



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0080397
(43) 공개일자 2023년06월07일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/47 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07K 14/4711 (2013.01)
A61K 39/0007 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7007790</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년08월06일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년03월06일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/045062</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/032166
국제공개일자 2022년02월10일</p> <p>(30) 우선권주장
63/062,919 2020년08월07일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
오타이르 프로테나 리미티드
아일랜드 디02 브이케이60 그랜드 캐널 독랜드 더 블린 2 씨 존 로저슨스 케이 블록 씨 77</p> <p>(72) 발명자
바부르, 로빈
미국 94598 캘리포니아, 월넷 크릭 노르망디 레인 250
키니, 지니
미국 33432 플로리다, 보카 라톤 유닛 14엘엠 에스. 오션 블러바드., 2800
자고, 와그너
미국 94070 캘리포니아, 산 카를로스 크레스트뷰 드라이브 1291</p> <p>(74) 대리인
파도특허법인유한회사</p> |
|---|---|

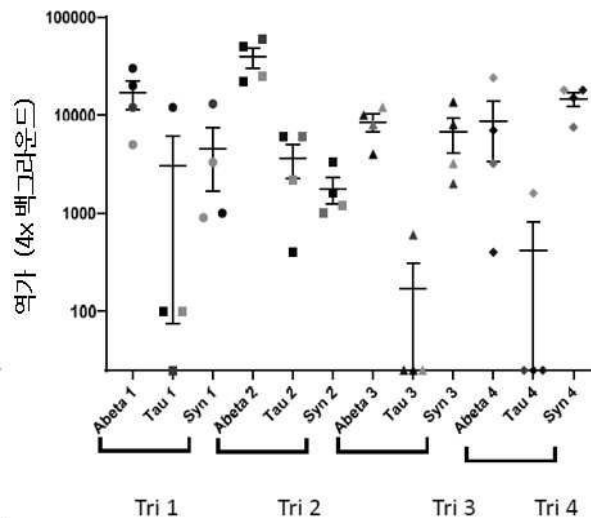
전체 청구항 수 : 총 71 항

(54) 발명의 명칭 알츠하이머 질환을 치료하기 위한 멀티에피토프 백신

(57) 요약

본 발명은 아밀로이드-β (Aβ, Abeta) 펩타이드, Tau 펩타이드 및 α-시누클레인 펩타이드를 포함하는 펩타이드 조성물과 면역요법 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 알츠하이머 질환 또는 tau 및 아밀로이드-β 및 α-시누클레인 축적을 포함한 기타 질환이 있거나 또는 발병 위험이 있는 개체에서 Aβ 및 tau 및 α-시누클레인의 침착을 소거하는 방법, 응집을 저해 또는 감소시키는 방법, 뉴런에 의한 흡수를 차단하는 방법, 아밀로이드를 소거하는 방법 및 tau 시드 및 α-시누클레인 시누클레인 병증의 전파를 저해하는 방법을 비롯하여, 알츠하이머 질환 또는 β-아밀로이드 침착과 관련한 기타 질환을 개체에서 치료하거나 또는 예방을 달성하는 방법을 제공한다. 본 방법은 이러한 환자에게 아밀로이드-β (Aβ) 펩타이드 및 tau 펩타이드 및 α-시누클레인 펩타이드를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)

A61K 2039/55555 (2013.01)

A61K 2039/55572 (2013.01)

A61K 2039/55577 (2013.01)

A61K 2039/575 (2013.01)

A61K 2039/6037 (2013.01)

A61K 2039/645 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

폴리펩타이드로서,

- (a) 서열번호 1의 잔기 1-10 또는 12-25로부터 유래한 아미노산 3-10개를 포함하는 제1 펩타이드;
- (b) 서열번호 2의 잔기 244-400으로부터 유래한 아미노산 3-13개를 포함하는 제2 펩타이드; 및
- (c) 서열번호 58의 잔기 81-140으로부터 유래한 아미노산 3-10개를 포함하는 제3 펩타이드를 포함하고, 상기 제1 펩타이드, 제2 펩타이드 및 제3 펩타이드가 임의 순서로 폴리펩타이드로 정렬된, 폴리펩타이드.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 펩타이드들 중 하나로부터 선택되는 제4 펩타이드를 추가로 포함하고:

