上限，M ＝缺少参考范围，U ＝收集的单位未知若标签 (Flag) ＝ M 或 U，则收集的结果不转换成标准结果。显示的是收集的结果。

[0215] L/H 标签之后的数字表示基于 CTCAE 分级标准的级别。

[0216]

表 17 (续表)

实验室 - 血液学: 白细胞标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	白细胞计数 (10E9/L)	淋巴细胞数 (10E9/L)	单核细胞数 (10E9/L)	中性粒细胞数 (10E9/L)	嗜碱性粒细胞数 (10E9/L)	嗜酸性粒细胞数 (10E9/L)	数目范围 (10E9/L)
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	筛选	-25	6.6	2.05	0.53	3.89	0.00	0.13	
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	第 1 天	1	5.3	1.96	0.58	2.60	0.00	0.16	
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	第 8 天	8	4.6	1.66	0.46	2.35	0.00	0.14	
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	第 15 天	15	7.2	1.94	0.79	4.32	0.00	0.14	
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	第 22 天	22	5.1	2.04	0.46	2.40	0.05	0.15	
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	第 29 天	29	4.7	1.32	0.52	2.73	0.00	0.14	
502-0003	1.5 μg/kg Q2W	第 59 天	59	6.6	1.39	0.46	4.55	0.00	0.20	
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	筛选	-22	9.5	2.70	0.60	6.10	0.10	0.10	
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	第 1 天	1	7.5	1.73	0.53	5.03	0.00	0.23	
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	第 8 天	8	8.1	1.86	0.49	5.51	0.00	0.24	
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	第 15 天	15	9.6	2.50	0.67	6.14	0.10	0.19	
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	第 22 天	22	8.2	1.64	0.49	5.82	0.08	0.16	
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	第 29 天	29	9.5	1.90	0.48	6.94	0.00	0.19	
502-0008	1.5 μg/kg Q2W	第 59 天	59	10.3	2.37	0.41	7.42	0.00	0.10	
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	筛选	-18	5.8	1.51	0.52	3.54	0.06	0.17	
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	第 1 天	1	5.4	1.03	0.43	3.78	0.00	0.16	
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	第 8 天	8	6.4	1.22	0.45	4.48	0.06	0.19	
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	第 15 天	16	5.8	1.39	0.52	3.65	0.06	0.17	
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	第 22 天	22	5.2	1.25	0.42	3.33	0.05	0.16	
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	第 29 天	29	5.3	0.95	0.42	3.76	0.05	0.11	
502-0009	1.5 μg/kg Q2W	第 59 天	59	6.4	1.54	0.58	4.03	0.06	0.19	

[0217]

表 17（续表）

实验室 - 血液学：白细胞标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	白细胞计数 (10E9/L)	淋巴细胞数 (10E9/L)	单核细胞数 (10E9/L)	中性粒细胞数 (10E9/L)	嗜碱性粒细胞数 (10E9/L)	嗜酸性粒细胞数 (10E9/L)	数目范围 (10E9/L)
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	筛选	-20	5.7	1.31	0.51	3.76	0.00	0.11	
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	第 1 天	1	5.3	1.64	0.53	2.86	0.05	0.21	
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	第 8 天	8	6.7	1.41	0.54	4.62	0.00	0.13	
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	第 15 天	15	5.5	1.38	0.44	3.47	0.06	0.17	
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	第 22 天	22	6.0	1.68	0.84	3.24	0.06	0.18	
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	第 29 天	29	6.2	1.43	0.68	3.91	0.00	0.19	
502-0012	1.5 μg/kg Q2W	第 59 天	59	6.9	1.38	0.62	4.69	0.07	0.14	

[0218] 注：L = 低于参考范围的下限，H = 高于参考范围的上限，M = 缺少参考范围，U = 收集的单位未知若标签 (Flag) = M 或 U，则收集的结果不转换成标准结果。显示的是收集的结果。

[0219] L/H 标签之后的数字表示基于 CTCAE 分级标准的级别。

[0220]

表 17（续表）

实验室 - 血液学：白细胞标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	白细胞计数 (10E9/L)	淋巴细胞数 (10E9/L)	单核细胞数 (10E9/L)	中性粒细胞数 (10E9/L)	嗜碱性粒细胞数 (10E9/L)	嗜酸性粒细胞数 (10E9/L)	数目范围 (10E9/L)
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	筛选	-61	6.9	2.55	0.48	3.73	0.00	0.14	
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	5.9	2.07	0.35	3.30	0.06	0.12	
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	6.1	2.38	0.37	3.17	0.00	0.18	
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	14	5.9	2.36	0.41	2.95	0.00	0.18	
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	6.2	2.29	0.25	3.47	0.00	0.19	
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	29	5.9	2.07	0.35	3.30	0.06	0.12	
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	59	6.8	2.24	0.41	3.94	0.00	0.20	
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	筛选	-28	9.4	2.16	0.47	6.58	0.09	0.09	
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	8.5	2.21	0.43	5.61	0.00	0.26	
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	7.5	2.18	0.38	4.80	0.00	0.15	
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	14	8.5	2.55	0.51	5.19	0.00	0.26	
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	8.6	2.32	0.34	5.76	0.00	0.17	
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	29	9.7	2.52	0.68	6.11	0.00	0.39	
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	59	7.4	2.00	0.44	4.59	0.07	0.30	
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	筛选	-27	5.0	1.00	0.25	3.70	0.00	0.05	
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	4.6	2.07	0.32	2.12	0.00	0.09	
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	3.8 (L1)	1.22	0.23	2.28	0.00	0.08	
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	14	4.2	1.93	0.29	1.93	0.00	0.04	
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	3.8 (L1)	1.03	0.19	2.55	0.00	0.04	
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	29	3.9 (L1)	1.40	0.23	2.22	0.00	0.04	
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	59	5.1	1.48	0.31	3.26	0.00	0.05	

[0221]

表 17（续表）

实验室 - 血液学：白细胞标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	白细胞计数 (10E9/L)	淋巴细胞数 (10E9/L)	单核细胞数 (10E9/L)	中性粒细胞数 (10E9/L)	嗜碱性粒细胞数 (10E9/L)	嗜酸性粒细胞数 (10E9/L)	数目范围 (10E9/L)
502-0023	1.5 μg/kg QW	筛选	-34	4.4	1.58	0.26	2.46	0.00	0.09	
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 1 天	1	3.9 (L1)	1.48	0.35	1.91	0.00	0.16	
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 8 天	7	5.6	2.18	0.50	2.74	0.00	0.17	
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 15 天	14	5.4	2.00	0.43	2.81	0.00	0.16	
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 22 天	21	4.0	1.44	0.28	2.12	0.00	0.16	
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 29 天	29	3.8 (L1)	1.44	0.34	1.82	0.04	0.15	
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 36 天	36	4.3	1.89	0.30	1.94	0.00	0.17	
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 59 天	59	4.5	2.39	0.45	1.49 (L2)	0.00	0.18	

[0222] 注：L = 低于参考范围的下限，H = 高于参考范围的上限，M = 缺少参考范围，U = 收集的单位未知若标签 (Flag) = M 或 U，则收集的结果不转换成标准结果。显示的是收集的结果。

[0223]

表 17（续表）

实验室 - 血液学：白细胞标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	白细胞计数 (10E9/L)	淋巴细胞数 (10E9/L)	单核细胞数 (10E9/L)	中性粒细胞数 (10E9/L)	嗜碱性粒细胞数 (10E9/L)	嗜酸性粒细胞数 (10E9/L)	数目范围 (10E9/L)
502-0024	1.5 μg/kg QW	筛选	-26	15.0 (H)	2.10	0.90	11.70 (H)	0.15	0.15	
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 1 天	1	9.5	2.85	0.57	5.23	0.00	0.86 (H)	
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 8 天	7	7.5	2.33	0.38	4.28	0.00	0.53 (H)	
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 15 天	14	8.2	2.54	0.49	4.67	0.00	0.49 (H)	
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 22 天	21	7.3	2.48	0.44	3.58	0.00	0.80 (H)	
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 29 天	29	6.7	2.55	0.47	2.95	0.07	0.67 (H)	
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 36 天	36	7.7	3.00	0.39	3.54	0.08	0.69 (H)	
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 59 天	59	7.8	2.57	0.55	3.82	0.08	0.78 (H)	
503-0022	1.5 μg/kg QW	筛选	-47	7.0	1.70	0.70	4.33	0.05	0.22	
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 1 天	1	6.8	1.43	0.67	4.47	0.04	0.18	
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 15 天	15	6.9	1.65	0.70	4.31	0.03	0.21	
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 22 天	22	6.6	1.49	0.55	4.28	0.04	0.24	
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 29 天	29	6.3	1.55	0.56	3.94	0.04	0.21	
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 36 天	38	6.4	1.45	0.66	4.06	0.04	0.18	
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 59 天	57	6.5	1.42	0.59	4.24	0.05	0.21	
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	筛选	-33	7.2	2.45	0.65	3.96	0.00	0.14	0.00
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 1 天	1	7.2	2.81	0.58	3.60	0.00	0.14	0.00
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 8 天	8	6.1	2.75	0.37	2.87	0.00	0.12	0.00
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 15 天	16	7.7	2.08	0.77	4.70	0.00	0.23	0.00
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 22 天	23	10.4	3.22	0.62	6.45	0.00	0.21	3-4 (M)
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 29 天	29	6.2	2.54	0.37	3.16	0.06	0.06	0-1 (M)
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 59 天	59	6.2	2.36	0.68	3.04	0.00	0.12	0.00

[0224]

表 17 (续表)

实验室 - 血液学: 白细胞标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	白细胞计数 (10E9/L)	淋巴细胞数 (10E9/L)	单核细胞数 (10E9/L)	中性粒细胞数 (10E9/L)	嗜碱性粒细胞数 (10E9/L)	嗜酸性粒细胞数 (10E9/L)	数目范围 (10E9/L)
505-0027	1.5 μg/kg QW	筛选	-19	4.5	1.26	0.32	2.88	0.05	0.05	0.00
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 1 天	1	3.4 (L1)	1.05	0.27	2.04	0.03	0.03	0.00
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 8 天	8	4.2 (L1)	1.34	0.29	2.52	0.04	0.00	0.00
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 15 天	15	3.9 (L1)	1.09	0.27	2.50	0.04	0.04	0.00
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 22 天	22	3.0 (L1)	1.08	0.24	1.62 (L1)	0.03	0.03	0.00
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 29 天	29	4.0 (L1)	1.20	0.24	2.48	0.04	0.00	0.00
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 36 天	38	3.9 (L1)	1.29	0.27	2.26	0.04	0.04	0.00
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 59 天	59	4.1 (L1)	0.94 (L1)	0.25	2.87	0.04	0.04	0.00

[0225] 注 :L = 低于参考范围的下限,H = 高于参考范围的上限,M = 缺少参考范围,U = 收集的单位未知若标签 (Flag) = M 或 U,则收集的结果不转换成标准结果。显示的是收集的结果。

[0226] L/H 标签之后的数字表示基于 CTCAE 分级标准的级别。

[0227]

表 17（续表）

实验室 - 血液学：白细胞标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	白细胞计数 (10E9/L)	淋巴细胞数 (10E9/L)	单核细胞数 (10E9/L)	中性粒细胞数 (10E9/L)	嗜碱性粒细胞数 (10E9/L)	嗜酸性粒细胞数 (10E9/L)	数目范围 (10E9/L)
506-0032	1.5 μg/kg QW	筛选	-51	8.0	2.10	0.60	5.10	0.00	0.20	
506-0032	1.5 μg/kg QW	第 1 天	1	6.6	2.00	0.50	3.90	0.00	0.10	
506-0032	1.5 μg/kg QW	第 8 天	8	6.5	2.00	0.50	3.80	0.00	0.10	
506-0032	1.5 μg/kg QW	第 15 天	15	6.2	1.70	0.40	3.90	0.00	0.20	
506-0032	1.5 μg/kg QW	第 22 天	23	5.5	1.80	0.40	3.20	0.00	0.10	
506-0032	1.5 μg/kg QW	第 29 天	29	4.8	1.60	0.40	2.80	0.00	0.10	
506-0032	1.5 μg/kg QW	第 36 天	36	5.0	1.80	0.40	2.70	0.00	0.10	
507-0028	1.5 μg/kg QW	筛选	-40	5.1	2.60	0.40	2.00	0.10	0.10	
507-0028	1.5 μg/kg QW	不定期的	-22	5.7	2.70	8.10 (H)	2.40	0.00	0.10	
507-0028	1.5 μg/kg QW	第 1 天	1	5.2	2.50	0.40	2.10	0.00	0.20	
507-0028	1.5 μg/kg QW	第 8 天	8	5.1	2.60	0.40	2.00	0.00	0.10	0 (U)
507-0028	1.5 μg/kg QW	第 15 天	15	6.4	2.80	0.60 (H)	3.00	0.00	0.10	0 (U)
507-0028	1.5 μg/kg QW	第 22 天	22	5.2	2.30	0.40	2.40	0.00	0.10	
507-0028	1.5 μg/kg QW	第 29 天	30	6.0	2.70	0.40	2.80	0.00	0.10	
507-0028	1.5 μg/kg QW	第 36 天	37	5.5	2.50	0.50	2.40	0.00	0.10	

[0228] 注：L = 低于参考范围的下限，H = 高于参考范围的上限，M = 缺少参考范围，U = 收集的单位未知若标签 (Flag) = M 或 U，则收集的结果不转换成标准结果。显示的是收集的结果。

[0229] L/H 标签之后的数字表示基于 CTCAE 分级标准的级别。

[0230]

表 18

实验室 - 血液凝固标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	PT (秒)	aPTT (秒)	INR	纤维蛋白原 (g/L)
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	筛选	-61	10.9 (L)	36.6 (H1)	1.0	3.34
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	10.6 (L)		0.9	3.82
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	10.3 (L)	35.8 (H1)	0.9	3.30
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	15	10.1 (L)	35.0 (H1)	0.9	4.06
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	10.7 (L)	35.1 (H1)	1.0	3.33
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	31	10.7 (L)	36.7 (H1)	1.0	4.06
501-0015	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	66	10.8 (L)	35.1 (H1)	1.0	3.60
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	筛选	-33	10.2 (L)	35.2 (H1)	0.9	4.85 (H)
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	9.9 (L)	33.3 (H1)	0.9	4.72 (H)
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	10.0 (L)	32.4 (H1)	0.9	4.40 (H)
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	15	10.1 (L)	35.6 (H1)	0.9	4.78 (H)
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	10.0 (L)	32.1	0.9	4.40 (H)
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	29	10.1 (L)	35.3 (H1)	0.9	5.34 (H)
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	不定期的	43	10.2 (L)		0.9	
501-0017	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	57	10.0 (L)	33.7 (H1)	0.9	4.94 (H)
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	筛选	-26	10.7 (L)	34.0 (H1)	1.0	3.08
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	10.8 (L)	35.0 (H1)	1.0	2.77
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	11.4	34.8 (H1)	1.0	2.90
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	15	10.9 (L)	37.7 (H1)	1.0	2.98
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	10.8 (L)	34.6 (H1)	1.0	2.69
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	31	11.5	34.5 (H1)	1.0	2.92
501-0021	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	59	11.4	35.7 (H1)	1.0	3.07
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	筛选	-26	10.6	27.0	1.0 (L)	2.40
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 1 天	1	10.0	26.0	1.0 (L)	1.58 (L1)
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 8 天	8	9.9	27.0	0.9 (L)	2.74
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 15 天	15	11.0	29.0	1.1 (L)	2.61
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 22 天	22	10.4	28.0	1.0 (L)	
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	不定期的	25				2.26
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 29 天	29	10.8	29.0	1.1 (L)	3.10
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	不定期的	47				2.50
502-0001	1.5 μg/kg Q2W	第 59 天	59	10.4	27.0	1.0 (L)	1.87