- (a) 서열번호 1의 잔기 1-10 또는 12-25로부터 유래한 아미노산 3-10개를 포함하는 펩타이드;
- (b) 서열번호 2의 잔기 244-400으로부터 유래한 아미노산 3-13개를 포함하는 펩타이드; 및
- (c) 서열번호 58의 잔기 81-140으로부터 유래한 아미노산 3-10개를 포함하는 펩타이드,

상기 제1 펩타이드, 제2 펩타이드, 제3 펩타이드 및 제4 펩타이드가 임의 순서로 폴리펩타이드로 정렬된, 폴리펩타이드.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제2 펩타이드가 tau의 미세소관 결합 영역 (MTBR)(서열번호 2의 잔기 244-372)으로부터 유래한, 폴리펩타이드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 상기 제1 펩타이드는 하기 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하고:

- DAEFRHDSGY (서열번호 03),
- DAEFRHDSG (서열번호 04),
- DAEFRHDS (서열번호 05),
- DAEFRHD (서열번호 06),
- DAEFRH (서열번호 07),
- DAEFR (서열번호 08),
- DAEF (서열번호 09),
- DAE (서열번호 10),
- AEFRHDSGY (서열번호 11),
- AEFRHDSG (서열번호 12),
- AEFRHDS (서열번호 13),
- AEFRHD (서열번호 14),
- AEFRH (서열번호 15),

AEFR (서열번호 16),
AEF (서열번호 17),
EFRHDSGY (서열번호 18),
EFRHDSG (서열번호 19),
EFRHDS (서열번호 20),
EFRHD (서열번호 21),
EFRH (서열번호 22),
EFR (서열번호 23),
FRHDSGY (서열번호 24),
FRHDSG (서열번호 25),
FRHDS (서열번호 26),
FRHD (서열번호 27),
FRH (서열번호 28),
RHDSGY (서열번호 29),
RHDSG (서열번호 30),
RHDS (서열번호 31),
RHD (서열번호 32),
HDSGY (서열번호 33),
HDSG (서열번호 34),
HDS (서열번호 35),
DSGY (서열번호 36),
DSG (서열번호 37),
SGY (서열번호 38),
VHHQKLVFFA (서열번호 1002),
VHHQKLVFF (서열번호 1003),
VHHQKLVF (서열번호 1004),
VHHQKLV (서열번호 1005),
VHHQKL (서열번호 1006),
HHQKLVFFAE (서열번호 1007),
HHQKLVFFA (서열번호 1008),
HHQKLVFF (서열번호 1009),
HHQKLVF (서열번호 1010),
HHQKLV (서열번호 1011),
HHQKL (서열번호 1012),
HQKLVFFAED (서열번호 1013),
HQKLVFFAE (서열번호 1014),

HQKLVFFA (서열번호 1015),
HQKLVFF (서열번호 1016),
HQKLVF (서열번호 1017),
HQKLV (서열번호 1018),
HQKL (서열번호 1019),
QKLVFFAEDV (서열번호 1020),
QKLVFFAED (서열번호 1021),
QKLVFFAE (서열번호 1022),
QKLVFFA (서열번호 1023),
QKLVFF (서열번호 1024),
QKLVF (서열번호 1025),
QKLV (서열번호 1026),
QKL (서열번호 1027),
KLVFFAEDVG (서열번호 1028),
KLVFFAEDV (서열번호 1029),
KLVFFAED (서열번호 1030),
KLVFFAE (서열번호 1031),
KLVFFA (서열번호 1032),
KLVFF (서열번호 1033),
KLVF (서열번호 1034),
KLV (서열번호 1035),
LVFFAEDVG (서열번호 1036),
LVFFAEDV (서열번호 1037),
LVFFAED (서열번호 1038),
LVFFAE (서열번호 1039),
LVFFA (서열번호 1040),
LVFF (서열번호 1041),
LVF (서열번호 1042),
VFFAEDVG (서열번호 1043),
VFFAEDV (서열번호 1044),
VFFAED (서열번호 1045),
VFFAE (서열번호 1046),
VFFA (서열번호 1047),
VFF (서열번호 1048),
FFAEDVG (서열번호 1049),
FFAEDV (서열번호 1050),