[0231] 注 :L = 低于参考范围的下限，H = 高于参考范围的上限，M = 缺少参考范围，U = 收集的单位未知若标签 (Flag) = M 或 U，则收集的结果不转换成标准结果。显示的是收集的结果。

[0232] L/H 标签之后的数字表示基于 CTCAE 分级标准的级别。

[0233]

表 18 (续表)

实验室 - 血液凝固标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	PT (秒)	aPTT (秒)	INR	纤维蛋白原 (g/L)
502-0003	1.5 µg/kg Q2W	筛选	-25	10.6	27.0	1.0 (L)	3.03
502-0003	1.5 µg/kg Q2W	第 1 天	1	10.6	28.0	1.0 (L)	2.74
502-0003	1.5 µg/kg Q2W	第 8 天	8	10.5	27.0	1.0 (L)	2.41
502-0003	1.5 µg/kg Q2W	第 15 天	15	10.6	28.0	1.0 (L)	2.43
502-0003	1.5 µg/kg Q2W	第 22 天	22	10.4	27.0	1.0 (L)	3.16
502-0003	1.5 µg/kg Q2W	第 29 天	29	10.2	27.0	1.0 (L)	3.02
502-0003	1.5 µg/kg Q2W	第 59 天	59	10.4	27.0	1.0 (L)	
502-0003	1.5 µg/kg Q2W	不定期的	64				2.50
502-0008	1.5 µg/kg Q2W	筛选	-22	10.5	47.0 (H1)	1.0 (L)	2.26
502-0008	1.5 µg/kg Q2W	第 1 天	1	9.9	28.0	1.0 (L)	2.65
502-0008	1.5 µg/kg Q2W	第 8 天	8	9.9	28.0	1.0 (L)	2.00
502-0008	1.5 µg/kg Q2W	第 15 天	15	9.9	27.0	0.9 (L)	2.40
502-0008	1.5 µg/kg Q2W	第 22 天	22	9.7	28.0	0.9 (L)	1.57 (L1)
502-0008	1.5 µg/kg Q2W	第 29 天	29	9.8	27.0	1.0 (L)	1.95
502-0008	1.5 µg/kg Q2W	第 59 天	59	10.3	28.0	1.0 (L)	2.26
502-0009	1.5 µg/kg Q2W	筛选	-18	10.7	25.0	1.0 (L)	3.14
502-0009	1.5 µg/kg Q2W	第 1 天	1	10.2	26.0	1.0 (L)	3.10
502-0009	1.5 µg/kg Q2W	第 8 天	8	10.2	27.0	1.0 (L)	2.46
502-0009	1.5 µg/kg Q2W	第 15 天	16	10.4	27.0	1.0 (L)	1.93
502-0009	1.5 µg/kg Q2W	第 22 天	22	10.3	27.0	1.0 (L)	2.64
502-0009	1.5 µg/kg Q2W	第 29 天	29	10.3	28.0	1.0 (L)	2.50
502-0009	1.5 µg/kg Q2W	第 59 天	59	10.4	27.0	1.0 (L)	2.29
502-0012	1.5 µg/kg Q2W	筛选	-20	9.6	27.0	0.9 (L)	
502-0012	1.5 µg/kg Q2W	不定期的	-12				2.72
502-0012	1.5 µg/kg Q2W	第 1 天	1	9.7	26.0	0.9 (L)	2.37
502-0012	1.5 µg/kg Q2W	第 8 天	8	9.4	29.0	0.9 (L)	1.56 (L1)
502-0012	1.5 µg/kg Q2W	第 15 天	15	9.4	26.0	0.9 (L)	2.14
502-0012	1.5 µg/kg Q2W	第 22 天	22	9.4	28.0	0.9 (L)	2.12
502-0012	1.5 µg/kg Q2W	第 29 天	29	9.7	27.0	0.9 (L)	3.68 (H)
502-0012	1.5 µg/kg Q2W	第 59 天	59	9.4	27.0	0.9 (L)	2.53

[0234] 注 :L ＝低于参考范围的下限，H ＝高于参考范围的上限，M ＝缺少参考范围，U ＝收集的单位未知若标签 (Flag) ＝ M 或 U，则收集的结果不转换成标准结果。显示的是收集的结果。

[0235] L/H 标签之后的数字表示基于 CTCAE 分级标准的级别。

[0236]

表 18（续表）

实验室 - 血液凝固标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	PT (秒)	aPTT (秒)	INR	纤维蛋白原 (g/L)
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	筛选	-61	10.4	30.0	1.0 (L)	2.99
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	10.3	30.0	1.0 (L)	2.05
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	10.0	30.0	1.0 (L)	1.27 (L2)
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	14	9.5	28.0	1.0 (L)	1.88
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	10.2	32.0	1.0 (L)	2.63
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	29	10.1	31.0	1.0 (L)	2.35
502-0013	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	59	10.6	33.0	1.1 (L)	2.13
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	筛选	-28	10.2	32.0	1.0 (L)	3.51 (H)
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	10.1	32.0	1.0 (L)	3.01
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	9.9	30.0	1.0 (L)	1.84
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	14	9.5	28.0	1.0 (L)	3.31
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	10.2	31.0	1.0 (L)	1.94
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	29	10.1	30.0	1.0 (L)	
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	不定期的	34				3.18
502-0019	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	59	9.9	30.0	1.0 (L)	3.83 (H)
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	筛选	-27	9.8	29.0	0.9 (L)	2.18
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 1 天	1	9.7	29.0	0.9 (L)	2.95
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 8 天	8	9.9	31.0	1.0 (L)	1.89
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 15 天	14	9.1	29.0	1.0 (L)	2.97
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 22 天	22	9.7	32.0	0.9 (L)	3.03
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 29 天	29	9.7	30.0	0.9 (L)	3.60 (H)
502-0020	3.0 μg/kg Q2W	第 59 天	59	10.3	31.0	1.0 (L)	3.30
502-0023	1.5 μg/kg QW	筛选	-34	10.3	28.0	1.0 (L)	2.02
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 1 天	1	10.4	31.0	1.0 (L)	
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 8 天	7	9.5	30.0	1.0 (L)	2.24
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 15 天	14	9.8	31.0	1.0 (L)	3.63 (H)
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 22 天	21	9.4	28.0	1.0 (L)	2.02
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 29 天	29	10.5	32.0	1.1 (L)	2.07
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 36 天	36	10.5	30.0	1.1 (L)	2.18
502-0023	1.5 μg/kg QW	第 59 天	59	10.5	30.0	1.1 (L)	2.18

[0237] 注：L ＝低于参考范围的下限，H ＝高于参考范围的上限，M ＝缺少参考范围，U ＝收集的单位未知若标签 (Flag) ＝ M 或 U，则收集的结果不转换成标准结果。显示的是收集的结果。

[0238] L/H 标签之后的数字表示基于 CTCAE 分级标准的级别。

[0239]

表 18 (续表)

实验室 - 血液凝固标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	PT (秒)	aPTT (秒)	INR	纤维蛋白原 (g/L)
502-0024	1.5 μg/kg QW	筛选	-26	10.9	30.0	1.1 (L)	4.55 (H)
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 1 天	1	10.8	28.0	1.0 (L)	1.60 (L1)
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 8 天	7	10.0	26.0	1.1 (L)	1.73 (L1)
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 15 天	14	9.9	28.0	1.0 (L)	2.88
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 22 天	21	9.8	29.0	1.0 (L)	3.02
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 29 天	29	10.9	30.0	1.1 (L)	2.02
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 36 天	36	11.0	29.0	1.1 (L)	3.23
502-0024	1.5 μg/kg QW	第 59 天	59	11.5	29.0	1.2 (L)	2.78
503-0022	1.5 μg/kg QW	筛选	-47	13.6	26.3	1.0 (L)	3.66
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 1 天	1	12.9	26.9	1.0 (L)	3.76
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 15 天	15	13.3	27.4	1.0 (L)	3.66
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 22 天	22	13.8	29.1	1.1 (L)	3.32
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 29 天	29	12.7	40.3 (H1)	1.0 (L)	3.62
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 36 天	38	13.7	28.4	1.0 (L)	3.89
503-0022	1.5 μg/kg QW	第 59 天	57	13.5	25.9	1.0 (L)	
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	筛选	-33	13.7		1.1	
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	不定期的	-20	13.1	32.5	1.0	3.00
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 1 天	1	13.4		1.0	3.15
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 8 天	8	13.5	34.9	1.0	2.60
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 15 天	16	13.7	36.0	1.1	4.43
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 22 天	23	13.2	31.5	1.0	4.63 (H)
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 29 天	29	13.4	32.0	1.0	3.84
505-0006	1.5 μg/kg Q2W	第 59 天	59	13.5	33.2	1.0	3.14
505-0027	1.5 μg/kg QW	筛选	-14	14.0	34.7	1.1	4.05
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 1 天	1	14.0	34.1	1.1	3.41
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 8 天	8	13.8	33.2	1.1	3.64
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 15 天	15	14.2	34.2	1.1	3.20
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 22 天	22	13.4	33.5	1.0	3.64
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 29 天	29	14.1	33.2	1.1	3.90
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 36 天	38	13.9	34.0	1.1	3.85
505-0027	1.5 μg/kg QW	第 59 天	59	13.6	34.6	1.1	3.60

[0240] 注 :L = 低于参考范围的下限,H = 高于参考范围的上限,M = 缺少参考范围,U = 收集的单位未知若标签 (Flag) = M 或 U,则收集的结果不转换成标准结果。显示的是收集的结果。

[0241] L/H 标签之后的数字表示基于 CTCAE 分级标准的级别。

[0242]

表 18 (续表)
实验室 - 血液凝固标准单位

受试者	治疗	调查	研究日	PT (秒)	aPTT (秒)	INR	纤维蛋白原 (g/L)
506-0032	1.5 µg/kg QW	筛选	-51	11.8 (L)	32.0 (U)	1.0	3.93
506-0032	1.5 µg/kg QW	第 1 天	1	12.1 (L)	34.1 (U)	1.0	3.89
506-0032	1.5 µg/kg QW	第 8 天	8	12.1 (L)	32.8 (U)	1.0	3.67
506-0032	1.5 µg/kg QW	第 15 天	15	11.3 (L)	34.0 (U)	1.0	3.75
506-0032	1.5 µg/kg QW	第 29 天	29	12.0 (L)	33.8 (U)	1.0	2.95
506-0032	1.5 µg/kg QW	第 36 天	36	11.3 (L)	35.0 (U)	1.0	3.61
507-0028	1.5 µg/kg QW	筛选	-40	12.6	31.0	0.9 (M)	3.27
507-0028	1.5 µg/kg QW	第 1 天	1	13.6	29.0	1.0 (M)	2.86
507-0028	1.5 µg/kg QW	第 8 天	8	12.7	32.0	0.9 (M)	3.00
507-0028	1.5 µg/kg QW	第 15 天	15	12.6	32.0	0.9 (M)	3.09
507-0028	1.5 µg/kg QW	第 22 天	22	12.1 (L)	32.0	0.9 (M)	3.18
507-0028	1.5 µg/kg QW	第 29 天	30	2.9 (L)	34.0	0.9 (M)	3.49
507-0028	1.5 µg/kg QW	第 36 天	37	12.3 (L)	31.0	0.9 (M)	3.70

[0243] 注 :L = 低于参考范围的下限,H = 高于参考范围的上限,M = 缺少参考范围,U = 收集的单位未知若标签 (Flag) = M 或 U,则收集的结果不转换成标准结果。显示的是收集的结果。

[0244] L/H 标签之后的数字表示基于 CTCAE 分级标准的级别。

[0245] 本文所引用的专利、专利文件和出版物的全部公开内容均通过引用而全文并入本文之中,如同它们分别被并入本文一样。对本发明的各种修饰和改变对本领域技术人员而言是显而易见的,并没有脱离本发明的范围和精髓。应当理解,本发明不会不适当的局限于本文所阐述的例证性实施方案和实施例,而且所述的实施例和实施方案只是以举例的方式提供,本发明的范围只受到本文所示的如下权利要求的限制。

[0001]

序列表

<110> ZymoGenetics, LLC
Bristol-Myers Squibb Company

<120> 利用聚乙二醇化的III型干扰素治疗丙型肝炎

<130> 08-11PC

<160> 113

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 528
<212> DNA
<213> 人 (Homo sapiens)

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(525)

<400> 1

```
gtt cct gtc gcc agg ctc cac ggg gct ctc ccg gat gca agg ggc tgc          48
Val Pro Val Ala Arg Leu His Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly Cys
1               5                   10                  15

cac ata gcc cag ttc aag tcc ctg tct cca cag gag ctg cag gcc ttt          96
His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala Phe
            20                  25                  30

aag agg gcc aaa gat gcc tta gaa gag tcg ctt ctg ctg aag gac tgc         144
Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp Cys
        35                  40                  45

agg tgc cac tcc cgc ctc ttc ccc agg acc tgg gac ctg agg cag ctg         192
Arg Cys His Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln Leu
    50                  55                  60

cag gtg agg gag cgc ccc atg gct ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg         240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Met Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65                  70                  75                  80

ctg aag gtt ctg gag gcc acc gct gac act gac cca gcc ctg gtg gac         288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Val Asp
                85                  90                  95

gtc ttg gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cat atc ctc tcc cag ttc         336
Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Phe
            100                 105                 110

cgg gcc tgt atc cag cct cag ccc acg gca ggg ccc agg acc cgg ggc         384
Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg Gly
        115                 120                 125

cgc ctc cac cat tgg ctg tac cgg ctc cag gag gcc cca aaa aag gag         432
Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu
    130                 135                 140

tcc cct ggc tgc ctc gag gcc tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc         480
Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu
145                 150                 155                 160

ctc acg cga gac ctg aat tgt gtt gcc agt ggg gac ctg tgt gtc tga         528
Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
```

[0002]

Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
165 170 175

<210> 2
<211> 175
<212> PRT
<213> 人

<400> 2

Val Pro Val Ala Arg Leu His Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly Cys
1 5 10 15

His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala Phe
20 25 30

Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp Cys
35 40 45

Arg Cys His Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln Leu
50 55 60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Met Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Val Asp
85 90 95

Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Phe
100 105 110

Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg Gly
115 120 125

Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu
130 135 140

Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu
145 150 155 160

Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
165 170 175

<210> 3
<211> 531
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(528)

[0003]

<400> 3

```
atg gtt cct gtc gcc agg ctc cac ggg gct ctc ccg gat gca agg ggc          48
Met Val Pro Val Ala Arg Leu His Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1               5                   10                  15

tgc cac ata gcc cag ttc aag tcc ctg tct cca cag gag ctg cag gcc          96
Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
            20                  25                  30

ttt aag agg gcc aaa gat gcc tta gaa gag tcg ctt ctg ctg aag gac         144
Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
        35                  40                  45

tgc agg tgc cac tcc cgc ctc ttc ccc agg acc tgg gac ctg agg cag         192
Cys Arg Cys His Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
    50                  55                  60

ctg cag gtg agg gag cgc ccc atg gct ttg gag gct gag ctg gcc ctg         240
Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Met Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

acg ctg aag gtt ctg gag gcc acc gct gac act gac cca gcc ctg gtg         288
Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Val
                85                  90                  95

gac gtc ttg gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cat atc ctc tcc cag         336
Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

ttc cgg gcc tgt atc cag cct cag ccc acg gca ggg ccc agg acc cgg         384
Phe Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
        115                 120                 125

ggc cgc ctc cac cat tgg ctg tac cgg ctc cag gag gcc cca aaa aag         432
Gly Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
    130                 135                 140

gag tcc cct ggc tgc ctc gag gcc tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc         480
Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145                 150                 155                 160

ctc ctc acg cga gac ctg aat tgt gtt gcc agt ggg gac ctg tgt gtc         528
Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
                165                 170                 175

tga                                                                     531
```

<210> 4
<211> 176
<212> PRT
<213> 人

<400> 4

```
Met Val Pro Val Ala Arg Leu His Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1               5                   10                  15

Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
        35                  40                  45
```

[0004]

Cys Arg Cys His Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
50 55 60

Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Met Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65 70 75 80

Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Val
85 90 95

Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
100 105 110

Phe Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
115 120 125

Gly Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
130 135 140

Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145 150 155 160

Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
165 170 175

<210> 5
<211> 528
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(525)

<220>
<221> misc_feature
<222> (146)..(147)
<223> n = A, T, G 或 C

<400> 5
atg gtt ccg gtt gct cgt ctg cac ggt gct ctg ccg gac gct cgt ggt 48
Met Val Pro Val Ala Arg Leu His Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1 5 10 15

tgc cac atc gct cag ttc aaa tct ctg tct ccg cag gaa ctg cag gct 96
Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
20 25 30

ttc aaa cgt gct aaa gac gct ctg gaa gaa tct ctg ctg ctg aaa gac 144
Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
35 40 45

dnn cgt tgc cac tct cgt ctg ttc ccg cgt acc tgg gac ctg cgt cag 192
Xaa Arg Cys His Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
50 55 60

[0005]

```
ctg cag gtt cgt gaa cgt ccg atg gct ctg gaa gct gaa ctg gct ctg        240
Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Met Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

acc ctg aaa gtt ctg gaa gct acc gct gac acc gac ccg gct ctg gtt        288
Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Val
                85                  90                  95

gac gtt ctg gac cag ccg ctg cac acc ctg cac cac atc ctg tct cag        336
Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

ttc cgt gct tgc atc cag ccg cag ccg acc gct ggt ccg cgt acc cgt        384
Phe Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
        115                 120                 125

ggt cgt ctg cac cac tgg ctg tac cgt ctg cag gaa gct ccg aaa aaa        432
Gly Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
    130                 135                 140

gaa tct ccg ggt tgc ctg gaa gct tct gtt acc ttc aac ctg ttc cgt        480
Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145                 150                 155                 160

ctg ctg acc cgt gac ctg aac tgc gtt gct tct ggt gac ctg tgc gtt        528
Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys
                165                 170                 175
```

<210> 6
<211> 175
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (49)..(49)
<223> 第49位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 6

```
Met Val Pro Val Ala Arg Leu His Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1               5                   10                  15

Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
        35                  40                  45

Xaa Arg Cys His Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
    50                  55                  60

Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Met Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Val
                85                  90                  95
```

[0006]

```
Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

Phe Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
        115                 120                 125

Gly Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
    130                 135                 140

Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145                 150                 155                 160

Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys
                165                 170                 175
```

<210> 7
<211> 531
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(528)

<400> 7

```
atg gtt cct gtc gcc agg ctc cac ggg gct ctc ccg gat gca agg ggc          48
Met Val Pro Val Ala Arg Leu His Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1               5                   10                  15

tgc cac ata gcc cag ttc aag tcc ctg tct cca cag gag ctg cag gcc          96
Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
            20                  25                  30

ttt aag agg gcc aaa gat gcc tta gaa gag tcg ctt ctg ctg aag gac         144
Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
        35                  40                  45

tcc agg tgc cac tcc cgc ctc ttc ccc agg acc tgg gac ctg agg cag         192
Ser Arg Cys His Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
    50                  55                  60

ctg cag gtg agg gag cgc ccc atg gct ttg gag gct gag ctg gcc ctg         240
Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Met Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

acg ctg aag gtt ctg gag gcc acc gct gac act gac cca gcc ctg gtg         288
Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Val
                85                  90                  95

gac gtc ttg gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cat atc ctc tcc cag         336
Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

ttc cgg gcc tgt atc cag cct cag ccc acg gca ggg ccc agg acc cgg         384
Phe Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
        115                 120                 125
```

[0007]

```
ggc cgc ctc cac cat tgg ctg tac cgg ctc cag gag gcc cca aaa aag        432
Gly Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
    130                 135                 140

gag tcc cct ggc tgc ctc gag gcc tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc        480
Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145                 150                 155                 160

ctc ctc acg cga gac ctg aat tgt gtt gcc agt ggg gac ctg tgt gtc        528
Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
                165                 170                 175

tga                                                                   531
```

<210> 8
<211> 176
<212> PRT
<213> 人

<400> 8

```
Met Val Pro Val Ala Arg Leu His Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1               5                   10                  15

Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
        35                  40                  45

Ser Arg Cys His Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
    50                  55                  60

Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Met Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Val
                85                  90                  95

Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

Phe Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
        115                 120                 125

Gly Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
    130                 135                 140

Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145                 150                 155                 160

Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
                165                 170                 175
```

[0008]

<210> 9
<211> 528
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(525)

<220>
<221> misc_feature
<222> (152)..(153)
<223> n = A, T, G或C

<400> 9

```
atg gtt ccg gtt gct cgt ctg cac ggt gct ctg ccg gac gct cgt ggt          48
Met Val Pro Val Ala Arg Leu His Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1               5                   10                  15

tgc cac atc gct cag ttc aaa tct ctg tct ccg cag gaa ctg cag gct          96
Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
            20                  25                  30

ttc aaa cgt gct aaa gac gct ctg gaa gaa tct ctg ctg ctg aaa gac         144
Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
        35                  40                  45

tgc cgt dnn cac tct cgt ctg ttc ccg cgt acc tgg gac ctg cgt cag         192
Cys Arg Xaa His Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
    50                  55                  60

ctg cag gtt cgt gaa cgt ccg atg gct ctg gaa gct gaa ctg gct ctg         240
Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Met Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

acc ctg aaa gtt ctg gaa gct acc gct gac acc gac ccg gct ctg gtt         288
Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Val
                85                  90                  95

gac gtt ctg gac cag ccg ctg cac acc ctg cac cac atc ctg tct cag         336
Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

ttc cgt gct tgc atc cag ccg cag ccg acc gct ggt ccg cgt acc cgt         384
Phe Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
        115                 120                 125

ggt cgt ctg cac cac tgg ctg tac cgt ctg cag gaa gct ccg aaa aaa         432
Gly Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
    130                 135                 140

gaa tct ccg ggt tgc ctg gaa gct tct gtt acc ttc aac ctg ttc cgt         480
Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145                 150                 155                 160

ctg ctg acc cgt gac ctg aac tgc gtt gct tct ggt gac ctg tgc gtt         528
Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
                165                 170                 175
```

<210> 10
<211> 175
<212> PRT

[0009]

<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (51)..(51)
<223> 第51位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 10

Met Val Pro Val Ala Arg Leu His Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1 5 10 15

Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
20 25 30

Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
35 40 45

Cys Arg Xaa His Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
50 55 60

Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Met Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65 70 75 80

Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Val
85 90 95

Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
100 105 110

Phe Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
115 120 125

Gly Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
130 135 140

Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145 150 155 160

Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys
165 170 175

<210> 11
<211> 531
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(528)

<400> 11

[0010]

```
atg gtt cct gtc gcc agg ctc cac ggg gct ctc ccg gat gca agg ggc          48
Met Val Pro Val Ala Arg Leu His Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1               5                   10                  15

tgc cac ata gcc cag ttc aag tcc ctg tct cca cag gag ctg cag gcc          96
Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
            20                  25                  30

ttt aag agg gcc aaa gat gcc tta gaa gag tcg ctt ctg ctg aag gac         144
Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
        35                  40                  45

tgc agg tcc cac tcc cgc ctc ttc ccc agg acc tgg gac ctg agg cag         192
Cys Arg Ser His Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
    50                  55                  60

ctg cag gtg agg gag cgc ccc atg gct ttg gag gct gag ctg gcc ctg         240
Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Met Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

acg ctg aag gtt ctg gag gcc acc gct gac act gac cca gcc ctg gtg         288
Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Val
                85                  90                  95

gac gtc ttg gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cat atc ctc tcc cag         336
Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

ttc cgg gcc tgt atc cag cct cag ccc acg gca ggg ccc agg acc cgg         384
Phe Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
        115                 120                 125

ggc cgc ctc cac cat tgg ctg tac cgg ctc cag gag gcc cca aaa aag         432
Gly Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
    130                 135                 140

gag tcc cct ggc tgc ctc gag gcc tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc         480
Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145                 150                 155                 160

ctc ctc acg cga gac ctg aat tgt gtt gcc agt ggg gac ctg tgt gtc         528
Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
                165                 170                 175

tga                                                                     531
```

<210> 12
<211> 176
<212> PRT
<213> 人

<400> 12

```
Met Val Pro Val Ala Arg Leu His Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1               5                   10                  15

Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
        35                  40                  45
```

[0011]

```
Cys Arg Ser His Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
    50                  55                  60

Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Met Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Val
                85                  90                  95

Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

Phe Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
        115                 120                 125

Gly Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
    130                 135                 140

Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145                 150                 155                 160

Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
                165                 170                 175
```

<210> 13
<211> 528
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(525)

<400> 13

```
gtt cct gtc gcc agg ctc cgc ggg gct ctc ccg gat gca agg ggc tgc        48
Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly Cys
1               5                   10                  15

cac ata gcc cag ttc aag tcc ctg tct cca cag gag ctg cag gcc ttt        96
His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala Phe
            20                  25                  30

aag agg gcc aaa gat gcc tta gaa gag tcg ctt ctg ctg aag gac tgc       144
Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp Cys
        35                  40                  45

aag tgc cgc tcc cgc ctc ttc ccc agg acc tgg gac ctg agg cag ctg       192
Lys Cys Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln Leu
    50                  55                  60

cag gtg agg gag cgc ccc gtg gct ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg       240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65                  70                  75                  80

ctg aag gtt ctg gag gcc acc gct gac act gac cca gcc ctg ggg gat       288
```

[0012]

```
Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly Asp
                85                  90                  95

gtc ttg gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cat atc ctc tcc cag ctc        336
Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu
            100                 105                 110

cgg gcc tgt atc cag cct cag ccc acg gca ggg ccc agg acc cgg ggc        384
Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg Gly
        115                 120                 125

cgc ctc cac cat tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc cca aaa aag gag        432
Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu
    130                 135                 140

tcc cct ggc tgc ctc gag gcc tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc        480
Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu
145                 150                 155                 160

ctc acg cga gac ctg aat tgt gtt gcc agc ggg gac ctg tgt gtc tga        528
Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
                165                 170                 175
```

<210> 14
<211> 175
<212> PRT
<213> 人

<400> 14

```
Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly Cys
1               5                   10                  15

His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala Phe
            20                  25                  30

Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp Cys
        35                  40                  45

Lys Cys Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln Leu
    50                  55                  60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65                  70                  75                  80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly Asp
                85                  90                  95

Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu
            100                 105                 110

Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg Gly
        115                 120                 125

Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu
    130                 135                 140
```

[0013]

```
Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu
145                 150                 155                 160

Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
                165                 170                 175
```

<210> 15
<211> 531
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(528)

<400> 15

```
atg gtt cct gtc gcc agg ctc cgc ggg gct ctc ccg gat gca agg ggc          48
Met Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1               5                   10                  15

tgc cac ata gcc cag ttc aag tcc ctg tct cca cag gag ctg cag gcc          96
Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
            20                  25                  30

ttt aag agg gcc aaa gat gcc tta gaa gag tcg ctt ctg ctg aag gac         144
Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
        35                  40                  45

tgc aag tgc cgc tcc cgc ctc ttc ccc agg acc tgg gac ctg agg cag         192
Cys Lys Cys Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
    50                  55                  60

ctg cag gtg agg gag cgc ccc gtg gct ttg gag gct gag ctg gcc ctg         240
Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

acg ctg aag gtt ctg gag gcc acc gct gac act gac cca gcc ctg ggg         288
Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly
                85                  90                  95

gat gtc ttg gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cat atc ctc tcc cag         336
Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

ctc cgg gcc tgt atc cag cct cag ccc acg gca ggg ccc agg acc cgg         384
Leu Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
        115                 120                 125

ggc cgc ctc cac cat tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc cca aaa aag         432
Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
    130                 135                 140

gag tcc cct ggc tgc ctc gag gcc tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc         480
Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145                 150                 155                 160

ctc ctc acg cga gac ctg aat tgt gtt gcc agc ggg gac ctg tgt gtc         528
Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
                165                 170                 175
```

[0014]

tga 531

<210> 16
<211> 176
<212> PRT
<213> 人

<400> 16

Met Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1 5 10 15

Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
20 25 30

Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
35 40 45

Cys Lys Cys Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
50 55 60

Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65 70 75 80

Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly
85 90 95

Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
100 105 110

Leu Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
115 120 125

Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
130 135 140

Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145 150 155 160

Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
165 170 175

<210> 17
<211> 528
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(525)

<220>

[0015]

<221> misc_feature
<222> (146)..(147)
<223> n = A, T, G或C

<220>
<221> misc_feature
<222> (264)..(264)
<223> n = A, T, G或C

<400> 17

```
atg gtt ccg gtt gct cgt ctg cgt ggt gct ctg ccg gac gct cgt ggt          48
Met Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1               5                   10                  15

tgc cac atc gct cag ttc aaa tct ctg tct ccg cag gaa ctg cag gct          96
Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
            20                  25                  30

ttc aaa cgt gct aaa gac gct ctg gaa gaa tct ctg ctg ctg aaa gac         144
Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
        35                  40                  45

dnn aaa tgc cgt tct cgt ctg ttc ccg cgt acc tgg gac ctg cgt cag         192
Xaa Lys Cys Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
    50                  55                  60

ctg cag gtt cgt gaa cgt ccg gtt gct ctg gaa gct gaa ctg gct ctg         240
Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

acc ctg aaa gtt ctg gaa gct wsn gct gac acc gac ccg gct ctg ggt         288
Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ser Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly
                85                  90                  95

gac gtt ctg gac cag ccg ctg cac acc ctg cac cac atc ctg tct cag         336
Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

ctg cgt gct tgc atc cag ccg cag ccg acc gct ggt ccg cgt acc cgt         384
Leu Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
        115                 120                 125

ggt cgt ctg cac cac tgg ctg yay cgt ctg cag gaa gct ccg aaa aaa         432
Gly Arg Leu His His Trp Leu Xaa Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
    130                 135                 140

gaa tct ccg ggt tgc ctg gaa gct tct gtt acc ttc aac ctg ttc cgt         480
Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145                 150                 155                 160

ctg ctg acc cgt gac ctg aac tgc gtt gct tct ggt gac ctg tgc gtt         528
Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys
                165                 170                 175
```

<210> 18
<211> 175
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (49)..(49)
<223> 第49位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

[0016]

<220>
<221> misc_feature
<222> (136)..(136)
<223> 第136位的“Xaa”代表His,或Tyr.