FFAED (서열번호 1051),
FFAE (서열번호 1052),
FFA (서열번호 1053),
FAEDVG (서열번호 1054),
FAEDV (서열번호 1055),
FAED (서열번호 1056), 및
FAE (서열번호 1057);

(b) 상기 제2 펩타이드는 하기 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하고:

QIVYKPV (서열번호 39),
QIVYKP (서열번호 40),
QIVYKSV (서열번호 41),
EIVYKSV (서열번호 42),
QIVYKS (서열번호 997),
EIVYKSP (서열번호 43),
EIVYKS (서열번호 998),
EIVYKPV (서열번호 44),
EIVYKP (서열번호 999),
IVYKSPV (서열번호 45),
IVYK (서열번호 46),
CNIKHVPG (서열번호 1000),
CNIKHVP (서열번호 47),
NIKHVP (서열번호 48),
HVPGGG (서열번호 49),
HVPGG (서열번호 50),
HKPGGG (서열번호 51),
HKPGG (서열번호 52),
KHVPGGG (서열번호 53),
KHVPGG (서열번호 54),
HQPGGG (서열번호 55),
HQPGG (서열번호 56),
NIKHVPG (서열번호 57), 및
서열번호 146-996;

(c) 제3 펩타이드는 하기 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하고:

VDPDNEAYEM (서열번호 59),
VDPDNEAYE (서열번호 60),
VDPDNEAY (서열번호 61),

VDPDNEA (서열번호 62),
VDPDNE (서열번호 63),
VDPDN (서열번호 64),
VDPD (서열번호 65),
VDP (서열번호 66),
DPDNEAYEM (서열번호 67),
DPDNEAYE (서열번호 68),
DPDNEAY (서열번호 69),
DPDNEA (서열번호 70),
DPDNE (서열번호 71),
DPDN (서열번호 72),
DPD (서열번호 73),
PDNEAYEM (서열번호 74),
PDNEAYE (서열번호 75),
PDNEAY (서열번호 76),
PDNEA (서열번호 77),
PDNE (서열번호 78),
PDN (서열번호 79),
DNEAYEM (서열번호 80),
DNEAYE (서열번호 81),
DNEAY (서열번호 82),
DNEA (서열번호 83),
DNE (서열번호 84),
NEAYEM (서열번호 85),
NEAYE (서열번호 86),
NEAY (서열번호 87),
NEA (서열번호 88),
EAYEM (서열번호 89),
EAYE (서열번호 90),
EAY (서열번호 91),
AYEM (서열번호 92),
AYE(서열번호 93),
YEM (서열번호 94),
ATGFVKKDQL (서열번호 95),
ATGFVKKDQ (서열번호 96),
ATGFVKKD (서열번호 97),

ATGFVKK (서열번호 98),
ATGFVK (서열번호 99),
ATGFV(서열번호 100),
ATGF (서열번호 101),
ATG (서열번호 102),
TGFVKKDQL (서열번호 103),
TGFVKKDQ (서열번호 104),
TGFVKKD (서열번호 105),
TGFVKK (서열번호 106),
TGFVK (서열번호 107),
TGFV (서열번호 108),
TGF (서열번호 109),
GFVKKDQL (서열번호 110),
GFVKKDQ (서열번호 111),
GFVKKD (서열번호 112),
GFVKK (서열번호 113),
GFVK (서열번호 114),
GFV(서열번호 115),
FVKKDQL (서열번호 116),
FVKKDQ(서열번호 117),
FVKKD (서열번호 118),
FVKK (서열번호 119),
FVK (서열번호 120),
VKKDQL (서열번호 121),
VKKDQ (서열번호 122),
VKKD (서열번호 123),
VKK (서열번호 124),
KKDQL (서열번호 125),
KKDQ (서열번호 126),
KKD (서열번호 127),
KDQL (서열번호 128), 및
KDQ (서열번호 129); 및

(d) 상기 제4 펩타이드는 존재할 경우 서열번호 3-38, 1002-1057, 39-57, 142-1000 및 59-129의 아미노산 서열들 중 어느 하나인, 폴리펩타이드.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 펩타이드, 제2 펩타이드, 제3 펩타이드 및 존재할 경우 제4 펩