<400> 18

Met Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1 5 10 15

Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
20 25 30

Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
35 40 45

Xaa Lys Cys Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
50 55 60

Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65 70 75 80

Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ser Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly
85 90 95

Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
100 105 110

Leu Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
115 120 125

Gly Arg Leu His His Trp Leu Xaa Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
130 135 140

Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145 150 155 160

Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys
165 170 175

<210> 19
<211> 531
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(528)

<220>
<221> misc_feature
<222> (146)..(147)

[0017]

<223> n = A, T, G或C

<400> 19

```
atg gtt cct gtc gcc agg ctc cgc ggg gct ctc ccg gat gca agg ggc          48
Met Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1               5                   10                  15

tgc cac ata gcc cag ttc aag tcc ctg tct cca cag gag ctg cag gcc          96
Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
            20                  25                  30

ttt aag agg gcc aaa gat gcc tta gaa gag tcg ctt ctg ctg aag gac         144
Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
        35                  40                  45

dnn aag tgc cgc tcc cgc ctc ttc ccc agg acc tgg gac ctg agg cag         192
Xaa Lys Cys Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
    50                  55                  60

ctg cag gtg agg gag cgc ccc gtg gct ttg gag gct gag ctg gcc ctg         240
Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

acg ctg aag gtt ctg gag gcc acc gct gac act gac cca gcc ctg ggg         288
Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly
                85                  90                  95

gat gtc ttg gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cat atc ctc tcc cag         336
Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

ctc cgg gcc tgt atc cag cct cag ccc acg gca ggg ccc agg acc cgg         384
Leu Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
        115                 120                 125

ggc cgc ctc cac cat tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc cca aaa aag         432
Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
    130                 135                 140

gag tcc cct ggc tgc ctc gag gcc tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc         480
Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145                 150                 155                 160

ctc ctc acg cga gac ctg aat tgt gtt gcc agc ggg gac ctg tgt gtc         528
Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
                165                 170                 175

tga                                                                     531
```

<210> 20
<211> 176
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (49)..(49)
<223> 第49位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 20

```
Met Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1               5                   10                  15
```

[0018]

Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
20 25 30

Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
35 40 45

Xaa Lys Cys Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
50 55 60

Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65 70 75 80

Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly
85 90 95

Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
100 105 110

Leu Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
115 120 125

Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
130 135 140

Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145 150 155 160

Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
165 170 175

<210> 21
<211> 528
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(525)

<220>
<221> misc_feature
<222> (152)..(153)
<223> n = A, T, G或C

<220>
<221> misc_feature
<222> (264)..(264)
<223> n = A, T, G或C

<400> 21
atg gtt ccg gtt gct cgt ctg cgt ggt gct ctg ccg gac gct cgt ggt 48
Met Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly

[0019]

```
1               5                   10                  15

tgc cac atc gct cag ttc aaa tct ctg tct ccg cag gaa ctg cag gct          96
Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
            20                  25                  30

ttc aaa cgt gct aaa gac gct ctg gaa gaa tct ctg ctg ctg aaa gac         144
Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
        35                  40                  45

tgc aaa dnn cgt tct cgt ctg ttc ccg cgt acc tgg gac ctg cgt cag         192
Cys Lys Xaa Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
    50                  55                  60

ctg cag gtt cgt gaa cgt ccg gtt gct ctg gaa gct gaa ctg gct ctg         240
Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

acc ctg aaa gtt ctg gaa gct wsn gct gac acc gac ccg gct ctg ggt         288
Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ser Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly
                85                  90                  95

gac gtt ctg gac cag ccg ctg cac acc ctg cac cac atc ctg tct cag         336
Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

ctg cgt gct tgc atc cag ccg cag ccg acc gct ggt ccg cgt acc cgt         384
Leu Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
        115                 120                 125

ggt cgt ctg cac cac tgg ctg yay cgt ctg cag gaa gct ccg aaa aaa         432
Gly Arg Leu His His Trp Leu Xaa Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
    130                 135                 140

gaa tct ccg ggt tgc ctg gaa gct tct gtt acc ttc aac ctg ttc cgt         480
Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145                 150                 155                 160

ctg ctg acc cgt gac ctg aac tgc gtt gct tct ggt gac ctg tgc gtt         528
Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys
                165                 170                 175


<210>  22
<211>  175
<212>  PRT
<213>  人

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (51)..(51)
<223>  第51位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile,
       Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (136)..(136)
<223>  第136位的“Xaa”代表His,或Tyr.

<400>  22

Met Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1               5                   10                  15
```

[0020]

```
Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
        35                  40                  45

Cys Lys Xaa Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
    50                  55                  60

Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ser Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly
                85                  90                  95

Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

Leu Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
        115                 120                 125

Gly Arg Leu His His Trp Leu Xaa Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
    130                 135                 140

Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145                 150                 155                 160

Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys
                165                 170                 175
```

<210> 23
<211> 531
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(528)

<220>
<221> misc_feature
<222> (152)..(153)
<223> n = A, T, G或C

<400> 23

```
atg gtt cct gtc gcc agg ctc cgc ggg gct ctc ccg gat gca agg ggc          48
Met Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1               5                   10                  15

tgc cac ata gcc cag ttc aag tcc ctg tct cca cag gag ctg cag gcc          96
Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
            20                  25                  30

ttt aag agg gcc aaa gat gcc tta gaa gag tcg ctt ctg ctg aag gac         144
```

[0021]

```
Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
        35                  40                  45

tgc aag dnn cgc tcc cgc ctc ttc ccc agg acc tgg gac ctg agg cag        192
Cys Lys Xaa Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
    50                  55                  60

ctg cag gtg agg gag cgc ccc gtg gct ttg gag gct gag ctg gcc ctg        240
Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

acg ctg aag gtt ctg gag gcc acc gct gac act gac cca gcc ctg ggg        288
Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly
                85                  90                  95

gat gtc ttg gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cat atc ctc tcc cag        336
Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

ctc cgg gcc tgt atc cag cct cag ccc acg gca ggg ccc agg acc cgg        384
Leu Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
        115                 120                 125

ggc cgc ctc cac cat tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc cca aaa aag        432
Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
    130                 135                 140

gag tcc cct ggc tgc ctc gag gcc tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc        480
Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145                 150                 155                 160

ctc ctc acg cga gac ctg aat tgt gtt gcc agc ggg gac ctg tgt gtc        528
Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
                165                 170                 175

tga                                                                    531


<210>  24
<211>  176
<212>  PRT
<213>  人

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (51)..(51)
<223>  第51位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile,
       Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400>  24

Met Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1               5                   10                  15


Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
            20                  25                  30


Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
        35                  40                  45


Cys Lys Xaa Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
    50                  55                  60
```

[0022]

Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65 70 75 80

Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Thr Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly
85 90 95

Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
100 105 110

Leu Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
115 120 125

Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
130 135 140

Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145 150 155 160

Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
165 170 175

<210> 25
<211> 528
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(525)

<220>
<221> misc_feature
<222> (143)..(144)
<223> n = A, T, G或C

<220>
<221> misc_feature
<222> (261)..(261)
<223> n = A, T, G或C

<400> 25
gtt cct gtc gcc agg ctc cgc ggg gct ctc ccg gat gca agg ggc tgc 48
Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly Cys
1 5 10 15

cac ata gcc cag ttc aag tcc ctg tct cca cag gag ctg cag gcc ttt 96
His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala Phe
20 25 30

aag agg gcc aaa gat gcc tta gaa gag tcg ctt ctg ctg aag gac dnn 144
Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp Xaa
35 40 45

aag tgc cgc tcc cgc ctc ttc ccc agg acc tgg gac ctg agg cag ctg 192
Lys Cys Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln Leu

[0023]

50 55 60

cag gtg agg gag cgc ccc gtg gct ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg 240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

ctg aag gtt ctg gag gcc wsn gct gac act gac cca gcc ctg ggg gat 288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ser Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly Asp
85 90 95

gtc ttg gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cat atc ctc tcc cag ctc 336
Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu
100 105 110

cgg gcc tgt atc cag cct cag ccc acg gca ggg ccc agg acc cgg ggc 384
Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg Gly
115 120 125

cgc ctc cac cat tgg ctg tay cgg ctc cag gag gcc cca aaa aag gag 432
Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu
130 135 140

tcc cct ggc tgc ctc gag gcc tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc 480
Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu
145 150 155 160

ctc acg cga gac ctg aat tgt gtt gcc agc ggg gac ctg tgt gtc tga 528
Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
165 170 175

<210> 26
<211> 175
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (48)..(48)
<223> 第48位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu, 或Phe.

<400> 26

Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly Cys
1 5 10 15

His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala Phe
20 25 30

Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp Xaa
35 40 45

Lys Cys Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln Leu
50 55 60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ser Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly Asp

[0024]

85 90 95

Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu
100 105 110

Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg Gly
115 120 125

Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu
130 135 140

Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu
145 150 155 160

Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
165 170 175

<210> 27
<211> 531
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(528)

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(528)
<223> n = A, T, G或C

<400> 27
atg gtt cct gtc gcc agg ctc cgc ggg gct ctc ccg gat gca agg ggc 48
Met Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1 5 10 15

tgc cac ata gcc cag ttc aag tcc ctg tct cca cag gag ctg cag gcc 96
Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
20 25 30

ttt aag agg gcc aaa gat gcc tta gaa gag tcg ctt ctg ctg aag gac 144
Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
35 40 45

dnn aag tgc cgc tcc cgc ctc ttc ccc agg acc tgg gac ctg agg cag 192
Xaa Lys Cys Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
50 55 60

ctg cag gtg agg gag cgc ccc gtg gct ttg gag gct gag ctg gcc ctg 240
Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65 70 75 80

acg ctg aag gtt ctg gag gcc wsn gct gac act gac cca gcc ctg ggg 288
Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ser Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly
85 90 95

gat gtc ttg gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cat atc ctc tcc cag 336
Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln

[0025]

100 105 110

ctc cgg gcc tgt atc cag cct cag ccc acg gca ggg ccc agg acc cgg 384
Leu Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
115 120 125

ggc cgc ctc cac cat tgg ctg tay cgg ctc cag gag gcc cca aaa aag 432
Gly Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
130 135 140

gag tcc cct ggc tgc ctc gag gcc tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc 480
Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145 150 155 160

ctc ctc acg cga gac ctg aat tgt gtt gcc agc ggg gac ctg tgt gtc 528
Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
165 170 175

tga 531

<210> 28
<211> 176
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (49)..(49)
<223> 第49位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 28

Met Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1 5 10 15

Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
20 25 30

Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
35 40 45

Xaa Lys Cys Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
50 55 60

Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65 70 75 80

Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ser Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly
85 90 95

Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
100 105 110

Leu Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
115 120 125

[0026]

Gly Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
130 135 140

Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145 150 155 160

Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
165 170 175

<210> 29
<211> 528
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(525)

<220>
<221> misc_feature
<222> (149)..(150)
<223> n = A, T, G或C

<220>
<221> misc_feature
<222> (261)..(261)
<223> n = A, T, G或C

<400> 29
gtt cct gtc gcc agg ctc cgc ggg gct ctc ccg gat gca agg ggc tgc 48
Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly Cys
1 5 10 15

cac ata gcc cag ttc aag tcc ctg tct cca cag gag ctg cag gcc ttt 96
His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala Phe
20 25 30

aag agg gcc aaa gat gcc tta gaa gag tcg ctt ctg ctg aag gac tgc 144
Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp Cys
35 40 45

aag dnn cgc tcc cgc ctc ttc ccc agg acc tgg gac ctg agg cag ctg 192
Lys Xaa Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln Leu
50 55 60

cag gtg agg gag cgc ccc gtg gct ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg 240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

ctg aag gtt ctg gag gcc wsn gct gac act gac cca gcc ctg ggg gat 288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ser Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly Asp
85 90 95

gtc ttg gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cat atc ctc tcc cag ctc 336
Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu
100 105 110

cgg gcc tgt atc cag cct cag ccc acg gca ggg ccc agg acc cgg ggc 384
Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg Gly
115 120 125

[0027]

```
cgc ctc cac cat tgg ctg tay cgg ctc cag gag gcc cca aaa aag gag        432
Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu
    130                 135                 140

tcc cct ggc tgc ctc gag gcc tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc        480
Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu
145                 150                 155                 160

ctc acg cga gac ctg aat tgt gtt gcc agc ggg gac ctg tgt gtc tga        528
Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
                165                 170                 175
```

<210> 30
<211> 175
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (50)..(50)
<223> 第50位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 30

```
Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly Cys
1               5                   10                  15

His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala Phe
            20                  25                  30

Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp Cys
        35                  40                  45

Lys Xaa Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln Leu
    50                  55                  60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65                  70                  75                  80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ser Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly Asp
                85                  90                  95

Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu
            100                 105                 110

Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg Gly
        115                 120                 125

Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu
145                 150                 155                 160
```

[0028]

```
Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
                165                 170                 175


<210>  31
<211>  531
<212>  DNA
<213>  人


<220>
<221>  CDS
<222>  (1)..(528)

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (152)..(153)
<223>  n =  A, T, G或C

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (264)..(264)
<223>  n =  A, T, G或C

<400>  31
atg gtt cct gtc gcc agg ctc cgc ggg gct ctc ccg gat gca agg ggc          48
Met Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1               5                   10                  15

tgc cac ata gcc cag ttc aag tcc ctg tct cca cag gag ctg cag gcc          96
Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
            20                  25                  30

ttt aag agg gcc aaa gat gcc tta gaa gag tcg ctt ctg ctg aag gac         144
Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
        35                  40                  45

tgc aag dnn cgc tcc cgc ctc ttc ccc agg acc tgg gac ctg agg cag         192
Cys Lys Xaa Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
    50                  55                  60

ctg cag gtg agg gag cgc ccc gtg gct ttg gag gct gag ctg gcc ctg         240
Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

acg ctg aag gtt ctg gag gcc wsn gct gac act gac cca gcc ctg ggg         288
Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ser Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly
                85                  90                  95

gat gtc ttg gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cat atc ctc tcc cag         336
Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

ctc cgg gcc tgt atc cag cct cag ccc acg gca ggg ccc agg acc cgg         384
Leu Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
        115                 120                 125

ggc cgc ctc cac cat tgg ctg tay cgg ctc cag gag gcc cca aaa aag         432
Gly Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
    130                 135                 140

gag tcc cct ggc tgc ctc gag gcc tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc         480
Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
```

[0029]

145 150 155 160

ctc ctc acg cga gac ctg aat tgt gtt gcc agc ggg gac ctg tgt gtc 528
Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
165 170 175

tga 531

<210> 32
<211> 176
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (51)..(51)
<223> 第51位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile,
Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 32

Met Val Pro Val Ala Arg Leu Arg Gly Ala Leu Pro Asp Ala Arg Gly
1 5 10 15

Cys His Ile Ala Gln Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Ala
20 25 30

Phe Lys Arg Ala Lys Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Leu Leu Lys Asp
35 40 45

Cys Lys Xaa Arg Ser Arg Leu Phe Pro Arg Thr Trp Asp Leu Arg Gln
50 55 60

Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65 70 75 80

Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ser Ala Asp Thr Asp Pro Ala Leu Gly
85 90 95

Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
100 105 110

Leu Arg Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Thr Arg
115 120 125

Gly Arg Leu His His Trp Leu Tyr Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
130 135 140

Glu Ser Pro Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145 150 155 160

Leu Leu Thr Arg Asp Leu Asn Cys Val Ala Ser Gly Asp Leu Cys Val
165 170 175

[0030]

<210> 33
<211> 546
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(543)

<400> 33

```
ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc tgc cac          48
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His
1               5                  10                  15

att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag          96
Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
            20                  25                  30

aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt         144
Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
        35                  40                  45

tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag         192
Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
    50                  55                  60

gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg         240
Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65                  70                  75                  80

aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac         288
Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
                85                  90                  95

cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt         336
Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
            100                 105                 110

atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac         384
Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
        115                 120                 125

cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc         432
His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
    130                 135                 140

tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga         480
Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145                 150                 155                 160

gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aac ctg tgt ctg aga acg tca acc         528
Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Cys Leu Arg Thr Ser Thr
                165                 170                 175

cac cct gag tcc acc tga                                                546
His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 34
<211> 181
<212> PRT
<213> 人

[0031]

<400> 34

Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His
1 5 10 15

Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
20 25 30

Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
35 40 45

Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
50 55 60

Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65 70 75 80

Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
85 90 95

Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
100 105 110

Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
115 120 125

His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
130 135 140

Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145 150 155 160

Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Cys Leu Arg Thr Ser Thr
165 170 175

His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 35
<211> 549
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(546)

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> n = A, T, G或C

[0032]

<220>
<221> misc_feature
<222> (47)..(48)
<223> n = A, T, G或C

<220>
<221> misc_feature
<222> (57)..(57)
<223> n = A, T, G或C

<400> 35

```
atg ggt ccg gtt ccg acc tct aaa cca acc mcn act ggt aaa ggt dnn          48
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Xaa Thr Gly Lys Gly Xaa
1               5                   10                  15

cac atc grn cgt ttc aaa tct ctg tct ccg cag gaa ctg gct tct ttc          96
His Ile Xaa Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
            20                  25                  30

aaa aaa gct cgt gac gct ctg gaa gaa tct ctg aaa ctg aaa aac tgg         144
Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
        35                  40                  45

tct tgc tct tct ccg gtt ttc ccg ggt aac tgg gat ctg cgt ctg ctg         192
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
    50                  55                  60

cag gtt cgt gaa cgt ccg gtt gct ctg gaa gct gaa ctg gct ctg acc         240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65                  70                  75                  80

ctg aaa gtt ctg gaa gct gct gca ggt cct gct ctg gaa gat gtt ctg         288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
                85                  90                  95

gat cag ccg ctg cac act ctg cac cac atc ctg tct cag ctg cag gct         336
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
            100                 105                 110

tgc att caa ccg caa ccg acc gct ggt ccg cgt ccg cgt ggt cgt ctg         384
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
        115                 120                 125

cac cac tgg ctg cat cgt ctg cag gaa gct ccg aaa aaa gaa tct gct         432
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
    130                 135                 140

ggt tgc ctg gaa gct tct gtt acc ttc aac ctg ttc cgt ctg ctg acc         480
Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145                 150                 155                 160

cgt gat ctg aaa tac gtt gct gat ggt ray ctg tgc ctg cgt acc tct         528
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asx Leu Cys Leu Arg Thr Ser
                165                 170                 175

acc cat ccg gaa tct acc taa                                            549
Thr His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 36
<211> 182
<212> PRT
<213> 人

[0033]

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 第11位的“Xaa”代表Thr,或Pro.

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> 第16位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> 第19位的“Xaa”代表Gly, Glu,或Asp.

<400> 36

Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Xaa Thr Gly Lys Gly Xaa
1 5 10 15

His Ile Xaa Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asx Leu Cys Leu Arg Thr Ser
165 170 175

Thr His Pro Glu Ser Thr
180

[0034]

<210> 37
<211> 549
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(546)

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> n = A, T, G或C

<220>
<221> misc_feature
<222> (57)..(57)
<223> n = A, T, G或C

<220>
<221> misc_feature
<222> (515)..(516)
<223> n = A, T, G或C

<400> 37

```
atg ggt ccg gtt ccg acc tct aaa cca acc mcn act ggt aaa ggt tgc          48
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Xaa Thr Gly Lys Gly Cys
1               5                  10                  15

cac atc grn cgt ttc aaa tct ctg tct ccg cag gaa ctg gct tct ttc          96
His Ile Xaa Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
            20                  25                  30

aaa aaa gct cgt gac gct ctg gaa gaa tct ctg aaa ctg aaa aac tgg         144
Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
        35                  40                  45

tct tgc tct tct ccg gtt ttc ccg ggt aac tgg gat ctg cgt ctg ctg         192
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
    50                  55                  60

cag gtt cgt gaa cgt ccg gtt gct ctg gaa gct gaa ctg gct ctg acc         240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65                  70                  75                  80

ctg aaa gtt ctg gaa gct gct gca ggt cct gct ctg gaa gat gtt ctg         288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
                85                  90                  95

gat cag ccg ctg cac act ctg cac cac atc ctg tct cag ctg cag gct         336
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
            100                 105                 110

tgc att caa ccg caa ccg acc gct ggt ccg cgt ccg cgt ggt cgt ctg         384
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
        115                 120                 125

cac cac tgg ctg cat cgt ctg cag gaa gct ccg aaa aaa gaa tct gct         432
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
    130                 135                 140

ggt tgc ctg gaa gct tct gtt acc ttc aac ctg ttc cgt ctg ctg acc         480
```

[0035]

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

cgt gat ctg aaa tac gtt gct gat ggt ray ctg dnn ctg cgt acc tct 528
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asx Leu Xaa Leu Arg Thr Ser
165 170 175

acc cat ccg gaa tct acc taa 549
Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 38
<211> 182
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 第11位的“Xaa”代表Thr,或Pro.

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> 第19位的“Xaa”代表Gly, Glu,或Asp.

<220>
<221> misc_feature
<222> (172)..(172)
<223> 第172位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 38

Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Xaa Thr Gly Lys Gly Cys
1 5 10 15

His Ile Xaa Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

[0036]

```
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145                 150                 155                 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asx Leu Xaa Leu Arg Thr Ser
                165                 170                 175

Thr His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 39
<211> 549
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(546)

<400> 39

```
atg ggt ccg gtt ccg acc tct aaa cca acc acc act ggt aaa ggt tgc          48
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
1               5                   10                  15

cac atc ggt cgt ttc aaa tct ctg tct ccg cag gaa ctg gct tct ttc          96
His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
            20                  25                  30

aaa aaa gct cgt gac gct ctg gaa gaa tct ctg aaa ctg aaa aac tgg         144
Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
        35                  40                  45

tct tgc tct tct ccg gtt ttc ccg ggt aac tgg gat ctg cgt ctg ctg         192
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
    50                  55                  60

cag gtt cgt gaa cgt ccg gtt gct ctg gaa gct gaa ctg gct ctg acc         240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65                  70                  75                  80

ctg aaa gtt ctg gaa gct gct gca ggt cct gct ctg gaa gat gtt ctg         288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
                85                  90                  95

gat cag ccg ctg cac act ctg cac cac atc ctg tct cag ctg cag gct         336
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
            100                 105                 110

tgc att caa ccg caa ccg acc gct ggt ccg cgt ccg cgt ggt cgt ctg         384
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
        115                 120                 125

cac cac tgg ctg cat cgt ctg cag gaa gct ccg aaa aaa gaa tct gct         432
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
    130                 135                 140
```

[0037]

```
ggt tgc ctg gaa gct tct gtt acc ttc aac ctg ttc cgt ctg ctg acc        480
Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145                 150                 155                 160

cgt gat ctg aaa tac gtt gct gat ggt aac ctg tct ctg cgt acc tct        528
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser
                165                 170                 175

acc cat ccg gaa tct acc taa                                           549
Thr His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 40
<211> 182
<212> PRT
<213> 人

<400> 40

```
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
1               5                   10                  15

His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
            20                  25                  30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
        35                  40                  45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
    50                  55                  60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65                  70                  75                  80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
                85                  90                  95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
            100                 105                 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
        115                 120                 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145                 150                 155                 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser
                165                 170                 175

Thr His Pro Glu Ser Thr
```

[0038]

180

<210> 41
<211> 546
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(543)

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(45)
<223> n = A, T, G或C

<400> 41

```
ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc dnn cac          48
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Xaa His
1               5                   10                  15

att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag          96
Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
            20                  25                  30

aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt         144
Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
        35                  40                  45

tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag         192
Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
    50                  55                  60

gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg         240
Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65                  70                  75                  80

aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac         288
Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
                85                  90                  95

cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt         336
Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
            100                 105                 110

atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac         384
Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
        115                 120                 125

cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc         432
His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
    130                 135                 140

tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga         480
Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145                 150                 155                 160

gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aay ctg tgt ctg aga acg tca acc         528
Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Cys Leu Arg Thr Ser Thr
                165                 170                 175

cac cct gag tcc acc tga                                                 546
His Pro Glu Ser Thr
```

[0039]

180

<210> 42
<211> 181
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> 第15位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 42

Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Xaa His
1 5 10 15

Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
20 25 30

Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
35 40 45

Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
50 55 60

Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65 70 75 80

Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
85 90 95

Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
100 105 110

Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
115 120 125

His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
130 135 140

Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145 150 155 160

Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Cys Leu Arg Thr Ser Thr
165 170 175

His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 43

[0040]

<211> 549
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(546)

<220>
<221> misc_feature
<222> (47)..(48)
<223> n = A, T, G或C

<400> 43

```
atg ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc dnn          48
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Xaa
1               5                   10                  15

cac att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc          96
His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
            20                  25                  30

aag aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg         144
Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
        35                  40                  45

agt tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc         192
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
    50                  55                  60

cag gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg         240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65                  70                  75                  80

ctg aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta         288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
                85                  90                  95

gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc         336
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
            100                 105                 110

tgt atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc         384
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
        115                 120                 125

cac cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct         432
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
    130                 135                 140

ggc tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg         480
Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145                 150                 155                 160

cga gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aay ctg tgt ctg aga acg tca         528
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Cys Leu Arg Thr Ser
                165                 170                 175

acc cac cct gag tcc acc tga                                            549
Thr His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 44

[0041]

<211> 182
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> 第16位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu, 或Phe.

<400> 44

Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Xaa
1 5 10 15

His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Cys Leu Arg Thr Ser
165 170 175

Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 45
<211> 546
<212> DNA
<213> 人

[0042]

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(543)

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(45)
<223> n = A, T, G或C

<400> 45
ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc dnn cac 48
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Xaa His
1 5 10 15

att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag 96
Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
20 25 30

aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt 144
Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
35 40 45

tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag 192
Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
50 55 60

gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg 240
Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65 70 75 80

aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac 288
Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
85 90 95

cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt 336
Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
100 105 110

atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac 384
Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
115 120 125

cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc 432
His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
130 135 140

tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga 480
Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145 150 155 160

gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg gay ctg tgt ctg aga acg tca acc 528
Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Cys Leu Arg Thr Ser Thr
165 170 175

cac cct gag tcc acc tga 546
His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 46
<211> 181
<212> PRT
<213> 人

[0043]

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> 第15位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 46

Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Xaa His
1 5 10 15

Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
20 25 30

Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
35 40 45

Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
50 55 60

Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65 70 75 80

Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
85 90 95

Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
100 105 110

Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
115 120 125

His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
130 135 140

Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145 150 155 160

Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Cys Leu Arg Thr Ser Thr
165 170 175

His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 47
<211> 549
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(546)

[0044]

<220>
<221> misc_feature
<222> (47)..(48)
<223> n = A, T, G或C

<400> 47
atg ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc dnn 48
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Xaa
1 5 10 15

cac att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc 96
His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

aag aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg 144
Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

agt tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc 192
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

cag gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg 240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

ctg aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta 288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc 336
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

tgt atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc 384
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

cac cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct 432
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

ggc tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg 480
Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

cga gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg gay ctg tgt ctg aga acg tca 528
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Cys Leu Arg Thr Ser
165 170 175

acc cac cct gag tcc acc tga 549
Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 48
<211> 182
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> 第16位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile,

[0045]

Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 48

Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Xaa
1 5 10 15

His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Cys Leu Arg Thr Ser
165 170 175

Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 49
<211> 546
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(543)

<220>
<221> misc_feature
<222> (512)..(513)

[0046]

<223> n = A, T, G或C

<400> 49

```
ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc tgc cac          48
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His
1               5                   10                  15

att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag          96
Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
            20                  25                  30

aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt         144
Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
        35                  40                  45

tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag         192
Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
    50                  55                  60

gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg         240
Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65                  70                  75                  80

aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac         288
Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
                85                  90                  95

cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt         336
Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
            100                 105                 110

atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac         384
Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
        115                 120                 125

cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc         432
His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
    130                 135                 140

tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga         480
Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145                 150                 155                 160

gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg gay ctg dnn ctg aga acg tca acc         528
Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr
                165                 170                 175

cac cct gag tcc acc tga                                                546
His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 50
<211> 181
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (171)..(171)
<223> 第171位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 50

[0047]

Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His
1 5 10 15

Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
20 25 30

Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
35 40 45

Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
50 55 60

Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65 70 75 80

Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
85 90 95

Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
100 105 110

Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
115 120 125

His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
130 135 140

Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145 150 155 160

Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr
165 170 175

His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 51
<211> 549
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(546)

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(546)
<223> n - A, T, G或C

<400> 51
atg ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc tgc 48

[0048]

```
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
1               5                   10                  15

cac att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc      96
His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
            20                  25                  30

aag aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg     144
Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
        35                  40                  45

agt tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc     192
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
    50                  55                  60

cag gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg     240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65                  70                  75                  80

ctg aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta     288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
                85                  90                  95

gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc     336
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
            100                 105                 110

tgt atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc     384
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
        115                 120                 125

cac cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct     432
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
    130                 135                 140

ggc tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg     480
Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145                 150                 155                 160

cga gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg gay ctg dnn ctg aga acg tca     528
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Xaa Leu Arg Thr Ser
                165                 170                 175

acc cac cct gag tcc acc tga                                        549
Thr His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 52
<211> 182
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (172)..(172)
<223> 第172位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 52

```
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
1               5                   10                  15
```

[0049]

His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Xaa Leu Arg Thr Ser
165 170 175

Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 53
<211> 546
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(543)

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> n = A, T, G或C

<220>
<221> misc_feature
<222> (512)..(513)
<223> n = A, T, G或C

<400> 53

[0050]

```
ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc ccn act ggg aag ggc tgc cac          48
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Pro Thr Gly Lys Gly Cys His
1               5                   10                  15

att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag          96
Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
            20                  25                  30

aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt         144
Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
        35                  40                  45

tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag         192
Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
    50                  55                  60

gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg         240
Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65                  70                  75                  80

aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac         288
Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
                85                  90                  95

cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt         336
Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
            100                 105                 110

atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac         384
Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
        115                 120                 125

cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc         432
His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
    130                 135                 140

tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga         480
Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145                 150                 155                 160

gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aac ctg dnn ctg aga acg tca acc         528
Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr
                165                 170                 175

cac cct gag tcc acc tga                                                 546
His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 54
<211> 181
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (171)..(171)
<223> 第171位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 54

```
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Pro Thr Gly Lys Gly Cys His
1               5                   10                  15
```

[0051]

Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
20 25 30

Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
35 40 45

Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
50 55 60

Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65 70 75 80

Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
85 90 95

Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
100 105 110

Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
115 120 125

His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
130 135 140

Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145 150 155 160

Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr
165 170 175

His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 55
<211> 549
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(546)

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> n = A, T, G或C

<220>
<221> misc_feature
<222> (515)..(516)
<223> n = A, T, G或C

[0052]

<400> 55

```
atg ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc ccn act ggg aag ggc tgc          48
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Pro Thr Gly Lys Gly Cys
1               5                   10                  15

cac att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc          96
His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
            20                  25                  30

aag aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg         144
Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
        35                  40                  45

agt tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc         192
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
    50                  55                  60

cag gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg         240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65                  70                  75                  80

ctg aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta         288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
                85                  90                  95

gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc         336
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
            100                 105                 110

tgt atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc         384
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
        115                 120                 125

cac cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct         432
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
    130                 135                 140

ggc tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg         480
Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145                 150                 155                 160

cga gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aac ctg dnn ctg aga acg tca         528
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser
                165                 170                 175

acc cac cct gag tcc acc tga                                            549
Thr His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 56
<211> 182
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (172)..(172)
<223> 第172位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 56

```
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Pro Thr Gly Lys Gly Cys
1               5                   10                  15
```

[0053]

His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser
165 170 175

Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 57
<211> 546
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(543)

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> n = A, T, G或C

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(45)
<223> n = A, T, G或C

[0054]

<400> 57

```
ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc ccn act ggg aag ggc dnn cac          48
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Pro Thr Gly Lys Gly Xaa His
1               5                   10                  15

att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag          96
Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
            20                  25                  30

aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt         144
Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
        35                  40                  45

tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag         192
Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
    50                  55                  60

gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg         240
Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65                  70                  75                  80

aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac         288
Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
                85                  90                  95

cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt         336
Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
            100                 105                 110

atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac         384
Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
        115                 120                 125

cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc         432
His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
    130                 135                 140

tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga         480
Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145                 150                 155                 160

gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aay ctg tgt ctg aga acg tca acc         528
Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Cys Leu Arg Thr Ser Thr
                165                 170                 175

cac cct gag tcc acc tga                                                 546
His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 58
<211> 181
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> 第15位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 58

```
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Pro Thr Gly Lys Gly Xaa His
```

[0055]

1 5 10 15

Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
20 25 30

Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
35 40 45

Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
50 55 60

Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65 70 75 80

Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
85 90 95

Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
100 105 110

Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
115 120 125

His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
130 135 140

Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145 150 155 160

Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Cys Leu Arg Thr Ser Thr
165 170 175

His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 59
<211> 549
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(546)

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> n = A, T, G或C

<220>
<221> misc_feature
<222> (47)..(48)