타이드 중 2 이상이 각각 절단가능한 링커에 의해 연결된, 폴리펩타이드.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 절단가능한 링커가 각각 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 절단가능한 링커 각각의 아미노산 서열이 독립적으로 아르기닌-아르기닌 (Arg-Arg), 아르기닌-발린-아르기닌-아르기닌 (Arg-Val-Arg-Arg; 서열번호 138), 발린-시트룰린 (Val-Cit), 발린-아르기닌 (Val-Arg), 발린-라이신 (Val-Lys), 발린-알라닌 (Val-Ala), 페닐알라닌-라이신 (Phe-Lys), 글리신-알라닌-글리신-알라닌 (Gly-Ala-Gly-Ala; 서열번호 139), 알라닌-글리신-알라닌-글리신 (Ala-Gly-Ala-Gly; 서열번호 140) 및 라이신-글리신-라이신-글리신 (Lys-Gly-Lys-Gly; 서열번호 141)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 폴리펩타이드.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩타이드의 C-말단 영역 또는 폴리펩타이드의 N-말단 영역에서 담체에 대한 링커를 추가로 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 담체에 대한 링커가 GG, GGG, AA, AAA, KK, KKK, SS, SSS, GAGA (서열번호 139), AGAG (서열번호 140) 및 KGKG (서열번호 141)로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 또는 존재할 경우 담체에 대한 링커가 C-말단 시스테인 (C)을 추가로 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 N-말단에 차단된 아민 (blocked amine)을 추가로 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 12

제2항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 펩타이드, 제2 펩타이드, 제3 펩타이드 또는 제4 펩타이드 중 어느 하나가 아미노산 5-10개를 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 펩타이드가 DAEFRHD (서열번호 6)인, 폴리펩타이드.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 펩타이드가 EFRHDSG (서열번호 19)인, 폴리펩타이드.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 펩타이드가 아미노산 서열 QIVYKPV (서열번호 39)을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 펩타이드가 아미노산 서열 NIKHVPG (서열번호 57)을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 펩타이드가 아미노산 서열 PDNEAYE (서열번호 75)을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 18

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 펩타이드가 아미노산 서열 DPDNEAY (서열번호 69)을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 19

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제4 펩타이드가 아미노산 서열 NIKHVP (서열번호 48)을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 20

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제4 펩타이드가 아미노산 서열 QIVYKPV (서열번호 39)을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 21

제1항에 있어서, 하기 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드:

DAEFRHRRPDNEAYERRQIVYKPVKKC (서열번호 130);

DAEFRHRRQIVYKPVRRPDNEAYEKKC (서열번호 131);

DAEFRHRRPDNEAYERRNIKHVPGKC(서열번호 132).

DAEFRHRRNIKHVPGRRPDNEAYEKKC (서열번호 133);

DAEFRHRRDPDNEAYERRENLKHQPGGGC (서열번호 1058);

DAEFRHRRRENLKHQPGRRDPDNEAYEGGC (서열번호 1059);

DAEFRHRRPDNEAYERRENLKHQPGGGC (서열번호 1060);

DAEFRHRRRENLKHQPGRRPDNEAYEGGC (서열번호 1061);

DAEFRHRRSKIGSKDNIKHRRDPDNEAYEGGC (서열번호 1062); 또는

DAEFRHRRDPDNEAYERRSKIGSKDNIKHGGC (서열번호 1063).

청구항 22

제2항에 있어서, 하기 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드:

DAEFRHRRQIVYKPVRRPDNEAYERRNIKHVPGGC (서열번호 134);

DAEFRHRRDPDNEAYRRNIKHVPGRRQIVYKPVGGC (서열번호 135);

EFRHDSGRRQIVYKPVRRPDNEAYERRNIKHVPGGC(서열번호 136); 또는

EFRHDSGRRDPDNEAYRRNIKHVPGRRQIVYKPVGGC (서열번호 137).