[0056]

<223> n = A, T, G或C

<400> 59

```
atg ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc ccn act ggg aag ggc dnn          48
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Pro Thr Gly Lys Gly Xaa
1               5                  10                  15

cac att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc          96
His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
            20                  25                  30

aag aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg         144
Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
        35                  40                  45

agt tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc         192
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
    50                  55                  60

cag gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg         240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65                  70                  75                  80

ctg aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta         288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
                85                  90                  95

gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc         336
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
            100                 105                 110

tgt atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc         384
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
        115                 120                 125

cac cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct         432
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
    130                 135                 140

ggc tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg         480
Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145                 150                 155                 160

cga gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aay ctg tgt ctg aga acg tca         528
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Cys Leu Arg Thr Ser
                165                 170                 175

acc cac cct gag tcc acc tga                                            549
Thr His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 60
<211> 182
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> 第16位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 60

[0057]

Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Pro Thr Gly Lys Gly Xaa
1 5 10 15

His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Cys Leu Arg Thr Ser
165 170 175

Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 61
<211> 546
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(543)

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> n = A, T, G或C

<220>
<221> misc_feature

[0058]

<222> (512)..(513)
<223> n = A, T, G或C

<400> 61

```
ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc ccn act ggg aag ggc tgc cac          48
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Pro Thr Gly Lys Gly Cys His
1               5                   10                  15

att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag          96
Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
            20                  25                  30

aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt         144
Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
        35                  40                  45

tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag         192
Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
    50                  55                  60

gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg         240
Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65                  70                  75                  80

aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac         288
Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
                85                  90                  95

cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt         336
Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
            100                 105                 110

atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac         384
Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
        115                 120                 125

cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc         432
His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
    130                 135                 140

tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga         480
Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145                 150                 155                 160

gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg gay ctg dnn ctg aga acg tca acc         528
Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr
                165                 170                 175

cac cct gag tcc acc tga                                                 546
His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 62
<211> 181
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc feature
<222> (171)..(171)
<223> 第171位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 62

[0059]

Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Pro Thr Gly Lys Gly Cys His
1 5 10 15

Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
20 25 30

Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
35 40 45

Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
50 55 60

Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65 70 75 80

Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
85 90 95

Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
100 105 110

Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
115 120 125

His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
130 135 140

Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145 150 155 160

Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr
165 170 175

His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 63
<211> 546
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(543)

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> n = A, T, G或C

<220>

[0060]

<221> misc_feature
<222> (515)..(516)
<223> n = A, T, G或C

<400> 63
atg ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc ccn act ggg aag ggc tgc 48
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Pro Thr Gly Lys Gly Cys
1 5 10 15

cac att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc 96
His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

aag aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg 144
Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

agt tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc 192
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

cag gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg 240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

ctg aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta 288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc 336
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

tgt atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc 384
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

cac cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct 432
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

ggc tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg 480
Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

cga gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg gay ctg dnn ctg aga acg tca 528
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Xaa Leu Arg Thr Ser
165 170 175

acc cac cct gag tcc acc 546
Thr His Pro Glu Ser
180

<210> 64
<211> 181
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (172)..(172)
<223> 第172位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile,
Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

[0061]

<400> 64

Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Pro Thr Gly Lys Gly Cys
1 5 10 15

His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Xaa Leu Arg Thr Ser
165 170 175

Thr His Pro Glu Ser
180

<210> 65
<211> 546
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(543)

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> n = A, T, G或C

[0062]

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(45)
<223> n = A, T, G或C

<400> 65

```
ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc ccn act ggg aag ggc dnn cac          48
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Pro Thr Gly Lys Gly Xaa His
1               5                  10                  15

att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag          96
Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
            20                  25                  30

aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt         144
Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
        35                  40                  45

tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag         192
Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
    50                  55                  60

gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg         240
Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65                  70                  75                  80

aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac         288
Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
                85                  90                  95

cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt         336
Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
            100                 105                 110

atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac         384
Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
        115                 120                 125

cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc         432
His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
    130                 135                 140

tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga         480
Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145                 150                 155                 160

gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg gay ctg tgt ctg aga acg tca acc         528
Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Cys Leu Arg Thr Ser Thr
                165                 170                 175

cac cct gag tcc acc tga                                                546
His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 66
<211> 181
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> 第15位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

[0063]

<400> 66

Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Pro Thr Gly Lys Gly Xaa His
1 5 10 15

Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
20 25 30

Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
35 40 45

Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
50 55 60

Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65 70 75 80

Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
85 90 95

Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
100 105 110

Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
115 120 125

His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
130 135 140

Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145 150 155 160

Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Cys Leu Arg Thr Ser Thr
165 170 175

His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 67
<211> 549
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(546)

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> n = A, T, G或C

[0064]

<220>
<221> misc_feature
<222> (47)..(48)
<223> n = A, T, G或C

<400> 67
atg ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc ccn act ggg aag ggc dnn 48
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Pro Thr Gly Lys Gly Xaa
1 5 10 15

cac att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc 96
His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

aag aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg 144
Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

agt tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc 192
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

cag gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg 240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

ctg aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta 288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc 336
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

tgt atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc 384
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

cac cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct 432
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

ggc tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg 480
Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

cga gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg gay ctg tgt ctg aga acg tca 528
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Cys Leu Arg Thr Ser
165 170 175

acc cac cct gag tcc acc tga 549
Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 68
<211> 182
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> 第16位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile,

[0065]

Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 68

Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Pro Thr Gly Lys Gly Xaa
1 5 10 15

His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Cys Leu Arg Thr Ser
165 170 175

Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 69
<211> 546
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(543)

<220>
<221> misc_feature
<222> (512)..(513)

[0066]

<223> n = A, T, G或C

<400> 69

```
ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc tgc cac          48
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His
1               5                   10                  15

att gay agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag          96
Ile Asp Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
            20                  25                  30

aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt         144
Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
        35                  40                  45

tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag         192
Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
    50                  55                  60

gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg         240
Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65                  70                  75                  80

aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac         288
Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
                85                  90                  95

cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt         336
Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
            100                 105                 110

atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac         384
Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
        115                 120                 125

cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc         432
His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
    130                 135                 140

tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga         480
Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145                 150                 155                 160

gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aac ctg dnn ctg aga acg tca acc         528
Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr
                165                 170                 175

cac cct gag tcc acc tga                                                 546
His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 70
<211> 181
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (171)..(171)
<223> 第171位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 70

[0067]

Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His
1 5 10 15

Ile Asp Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
20 25 30

Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
35 40 45

Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
50 55 60

Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65 70 75 80

Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
85 90 95

Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
100 105 110

Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
115 120 125

His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
130 135 140

Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145 150 155 160

Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr
165 170 175

His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 71
<211> 549
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(546)

<220>
<221> misc_feature
<222> (515)..(516)
<223> n = A, T, G或C

<400> 71
atg ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc tgc 48

[0068]

```
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
1               5                   10                  15

cac att gay agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc      96
His Ile Asp Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
            20                  25                  30

aag aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg     144
Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
        35                  40                  45

agt tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc     192
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
    50                  55                  60

cag gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg     240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65                  70                  75                  80

ctg aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta     288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
                85                  90                  95

gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc     336
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
            100                 105                 110

tgt atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc     384
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
        115                 120                 125

cac cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct     432
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
    130                 135                 140

ggc tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg     480
Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145                 150                 155                 160

cga gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aac ctg dnn ctg aga acg tca     528
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser
                165                 170                 175

acc cac cct gag tcc acc tga                                        549
Thr His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 72
<211> 182
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (172)..(172)
<223> 第172位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 72

```
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
1               5                   10                  15
```

[0069]

His Ile Asp Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser
165 170 175

Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 73
<211> 546
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(543)

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(45)
<223> n = A, T, G或C

<400> 73
ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc dnn cac 48
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Xaa His
1 5 10 15

att gay agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag 96

[0070]

```
Ile Asp Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
            20                  25                  30

aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt        144
Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
        35                  40                  45

tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag        192
Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
    50                  55                  60

gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg        240
Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65                  70                  75                  80

aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac        288
Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
                85                  90                  95

cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt        336
Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
            100                 105                 110

atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac        384
Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
        115                 120                 125

cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc        432
His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
    130                 135                 140

tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga        480
Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145                 150                 155                 160

gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aay ctg tgt ctg aga acg tca acc        528
Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Cys Leu Arg Thr Ser Thr
                165                 170                 175

cac cct gag tcc acc tga                                               546
His Pro Glu Ser Thr
            180


<210>  74
<211>  181
<212>  PRT
<213>  人

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (15)..(15)
<223>  第15位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile,
       Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400>  74

Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Xaa His
1               5                   10                  15


Ile Asp Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
            20                  25                  30
```

[0071]

```
Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
        35                  40                  45

Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
    50                  55                  60

Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65                  70                  75                  80

Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
                85                  90                  95

Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
            100                 105                 110

Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
        115                 120                 125

His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145                 150                 155                 160

Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Cys Leu Arg Thr Ser Thr
                165                 170                 175

His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 75
<211> 549
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(546)

<220>
<221> misc_feature
<222> (47)..(48)
<223> n = A, T, G或C

<400> 75

```
atg ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc dnn          48
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Xaa
1               5                   10                  15

cac att gay agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc          96
His Ile Asp Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
            20                  25                  30

aag aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg         144
```

[0072]

```
Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
        35                  40                  45

agt tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc        192
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
    50                  55                  60

cag gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg        240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65                  70                  75                  80

ctg aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta        288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
                85                  90                  95

gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc        336
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
            100                 105                 110

tgt atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc        384
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
        115                 120                 125

cac cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct        432
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
    130                 135                 140

ggc tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg        480
Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145                 150                 155                 160

cga gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aay ctg tgt ctg aga acg tca        528
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Cys Leu Arg Thr Ser
                165                 170                 175

acc cac cct gag tcc acc tga                                           549
Thr His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 76
<211> 182
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> 第16位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 76

```
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Xaa
1               5                   10                  15

His Ile Asp Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
            20                  25                  30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
        35                  40                  45
```

[0073]

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Cys Leu Arg Thr Ser
165 170 175

Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 77
<211> 546
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(543)

<220>
<221> misc_feature
<222> (512)..(513)
<223> n = A, T, G或C

<400> 77
ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc tgc cac 48
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His
1 5 10 15

att gay agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag 96
Ile Asp Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
20 25 30

aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt 144
Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
35 40 45

tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag 192

[0074]

```
Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
    50                  55                  60

gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg        240
Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65                  70                  75                  80

aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac        288
Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
                85                  90                  95

cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt        336
Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
            100                 105                 110

atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac        384
Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
        115                 120                 125

cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc        432
His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
    130                 135                 140

tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga        480
Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145                 150                 155                 160

gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg gay ctg dnn ctg aga acg tca acc        528
Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr
                165                 170                 175

cac cct gag tcc acc tga                                               546
His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 78
<211> 181
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (171)..(171)
<223> 第171位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 78

```
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His
1               5                   10                  15

Ile Asp Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
            20                  25                  30

Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
        35                  40                  45

Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
    50                  55                  60
```

[0075]

Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65 70 75 80

Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
85 90 95

Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
100 105 110

Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
115 120 125

His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
130 135 140

Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145 150 155 160

Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr
165 170 175

His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 79
<211> 549
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(546)

<220>
<221> misc_feature
<222> (515)..(516)
<223> n = A, T, G或C

<400> 79
atg ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc tgc 48
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
1 5 10 15

cac att gay agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc 96
His Ile Asp Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

aag aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg 144
Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

agt tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc 192
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

cag gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg 240

[0076]

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

ctg aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta 288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc 336
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

tgt atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc 384
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

cac cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct 432
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

ggc tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg 480
Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

cga gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg gay ctg dnn ctg aga acg tca 528
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Xaa Leu Arg Thr Ser
165 170 175

acc cac cct gag tcc acc tga 549
Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 80
<211> 182
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (172)..(172)
<223> 第172位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 80

Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
1 5 10 15

His Ile Asp Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

[0077]

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Xaa Leu Arg Thr Ser
165 170 175

Thr Hlis Pro Glu Ser Thr
180

<210> 81
<211> 546
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(543)

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(45)
<223> n = A, T, G或C

<400> 81
ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc dnn cac 48
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Xaa His
1 5 10 15

att gay agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag 96
Ile Asp Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
20 25 30

aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt 144
Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
35 40 45

tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag 192
Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
50 55 60

gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg 240
Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65 70 75 80

aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac 288

[0078]

```
Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
                85                  90                  95

cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt        336
Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
            100                 105                 110

atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac        384
Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
        115                 120                 125

cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc        432
His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
    130                 135                 140

tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga        480
Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145                 150                 155                 160

gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg gay ctg tgt ctg aga acg tca acc        528
Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Cys Leu Arg Thr Ser Thr
                165                 170                 175

cac cct gag tcc acc tga                                               546
His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 82
<211> 181
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> 第15位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 82

```
Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Xaa His
1               5                   10                  15

Ile Asp Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys
            20                  25                  30

Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser
        35                  40                  45

Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln
    50                  55                  60

Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu
65                  70                  75                  80

Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp
                85                  90                  95
```

[0079]

Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys
100 105 110

Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His
115 120 125

His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly
130 135 140

Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg
145 150 155 160

Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Cys Leu Arg Thr Ser Thr
165 170 175

His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 83
<211> 549
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(546)

<220>
<221> misc_feature
<222> (47)..(48)
<223> n = A, T, G或C

<400> 83
atg ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc dnn 48
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Xaa
1 5 10 15

cac att gay agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc 96
His Ile Asp Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

aag aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg 144
Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

agt tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc 192
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

cag gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg 240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

ctg aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta 288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc 336

[0080]

```
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
            100                 105                 110

tgt atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc      384
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
        115                 120                 125

cac cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct      432
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
    130                 135                 140

ggc tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg      480
Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145                 150                 155                 160

cga gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg gay ctg tgt ctg aga acg tca      528
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Cys Leu Arg Thr Ser
                165                 170                 175

acc cac cct gag tcc acc tga                                         549
Thr His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 84
<211> 182
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> 第16位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 84

```
Met Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Xaa
1               5                   10                  15

His Ile Asp Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
            20                  25                  30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
        35                  40                  45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
    50                  55                  60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65                  70                  75                  80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
                85                  90                  95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
            100                 105                 110
```

[0081]

```
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
        115                 120                 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145                 150                 155                 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asp Leu Cys Leu Arg Thr Ser
                165                 170                 175

Thr His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 85
<211> 543
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(540)

<220>
<221> misc_feature
<222> (509)..(510)
<223> n = A, T, G或C

<400> 85

```
cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc tgc cac att          48
Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile
1               5                   10                  15

ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag aag          96
Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys
            20                  25                  30

gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt tgc         144
Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys
        35                  40                  45

agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag gtg         192
Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val
    50                  55                  60

agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg aag         240
Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys
65                  70                  75                  80

gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac cag         288
Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln
                85                  90                  95

ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt atc         336
Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile
            100                 105                 110

cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac cac         384
```

[0082]

```
Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His
        115                 120                 125

tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc tgc        432
Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys
    130                 135                 140

ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga gac        480
Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp
145                 150                 155                 160

ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aac ctg dnn ctg aga acg tca acc cac        528
Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr His
                165                 170                 175

cct gag tcc acc tga                                                    543
Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 86
<211> 180
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (170)..(170)
<223> 第170位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 86

```
Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile
1               5                   10                  15

Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys
            20                  25                  30

Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys
        35                  40                  45

Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val
    50                  55                  60

Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys
65                  70                  75                  80

Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln
                85                  90                  95

Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile
            100                 105                 110

Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His
        115                 120                 125
```

[0083]

```
Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp
145                 150                 155                 160

Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr His
                165                 170                 175

Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 87
<211> 540
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(537)

<220>
<221> misc_feature
<222> (506)..(507)
<223> n = A, T, G或C

<400> 87