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 EFRHDSGRRQIVYKPVRRPDNEAYERRNIKHVPGGC (서열번호 136)이고, N-말단에 차단된 아민을 추가로 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 EFRHDSGRRDPDNEAYRRNIKHVPGRRQIVYKPVGGC (서열번호 137)이고, N-말단에 차단된 아민을 추가로 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 폴리펩타이드에 담체가 연결된, 면역요법 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 담체가 혈청 알부민, 면역글로불린 분자, 티로글로불린, 오발부민, 파상풍 독소이드 (TT), 디프테리아 독소이드 (DT), 디프테리아 독소의 유전자 변형된 교차-반응성 물질 (CRM), CRM197, 수막구균 성 외막 단백질 복합체 (OMPC) 및 헤모필러스 인플루엔자 단백질 D (HiD), rEPA (슈도모나스 에어루지노사 외독소 A), KLH (키홀 림펫 헤모시아닌) 및 플라젤린을 포함하는, 면역요법 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 담체가 CRM197인, 면역요법 조성물.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 담체가 디프테리아 독소이드인, 면역요법 조성물.

청구항 29

(a) 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩타이드 또는 제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 면역요법 조성물; 및 (b) 하나 이상의 보강제를 포함하는, 약학적 제형.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 보강제가 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 셀페이트, 3 De-O-아실화 모노포스포릴 지질 A (MPL), QS-21, TQL1055, QS-18, QS-17, QS-7, 완전 프로인트 보강제 (CFA), 불완전 프로인트 보강제 (IFA), 수중유 에멀전 (예, 스쿠알렌 또는 땅콩 오일), CpG, 폴리글루탐산, 폴리라이신, AddaVax™, MF59® 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 제형.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 보강제가 QS-21 또는 TQL1055인, 약학적 제형.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 보강제가 MPL인, 약학적 제형.

청구항 33

제30항에 있어서, 상기 보강제가 MPL과 QS-21의 조합물 또는 MPL과 TQL1055의 조합물인, 약학적 제형.

청구항 34

제29항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 보강제가 리포솜 제형을 포함하는, 약학적 제형.

청구항 35

제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 희석제를 포함하는, 약학적 제형.

청구항 36

제29항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 다중 항원 제시 시스템 (MAP)을 포함하는, 약학적 제형.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 MAP는 Lys-기반의 수지상 스캐폴드, 헬퍼 T-세포 에피토프, 면역 자극 친지성 모이어티, 세포 침투성 펩타이드, 라디칼 유도 중합, 항원-제시 플랫폼으로서 자가-조립 나노입자 및 금 나노입자 중 하나 이상을 포함하는, 약학적 제형.

청구항 38

하기 서열을 포함하는, 면역요법 조성물:

- (a) 서열번호 1의 처음 잔기 10개 또는 N-말단 잔기 12-25로부터 유래한 아미노산 잔기 3-10개를 포함하는 제1 펩타이드 서열;
- (b) 서열번호 2의 잔기 244-400으로부터 유래한 아미노산 3-13개를 포함하는 제2 펩타이드 서열; 및
- (c) 서열번호 58의 잔기 81-140으로부터 유래한 아미노산 3-10개를 포함하는 제3 펩타이드 서열.

청구항 39

제38항에 있어서, 하기 서열들 중 하나로부터 선택되는 제4 펩타이드 서열을 추가로 포함하는, 폴리펩타이드:

- (a) 서열번호 1의 잔기 1-10 또는 12-25로부터 유래한 아미노산 3-10개를 포함하는 펩타이드;
- (b) 서열번호 2의 잔기 244-400으로부터 유래한 아미노산 3-13개를 포함하는 펩타이드; 및
- (c) 서열번호 58의 잔기 81-140으로부터 유래한 아미노산 3-10개를 포함하는 펩타이드.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서,

- (a) 제1 펩타이드 서열이 하기 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하고:

- DAEFRHDSGY (서열번호 03),
- DAEFRHDSG (서열번호 04),
- DAEFRHDS (서열번호 05),
- DAEFRHD (서열번호 06),
- DAEFRH (서열번호 07),
- DAEFR (서열번호 08),
- DAEF (서열번호 09),
- DAE (서열번호 10),
- AEFRHDSGY (서열번호 11),
- AEFRHDSG (서열번호 12),
- AEFRHDS (서열번호 13),
- AEFRHD (서열번호 14),
- AEFRH (서열번호 15),
- AEFR (서열번호 16),
- AEF (서열번호 17),
- EFRHDSGY (서열번호 18),
- EFRHDSG (서열번호 19),
- EFRHDS (서열번호 20),
- EFRHD (서열번호 21),
- EFRH (서열번호 22),
- EFR (서열번호 23),