```
gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc tgc cac att ggc        48
Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly
1               5                   10                  15

agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag aag gcc        96
Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala
            20                  25                  30

agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt tgc agc       144
Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser
        35                  40                  45

tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag gtg agg       192
Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg
    50                  55                  60

gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg aag gtc       240
Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val
65                  70                  75                  80

ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac cag ccc       288
Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro
                85                  90                  95

ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt atc cag       336
Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln
            100                 105                 110

cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac cac tgg       384
Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp
        115                 120                 125

ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc tgc ctg       432
```

[0084]

Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu
130 135 140

gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga gac ctc 480
Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu
145 150 155 160

aaa tat gtg gcc gat ggg aac ctg dnn ctg aga acg tca acc cac cct 528
Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr His Pro
165 170 175

gag tcc acc tga 540
Glu Ser Thr

<210> 88
<211> 179
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (169)..(169)
<223> 第169位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 88

Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly
1 5 10 15

Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala
20 25 30

Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser
35 40 45

Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg
50 55 60

Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val
65 70 75 80

Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro
85 90 95

Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln
100 105 110

Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp
115 120 125

Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu
130 135 140

[0085]

```
Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu
145                 150                 155                 160

Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr His Pro
                165                 170                 175

Glu Ser Thr
```

<210> 89
<211> 537
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(534)

<220>
<221> misc_feature
<222> (503)..(504)
<223> n = A, T, G或C

<400> 89

```
ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc tgc cac att ggc agg          48
Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg
1               5                   10                  15

ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag aag gcc agg          96
Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg
            20                  25                  30

gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt tgc agc tct         144
Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser
        35                  40                  45

cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag gtg agg gag         192
Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu
    50                  55                  60

cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg aag gtc ctg         240
Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu
65                  70                  75                  80

gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac cag ccc ctt         288
Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu
                85                  90                  95

cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt atc cag cct         336
His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro
            100                 105                 110

cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac cac tgg ctg         384
Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu
        115                 120                 125

cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc tgc ctg gag         432
His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu
    130                 135                 140

gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga gac ctc aaa         480
```

[0086]

Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys
145 150 155 160

tat gtg gcc gat ggg aac ctg dnn ctg aga acg tca acc cac cct gag 528
Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu
165 170 175

tcc acc tga 537
Ser Thr

<210> 90
<211> 178
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (168)..(168)
<223> 第168位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 90

Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg
1 5 10 15

Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg
20 25 30

Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser
35 40 45

Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu
50 55 60

Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu
65 70 75 80

Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu
85 90 95

His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro
100 105 110

Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu
115 120 125

His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu
130 135 140

Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys
145 150 155 160

[0087]

Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu
165 170 175

Ser Thr

<210> 91
<211> 534
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(531)

<220>
<221> misc_feature
<222> (500)..(501)
<223> n = A, T, G或C

<400> 91
act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc tgc cac att ggc agg ttc 48
Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe
1 5 10 15

aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag aag gcc agg gac 96
Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp
20 25 30

gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt tgc agc tct cct 144
Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro
35 40 45

gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag gtg agg gag cgc 192
Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg
50 55 60

cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg aag gtc ctg gag 240
Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu
65 70 75 80

gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac cag ccc ctt cac 288
Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His
85 90 95

acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt atc cag cct cag 336
Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln
100 105 110

ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac cac tgg ctg cac 384
Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His
115 120 125

cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc tgc ctg gag gca 432
Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala
130 135 140

tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga gac ctc aaa tat 480
Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr
145 150 155 160

gtg gcc gat ggg aac ctg dnn ctg aga acg tca acc cac cct gag tcc 528

[0088]

Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser
165 170 175

acc tga 534
Thr

<210> 92
<211> 177
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (167)..(167)
<223> 第167位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 92

Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe
1 5 10 15

Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp
20 25 30

Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro
35 40 45

Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg
50 55 60

Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu
65 70 75 80

Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His
85 90 95

Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln
100 105 110

Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His
115 120 125

Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala
130 135 140

Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr
145 150 155 160

Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser
165 170 175

[0089]

Thr

<210> 93
<211> 531
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(528)

<220>
<221> misc_feature
<222> (497)..(498)
<223> n - A, T, G或C

<400> 93

```
tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc tgc cac att ggc agg ttc aaa          48
Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys
1               5                   10                  15

tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag aag gcc agg gac gcc          96
Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala
            20                  25                  30

ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt tgc agc tct cct gtc         144
Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val
        35                  40                  45

ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag gtg agg gag cgc cct         192
Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro
    50                  55                  60

gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg aag gtc ctg gag gcc         240
Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala
65                  70                  75                  80

gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac cag ccc ctt cac acc         288
Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr
                85                  90                  95

ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt atc cag cct cag ccc         336
Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro
            100                 105                 110

aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac cac tgg ctg cac cgg         384
Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg
        115                 120                 125

ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc tgc ctg gag gca tct         432
Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser
    130                 135                 140

gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga gac ctc aaa tat gtg         480
Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val
145                 150                 155                 160

gcc gat ggg aac ctg dnn ctg aga acg tca acc cac cct gag tcc acc         528
Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
                165                 170                 175

tga                                                                     531
```

[0090]

<210> 94
<211> 176
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (166)..(166)
<223> 第166位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 94

Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys
1 5 10 15

Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala
20 25 30

Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val
35 40 45

Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro
50 55 60

Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala
65 70 75 80

Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr
85 90 95

Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro
100 105 110

Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg
115 120 125

Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser
130 135 140

Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val
145 150 155 160

Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
165 170 175

<210> 95
<211> 528
<212> DNA
<213> 人

[0091]

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(525)

<220>
<221> misc_feature
<222> (494)..(495)
<223> n = A, T, G或C

<400> 95

```
aag ccc acc aca act ggg aag ggc tgc cac att ggc agg ttc aaa tct          48
Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys Ser
1               5                   10                  15

ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag aag gcc agg gac gcc ttg          96
Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu
            20                  25                  30

gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt tgc agc tct cct gtc ttc         144
Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe
        35                  40                  45

ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag gtg agg gag cgc cct gtg         192
Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val
    50                  55                  60

gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg aag gtc ctg gag gcc gct         240
Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala
65                  70                  75                  80

gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac cag ccc ctt cac acc ctg         288
Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu
                85                  90                  95

cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt atc cag cct cag ccc aca         336
His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr
            100                 105                 110

gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac cac tgg ctg cac cgg ctc         384
Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu
        115                 120                 125

cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc tgc ctg gag gca tct gtc         432
Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val
    130                 135                 140

acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga gac ctc aaa tat gtg gcc         480
Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala
145                 150                 155                 160

gat ggg aac ctg dnn ctg aga acg tca acc cac cct gag tcc acc tga         528
Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
                165                 170                 175
```

<210> 96
<211> 175
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (165)..(165)
<223> 第165位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

[0092]

<400> 96

Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys Ser
1 5 10 15

Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu
20 25 30

Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe
35 40 45

Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val
50 55 60

Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala
65 70 75 80

Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu
85 90 95

His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr
100 105 110

Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu
115 120 125

Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val
130 135 140

Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala
145 150 155 160

Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
165 170 175

<210> 97
<211> 552
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(549)

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> n = A, T, G或C

<220>
<221> misc_feature
<222> (518)..(519)

[0093]

<223> n = A, T, G或C

<400> 97

```
atg ytn ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc          48
Met Leu Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly
1               5                   10                  15

tgc cac att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc          96
Cys His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser
            20                  25                  30

ttc aag aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac         144
Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn
        35                  40                  45

tgg agt tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt         192
Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu
    50                  55                  60

ctc cag gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg         240
Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

acg ctg aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc         288
Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val
                85                  90                  95

cta gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag         336
Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln
            100                 105                 110

gcc tgt atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc         384
Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg
        115                 120                 125

ctc cac cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc         432
Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser
    130                 135                 140

gct ggc tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc         480
Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu
145                 150                 155                 160

acg cga gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aac ctg dnn ctg aga acg         528
Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr
                165                 170                 175

tca acc cac cct gag tcc acc tga                                        552
Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 98
<211> 183
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (173)..(173)
<223> 第173位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 98

[0094]

Met Leu Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly
1 5 10 15

Cys His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser
20 25 30

Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn
35 40 45

Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu
50 55 60

Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65 70 75 80

Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val
85 90 95

Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln
100 105 110

Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg
115 120 125

Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser
130 135 140

Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu
145 150 155 160

Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr
165 170 175

Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 99
<211> 549
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(546)

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> n = A, T, G或C

<220>
<221> misc_feature

[0095]

<222> (515)..(516)
<223> n = A, T, G或C

<400> 99
atg ytn cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc tgc 48
Met Leu Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
1 5 10 15

cac att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc 96
His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

aag aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg 144
Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

agt tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc 192
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

cag gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg 240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

ctg aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta 288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc 336
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

tgt atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc 384
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

cac cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct 432
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

ggc tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg 480
Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

cga gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aac ctg dnn ctg aga acg tca 528
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser
165 170 175

acc cac cct gag tcc acc tga 549
Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 100
<211> 182
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc feature
<222> (172)..(172)
<223> 第172位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 100

[0096]

Met Leu Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
1 5 10 15

His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
20 25 30

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser
165 170 175

Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 101
<211> 552
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(549)

<220>
<221> misc_feature
<222> (518)..(519)
<223> n = A, T, G或C

<400> 101

[0097]

```
atg ath ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc          48
Met Ile Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly
1               5                   10                  15

tgc cac att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc          96
Cys His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser
            20                  25                  30

ttc aag aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac         144
Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn
        35                  40                  45

tgg agt tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt         192
Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu
    50                  55                  60

ctc cag gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg         240
Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80

acg ctg aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc         288
Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val
                85                  90                  95

cta gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag         336
Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln
            100                 105                 110

gcc tgt atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc         384
Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg
        115                 120                 125

ctc cac cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc         432
Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser
    130                 135                 140

gct ggc tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc         480
Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu
145                 150                 155                 160

acg cga gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aac ctg dnn ctg aga acg         528
Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr
                165                 170                 175

tca acc cac cct gag tcc acc tga                                        552
Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 102
<211> 183
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (173)..(173)
<223> 第173位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 102

```
Met Ile Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly
1               5                   10                  15
```

[0098]

Cys His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser
20 25 30

Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn
35 40 45

Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu
50 55 60

Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu
65 70 75 80

Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val
85 90 95

Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln
100 105 110

Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg
115 120 125

Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser
130 135 140

Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu
145 150 155 160

Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr
165 170 175

Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 103
<211> 549
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(546)

<220>
<221> misc_feature
<222> (515)..(516)
<223> n = A, T, G或C

<400> 103
atg ath cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg aag ggc tgc 48
Met Ile Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
1 5 10 15

[0099]

```
cac att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc          96
His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
            20                  25                  30

aag aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg         144
Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
        35                  40                  45

agt tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc         192
Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
    50                  55                  60

cag gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg         240
Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65                  70                  75                  80

ctg aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta         288
Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
                85                  90                  95

gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc         336
Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
            100                 105                 110

tgt atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc         384
Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
        115                 120                 125

cac cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct         432
His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
    130                 135                 140

ggc tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg         480
Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145                 150                 155                 160

cga gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aac ctg dnn ctg aga acg tca         528
Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser
                165                 170                 175

acc cac cct gag tcc acc tga                                            549
Thr His Pro Glu Ser Thr
            180
```

<210> 104
<211> 182
<212> PRT
<213> 人

<220>
<221> misc_feature
<222> (172)..(172)
<223> 第172位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile, Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400> 104

```
Met Ile Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys
1               5                   10                  15

His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe
            20                  25                  30
```

[0100]

Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp
35 40 45

Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu
50 55 60

Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu
85 90 95

Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala
100 105 110

Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu
115 120 125

His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr
145 150 155 160

Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser
165 170 175

Thr His Pro Glu Ser Thr
180

<210> 105
<211> 531
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(531)

<400> 105
atg aaa cca acc acc act ggt aaa ggt tgc cac atc ggt cgt ttc aaa 48
Met Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys
1 5 10 15

tct ctg tct ccg cag gaa ctg gct tct ttc aaa aaa gct cgt gac gct 96
Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala
20 25 30

ctg gaa gaa tct ctg aaa ctg aaa aac tgg tct tgc tct tct ccg gtt 144
Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val
35 40 45

ttc ccg ggt aac tgg gat ctg cgt ctg ctg cag gtt cgt gaa cgt ccg 192

[0101]

```
Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro
    50                  55                  60

gtt gct ctg gaa gct gaa ctg gct ctg acc ctg aaa gtt ctg gaa gct  240
Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala
65                  70                  75                  80

gct gca ggt cct gct ctg gaa gat gtt ctg gat cag ccg ctg cac act  288
Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr
                85                  90                  95

ctg cac cac atc ctg tct cag ctg cag gct tgc att caa ccg caa ccg  336
Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro
            100                 105                 110

acc gct ggt ccg cgt ccg cgt ggt cgt ctg cac cac tgg ctg cat cgt  384
Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg
        115                 120                 125

ctg cag gaa gct ccg aaa aaa gaa tct gct ggt tgc ctg gaa gct tct  432
Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser
    130                 135                 140

gtt acc ttc aac ctg ttc cgt ctg ctg acc cgt gat ctg aaa tac gtt  480
Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val
145                 150                 155                 160

gct gat ggt aac ctg tct ctg cgt acc tct acc cat ccg gaa tct acc  528
Ala Asp Gly Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
                165                 170                 175

taa                                                             531
```

<210> 106
<211> 176
<212> PRT
<213> 人

<400> 106

```
Met Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys
1               5                   10                  15

Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala
            20                  25                  30

Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val
        35                  40                  45

Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro
    50                  55                  60

Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala
65                  70                  75                  80

Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr
                85                  90                  95
```

[0102]

```
Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro
            100                 105                 110

Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg
        115                 120                 125

Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser
    130                 135                 140

Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val
145                 150                 155                 160

Ala Asp Gly Asn Leu Ser Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
                165                 170                 175
```

<210> 107
<211> 531
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(528)

<220>
<221> misc_feature
<222> (497)..(498)
<223> n = A, T, G或C

<400> 107

```
atg aag ccc acc aca act ggg aag ggc tgc cac att ggc agg ttc aaa        48
Met Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys
1               5                   10                  15

tct ctg tca cca cag gag cta gcg agc ttc aag aag gcc agg gac gcc        96
Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala
            20                  25                  30

ttg gaa gag tca ctc aag ctg aaa aac tgg agt tgc agc tct cct gtc       144
Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val
        35                  40                  45

ttc ccc ggg aat tgg gac ctg agg ctt ctc cag gtg agg gag cgc cct       192
Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro
    50                  55                  60

gtg gcc ttg gag gct gag ctg gcc ctg acg ctg aag gtc ctg gag gcc       240
Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala
65                  70                  75                  80

gct gct ggc cca gcc ctg gag gac gtc cta gac cag ccc ctt cac acc       288
Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr
                85                  90                  95

ctg cac cac atc ctc tcc cag ctc cag gcc tgt atc cag cct cag ccc       336
Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro
            100                 105                 110

aca gca ggg ccc agg ccc cgg ggc cgc ctc cac cac tgg ctg cac cgg       384
```

[0103]

```
Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg
        115                 120                 125

ctc cag gag gcc ccc aaa aag gag tcc gct ggc tgc ctg gag gca tct        432
Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser
    130                 135                 140

gtc acc ttc aac ctc ttc cgc ctc ctc acg cga gac ctc aaa tat gtg        480
Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val
145                 150                 155                 160

gcc gat ggg aac ctg dnn ctg aga acg tca acc cac cct gag tcc acc        528
Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
                165                 170                 175

tga                                                                    531


<210>  108
<211>  176
<212>  PRT
<213>  人

<220>
<221>  misc_feature
<222>  (166)..(166)
<223>  第166位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile,
       Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400>  108

Met Lys Pro Thr Thr Thr Gly Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys
1               5                   10                  15

Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala
            20                  25                  30

Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val
        35                  40                  45

Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro
    50                  55                  60

Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala
65                  70                  75                  80

Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr
                85                  90                  95