FRHDSGY (서열번호 24),
FRHDSG (서열번호 25),
FRHDS (서열번호 26),
FRHD (서열번호 27),
FRH (서열번호 28),
RHDSGY (서열번호 29),
RHDSG (서열번호 30),
RHDS (서열번호 31),
RHD (서열번호 32),
HDSGY (서열번호 33),
HDSG (서열번호 34),
HDS (서열번호 35),
DSGY (서열번호 36),
DSG (서열번호 37),
SGY (서열번호 38),
VHHQKLVFFA (서열번호 1002),
VHHQKLVFF (서열번호 1003),
VHHQKLVF (서열번호 1004),
VHHQKLV (서열번호 1005),
VHHQKL (서열번호 1006),
HHQKLVFFAE (서열번호 1007),
HHQKLVFFA (서열번호 1008),
HHQKLVFF (서열번호 1009),
HHQKLVF (서열번호 1010),
HHQKLV (서열번호 1011),
HHQKL (서열번호 1012),
HQKLVFFAED (서열번호 1013),
HQKLVFFAE (서열번호 1014),
HQKLVFFA (서열번호 1015),
HQKLVFF (서열번호 1016),
HQKLVF (서열번호 1017),
HQKLV (서열번호 1018),
HQKL (서열번호 1019),
QKLVFFAEDV (서열번호 1020),
QKLVFFAED (서열번호 1021),
QKLVFFAE (서열번호 1022),

QKLVFFA (서열번호 1023),
 QKLVFF (서열번호 1024),
 QKLVF (서열번호 1025),
 QKLV (서열번호 1026),
 QKL (서열번호 1027),
 KLVFFAEDVG (서열번호 1028),
 KLVFFAEDV (서열번호 1029),
 KLVFFAED (서열번호 1030),
 KLVFFAE (서열번호 1031),
 KLVFFA (서열번호 1032),
 KLVFF (서열번호 1033),
 KLVF (서열번호 1034),
 KLV (서열번호 1035),
 LVFFAEDVG (서열번호 1036),
 LVFFAEDV (서열번호 1037),
 LVFFAED (서열번호 1038),
 LVFFAE (서열번호 1039),
 LVFFA (서열번호 1040),
 LVFF (서열번호 1041),
 LVF (서열번호 1042),
 VFFAEDVG (서열번호 1043),
 VFFAEDV (서열번호 1044),
 VFFAED (서열번호 1045),
 VFFAE (서열번호 1046),
 VFFA (서열번호 1047),
 VFF (서열번호 1048),
 FFAEDVG (서열번호 1049),
 FFAEDV (서열번호 1050),
 FFAED (서열번호 1051),
 FFAE (서열번호 1052),
 FFA (서열번호 1053),
 FAEDVG (서열번호 1054),
 FAEDV (서열번호 1055),
 FAED (서열번호 1056), 및
 FAE (서열번호 1057);

(b) 제2 펩타이드 서열이 하기 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하고:

QIVYKPV (서열번호 39),
QIVYKP (서열번호 40),
QIVYKSV (서열번호 41),
EIVYKSV (서열번호 42),
QIVYKS (서열번호 997),
EIVYKSP (서열번호 43),
EIVYKS (서열번호 998),
EIVYKPV (서열번호 44),
EIVYKP (서열번호 999),
IVYKSPV (서열번호 45),
IVYK (서열번호 46),
CNIKHVPG (서열번호 1000),
CNIKHVP (서열번호 47),
NIKHVP (서열번호 48),
HVPGGG (서열번호 49),
HVPGG (서열번호 50),
HKPGGG (서열번호 51),
HKPGG (서열번호 52),
KHVPGGG (서열번호 53),
KHVPGG (서열번호 54),
HQPGGG (서열번호 55),
HQPGG (서열번호 56),
NIKHVPG (서열번호 57), 및
서열번호 146-996;

(c) 제3 펩타이드 서열이 하기 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하고:

VDPDNEAYEM (서열번호 59),
VDPDNEAYE (서열번호 60),
VDPDNEAY (서열번호 61),
VDPDNEA (서열번호 62),
VDPDNE (서열번호 63),
VDPDN (서열번호 64),
VDPD (서열번호 65),
VDP (서열번호 66),
DPDNEAYEM (서열번호 67),
DPDNEAYE (서열번호 68),
DPDNEAY (서열번호 69),