Leu His His Ile Leu Ser Gln Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro
            100                 105                 110

Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg
        115                 120                 125

Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser
    130                 135                 140
```

[0104]

```
Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val
145                 150                 155                 160

Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
                165                 170                 175
```

<210> 109
<211> 558
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(555)

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> n = A, T, G或C

<220>
<221> misc_feature
<222> (524)..(525)
<223> n = A, T, G或C

<400> 109

```
atg gar gcn gar ggc cct gtc ccc act tcc aag ccc acc aca act ggg          48
Met Glu Ala Glu Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly
1               5                   10                  15

aag ggc tgc cac att ggc agg ttc aaa tct ctg tca cca cag gag cta          96
Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu
            20                  25                  30

gcg agc ttc aag aag gcc agg gac gcc ttg gaa gag tca ctc aag ctg         144
Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu
        35                  40                  45

aaa aac tgg agt tgc agc tct cct gtc ttc ccc ggg aat tgg gac ctg         192
Lys Asn Trp Ser Cys Ser Ser Pro Val Phe Pro Gly Asn Trp Asp Leu
    50                  55                  60

agg ctt ctc cag gtg agg gag cgc cct gtg gcc ttg gag gct gag ctg         240
Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu
65                  70                  75                  80

gcc ctg acg ctg aag gtc ctg gag gcc gct gct ggc cca gcc ctg gag         288
Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu
                85                  90                  95

gac gtc cta gac cag ccc ctt cac acc ctg cac cac atc ctc tcc cag         336
Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

ctc cag gcc tgt atc cag cct cag ccc aca gca ggg ccc agg ccc cgg         384
Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg
        115                 120                 125

ggc cgc ctc cac cac tgg ctg cac cgg ctc cag gag gcc ccc aaa aag         432
Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
```

[0105]

```
    130                 135                 140

gag tcc gct ggc tgc ctg gag gca tct gtc acc ttc aac ctc ttc cgc        480
Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
145                 150                 155                 160

ctc ctc acg cga gac ctc aaa tat gtg gcc gat ggg aac ctg dnn ctg        528
Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu
                165                 170                 175

aga acg tca acc cac cct gag tcc acc tga                                558
Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
            180                 185


<210>  110
<211>  185
<212>  PRT
<213>  人

<220>
<221>  misc feature
<222>  (175)..(175)
<223>  第175位的“Xaa”代表Lys, Asn, Arg, Ser, Thr, Ile,
       Met, Glu, Asp, Gly, Ala, Val, Tyr, Trp, Cys, Leu,或Phe.

<400>  110

Met Glu Ala Glu Gly Pro Val Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Thr Gly
1               5                   10                  15

Lys Gly Cys His Ile Gly Arg Phe Lys Ser Leu Ser Pro Gln Glu Leu
            20                  25                  30

Ala Ser Phe Lys Lys Ala Arg Asp Ala Leu Glu Glu Ser Leu Lys Leu
        35                  40                  45

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

Arg Leu Leu Gln Val Arg Glu Arg Pro Val Ala Leu Glu Ala Glu Leu
65                  70                  75                  80

Ala Leu Thr Leu Lys Val Leu Glu Ala Ala Ala Gly Pro Ala Leu Glu
                85                  90                  95

Asp Val Leu Asp Gln Pro Leu His Thr Leu His His Ile Leu Ser Gln
            100                 105                 110

Leu Gln Ala Cys Ile Gln Pro Gln Pro Thr Ala Gly Pro Arg Pro Arg
        115                 120                 125

Gly Arg Leu His His Trp Leu His Arg Leu Gln Glu Ala Pro Lys Lys
    130                 135                 140

Glu Ser Ala Gly Cys Leu Glu Ala Ser Val Thr Phe Asn Leu Phe Arg
```

[0106]

145 150 155 160

Leu Leu Thr Arg Asp Leu Lys Tyr Val Ala Asp Gly Asn Leu Xaa Leu
165 170 175

Arg Thr Ser Thr His Pro Glu Ser Thr
180 185

<210> 111
<211> 520
<212> PRT
<213> 人

<400> 111

Met Ala Gly Pro Glu Arg Trp Gly Pro Leu Leu Leu Cys Leu Leu Gln
1 5 10 15

Ala Ala Pro Gly Arg Pro Arg Leu Ala Pro Pro Gln Asn Val Thr Leu
20 25 30

Leu Ser Gln Asn Phe Ser Val Tyr Leu Thr Trp Leu Pro Gly Leu Gly
35 40 45

Asn Pro Gln Asp Val Thr Tyr Phe Val Ala Tyr Gln Ser Ser Pro Thr
50 55 60

Arg Arg Arg Trp Arg Glu Val Glu Glu Cys Ala Gly Thr Lys Glu Leu
65 70 75 80

Leu Cys Ser Met Met Cys Leu Lys Lys Gln Asp Leu Tyr Asn Lys Phe
85 90 95

Lys Gly Arg Val Arg Thr Val Ser Pro Ser Ser Lys Ser Pro Trp Val
100 105 110

Glu Ser Glu Tyr Leu Asp Tyr Leu Phe Glu Val Glu Pro Ala Pro Pro
115 120 125

Val Leu Val Leu Thr Gln Thr Glu Glu Ile Leu Ser Ala Asn Ala Thr
130 135 140

Tyr Gln Leu Pro Pro Cys Met Pro Pro Leu Asp Leu Lys Tyr Glu Val
145 150 155 160

Ala Phe Trp Lys Glu Gly Ala Gly Asn Lys Thr Leu Phe Pro Val Thr
165 170 175

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

[0107]

```
His His Cys Leu Ser Ala Arg Thr Ile Tyr Thr Phe Ser Val Pro Lys
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Phe Ser Lys Pro Thr Cys Phe Leu Leu Glu Val Pro Glu
    210                 215                 220

Ala Asn Trp Ala Phe Leu Val Leu Pro Ser Leu Leu Ile Leu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Val Ile Ala Ala Gly Gly Val Ile Trp Lys Thr Leu Met Gly Asn Pro
                245                 250                 255

Trp Phe Gln Arg Ala Lys Met Pro Arg Ala Leu Asp Phe Ser Gly His
            260                 265                 270

Thr His Pro Val Ala Thr Phe Gln Pro Ser Arg Pro Glu Ser Val Asn
        275                 280                 285

Asp Leu Phe Leu Cys Pro Gln Lys Glu Leu Thr Arg Gly Val Arg Pro
    290                 295                 300

Thr Pro Arg Val Arg Ala Pro Ala Thr Gln Gln Thr Arg Trp Lys Lys
305                 310                 315                 320

Asp Leu Ala Glu Asp Glu Glu Glu Glu Asp Glu Glu Asp Thr Glu Asp
                325                 330                 335

Gly Val Ser Phe Gln Pro Tyr Ile Glu Pro Pro Ser Phe Leu Gly Gln
            340                 345                 350

Glu His Gln Ala Pro Gly His Ser Glu Ala Gly Gly Val Asp Ser Gly
        355                 360                 365

Arg Pro Arg Ala Pro Leu Val Pro Ser Glu Gly Ser Ser Ala Trp Asp
    370                 375                 380

Ser Ser Asp Arg Ser Trp Ala Ser Thr Val Asp Ser Ser Trp Asp Arg
385                 390                 395                 400

Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Leu Ala Glu Lys Gly Pro Gly Gln Gly Pro
                405                 410                 415

Gly Gly Asp Gly His Gln Glu Ser Leu Pro Pro Pro Glu Phe Ser Lys
            420                 425                 430

Asp Ser Gly Phe Leu Glu Glu Leu Pro Glu Asp Asn Leu Ser Ser Trp
        435                 440                 445
```

[0108]

```
Ala Thr Trp Gly Thr Leu Pro Pro Glu Pro Asn Leu Val Pro Gly Gly
    450                 455                 460

Pro Pro Val Ser Leu Gln Thr Leu Thr Phe Cys Trp Glu Ser Ser Pro
465                 470                 475                 480

Glu Glu Glu Glu Glu Ala Arg Glu Ser Glu Ile Glu Asp Ser Asp Ala
                485                 490                 495

Gly Ser Trp Gly Ala Glu Ser Thr Gln Arg Thr Glu Asp Arg Gly Arg
            500                 505                 510

Thr Leu Gly His Tyr Met Ala Arg
        515                 520
```

<210> 112
<211> 978
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(975)

<400> 112

```
atg gcg tgg agc ctt ggg agc tgg ctg ggt ggc tgc ctg ctg gtg tca          48
Met Ala Trp Ser Leu Gly Ser Trp Leu Gly Gly Cys Leu Leu Val Ser
1               5                   10                  15

gca ttg gga atg gta cca cct ccc gaa aat gtc aga atg aat tct gtt          96
Ala Leu Gly Met Val Pro Pro Pro Glu Asn Val Arg Met Asn Ser Val
            20                  25                  30

aat ttc aag aac att cta cag tgg gag tca cct gct ttt gcc aaa ggg         144
Asn Phe Lys Asn Ile Leu Gln Trp Glu Ser Pro Ala Phe Ala Lys Gly
        35                  40                  45

aac ctg act ttc aca gct cag tac cta agt tat agg ata ttc caa gat         192
Asn Leu Thr Phe Thr Ala Gln Tyr Leu Ser Tyr Arg Ile Phe Gln Asp
    50                  55                  60

aaa tgc atg aat act acc ttg acg gaa tgt gat ttc tca agt ctt tcc         240
Lys Cys Met Asn Thr Thr Leu Thr Glu Cys Asp Phe Ser Ser Leu Ser
65                  70                  75                  80

aag tat ggt gac cac acc ttg aga gtc agg gct gaa ttt gca gat gag         288
Lys Tyr Gly Asp His Thr Leu Arg Val Arg Ala Glu Phe Ala Asp Glu
                85                  90                  95

cat tca gac tgg gta aac atc acc ttc tgt cct gtg gat gac acc att         336
His Ser Asp Trp Val Asn Ile Thr Phe Cys Pro Val Asp Asp Thr Ile
            100                 105                 110

att gga ccc cct gga atg caa gta gaa gta ctt gct gat tct tta cat         384
Ile Gly Pro Pro Gly Met Gln Val Glu Val Leu Ala Asp Ser Leu His
        115                 120                 125

atg cgt ttc tta gcc cct aaa att gag aat gaa tac gaa act tgg act         432
Met Arg Phe Leu Ala Pro Lys Ile Glu Asn Glu Tyr Glu Thr Trp Thr
```

[0109]

```
    130                 135                 140

atg aag aat gtg tat aac tca tgg act tat aat gtg caa tac tgg aaa        480
Met Lys Asn Val Tyr Asn Ser Trp Thr Tyr Asn Val Gln Tyr Trp Lys
145                 150                 155                 160

aac ggt act gat gaa aag ttt caa att act ccc cag tat gac ttt gag        528
Asn Gly Thr Asp Glu Lys Phe Gln Ile Thr Pro Gln Tyr Asp Phe Glu
                165                 170                 175

gtc ctc aga aac ctg gag cca tgg aca act tat tgt gtt caa gtt cga        576
Val Leu Arg Asn Leu Glu Pro Trp Thr Thr Tyr Cys Val Gln Val Arg
            180                 185                 190

ggg ttt ctt cct gat cgg aac aaa gct ggg gaa tgg agt gag cct gtc        624
Gly Phe Leu Pro Asp Arg Asn Lys Ala Gly Glu Trp Ser Glu Pro Val
        195                 200                 205

tgt gag caa aca acc cat gac gaa acg gtc ccc tcc tgg atg gtg gcc        672
Cys Glu Gln Thr Thr His Asp Glu Thr Val Pro Ser Trp Met Val Ala
    210                 215                 220

gtc atc ctc atg gcc tcg gtc ttc atg gtc tgc ctg gca ctc ctc ggc        720
Val Ile Leu Met Ala Ser Val Phe Met Val Cys Leu Ala Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

tgc ttc tcc ttg ctg tgg tgc gtt tac aag aag aca aag tac gcc ttc        768
Cys Phe Ser Leu Leu Trp Cys Val Tyr Lys Lys Thr Lys Tyr Ala Phe
                245                 250                 255

tcc cct agg aat tct ctt cca cag cac ctg aaa gag ttt ttg ggc cat        816
Ser Pro Arg Asn Ser Leu Pro Gln His Leu Lys Glu Phe Leu Gly His
            260                 265                 270

cct cat cat aac aca ctt ctg ttt ttc tcc ttt cca ttg tcg gat gag        864
Pro His His Asn Thr Leu Leu Phe Phe Ser Phe Pro Leu Ser Asp Glu
        275                 280                 285

aat gat gtt ttt gac aag cta agt gtc att gca gaa gac tct gag agc        912
Asn Asp Val Phe Asp Lys Leu Ser Val Ile Ala Glu Asp Ser Glu Ser
    290                 295                 300

ggc aag cag aat cct ggt gac agc tgc agc ctc ggg acc ccg cct ggg        960
Gly Lys Gln Asn Pro Gly Asp Ser Cys Ser Leu Gly Thr Pro Pro Gly
305                 310                 315                 320

cag ggg ccc caa agc tag                                                978
Gln Gly Pro Gln Ser
                325
```

<210> 113
<211> 325
<212> PRT
<213> 人

<400> 113

```
Met Ala Trp Ser Leu Gly Ser Trp Leu Gly Gly Cys Leu Leu Val Ser
1               5                   10                  15

Ala Leu Gly Met Val Pro Pro Pro Glu Asn Val Arg Met Asn Ser Val
            20                  25                  30
```

[0110]

Asn Phe Lys Asn Ile Leu Gln Trp Glu Ser Pro Ala Phe Ala Lys Gly
35 40 45

Asn Leu Thr Phe Thr Ala Gln Tyr Leu Ser Tyr Arg Ile Phe Gln Asp
50 55 60

Lys Cys Met Asn Thr Thr Leu Thr Glu Cys Asp Phe Ser Ser Leu Ser
65 70 75 80

Lys Tyr Gly Asp His Thr Leu Arg Val Arg Ala Glu Phe Ala Asp Glu
85 90 95

His Ser Asp Trp Val Asn Ile Thr Phe Cys Pro Val Asp Asp Thr Ile
100 105 110

Ile Gly Pro Pro Gly Met Gln Val Glu Val Leu Ala Asp Ser Leu His
115 120 125

Met Arg Phe Leu Ala Pro Lys Ile Glu Asn Glu Tyr Glu Thr Trp Thr
130 135 140

Met Lys Asn Val Tyr Asn Ser Trp Thr Tyr Asn Val Gln Tyr Trp Lys
145 150 155 160

Asn Gly Thr Asp Glu Lys Phe Gln Ile Thr Pro Gln Tyr Asp Phe Glu
165 170 175

Val Leu Arg Asn Leu Glu Pro Trp Thr Thr Tyr Cys Val Gln Val Arg
180 185 190

Gly Phe Leu Pro Asp Arg Asn Lys Ala Gly Glu Trp Ser Glu Pro Val
195 200 205

Cys Glu Gln Thr Thr His Asp Glu Thr Val Pro Ser Trp Met Val Ala
210 215 220

Val Ile Leu Met Ala Ser Val Phe Met Val Cys Leu Ala Leu Leu Gly
225 230 235 240

Cys Phe Ser Leu Leu Trp Cys Val Tyr Lys Lys Thr Lys Tyr Ala Phe
245 250 255

Ser Pro Arg Asn Ser Leu Pro Gln His Leu Lys Glu Phe Leu Gly His
260 265 270

Pro His His Asn Thr Leu Leu Phe Phe Ser Phe Pro Leu Ser Asp Glu
275 280 285

[0111]

Asn Asp Val Phe Asp Lys Leu Ser Val Ile Ala Glu Asp Ser Glu Ser
290 295 300

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

Gln Gly Pro Gln Ser
325

1