DPDNEA (서열번호 70),
DPDNE (서열번호 71),
DPDN (서열번호 72),
DPD (서열번호 73),
PDNEAYEM (서열번호 74),
PDNEAYE (서열번호 75),
PDNEAY (서열번호 76),
PDNEA (서열번호 77),
PDNE (서열번호 78),
PDN (서열번호 79),
DNEAYEM (서열번호 80),
DNEAYE (서열번호 81),
DNEAY (서열번호 82),
DNEA (서열번호 83),
DNE (서열번호 84),
NEAYEM (서열번호 85),
NEAYE (서열번호 86),
NEAY (서열번호 87),
NEA (서열번호 88),
EAYEM (서열번호 89),
EAYE (서열번호 90),
EAY (서열번호 91),
AYEM (서열번호 92),
AYE(서열번호 93),
YEM (서열번호 94),
ATGFVKKDQL (서열번호 95),
ATGFVKKDQ (서열번호 96),
ATGFVKKD (서열번호 97),
ATGFVKK (서열번호 98),
ATGFVK (서열번호 99),
ATGFV(서열번호 100),
ATGF (서열번호 101),
ATG (서열번호 102),
TGFVKKDQL (서열번호 103),
TGFVKKDQ (서열번호 104),
TGFVKKD (서열번호 105),

TGFVKK (서열번호 106),
 TGFVK (서열번호 107),
 TGFV (서열번호 108),
 TGF (서열번호 109),
 GFVKKDQL (서열번호 110),
 GFVKKDQ (서열번호 111),
 GFVKKD (서열번호 112),
 GFVKK (서열번호 113),
 GFVK (서열번호 114),
 GFV(서열번호 115),
 FVKKDQL (서열번호 116),
 FVKKDQ(서열번호 117),
 FVKKD (서열번호 118),
 FVKK (서열번호 119),
 FVK (서열번호 120),
 VKKDQL (서열번호 121),
 VKKDQ (서열번호 122),
 VKKD (서열번호 123),
 VKK (서열번호 124),
 KKDQL (서열번호 125),
 KKDQ (서열번호 126),
 KKD (서열번호 127),
 KDQL (서열번호 128), 및
 KDQ (서열번호 129); 및

(d) 제4 펩타이드 서열이, 존재할 경우, 서열번호 3-38, 1002-1057, 39-57, 142-1000 및 59-129의 아미노산 서열들 중 어느 하나이고,

제1 펩타이드 서열, 제2 펩타이드 서열, 제3 펩타이드 서열 및 존재할 경우 제4 펩타이드 서열이 각각 선택적으로 C-말단 시스테인을 포함할 수 있는, 번역요법 조성물.

청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 펩타이드 서열, 제2 펩타이드 서열, 제3 펩타이드 서열 및 제4 펩타이드 서열 중 하나 이상이 폴리펩타이드의 C-말단 영역 또는 폴리펩타이드의 N-말단 영역에 담체에 대한 링커를 추가로 포함하는, 번역요법 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 링커가 GG, GGG, AA, AAA, KK, KKK, SS, SSS, GAGA (서열번호 139), AGAG (서열번호 140) 및 KGKG (서열번호 141)로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는, 번역요법 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 담체에 대한 링커가 선택적으로 C-말단 시스테인 (C)을 포함할 수 있는, 번역요법 조성

물.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 상기 담체가 혈청 알부민, 면역글로불린 분자, 티로글로불린, 오발부민, 과상풍 독소이드 (TT), 디프테리아 독소이드 (DT), 디프테리아 독소의 유전자 변형된 교차-반응성 물질 (CRM), CRM197, 수막구균성 외막 단백질 복합체 (OMPC) 및 헤모필러스 인플루엔자 단백질 D (HiD), rEPA (슈도모나스 에어루지 노사 외독소 A), KLH (키홀 림펫 헤모시아닌) 및 플라젤린을 포함하는, 면역요법 조성물.

청구항 45

제54항에 있어서, 상기 담체가 CRM197인, 면역요법 조성물.

청구항 46

제54항에 있어서, 상기 담체가 디프테리아 독소이드인, 면역요법 조성물.

청구항 47

제38항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 희석제를 추가로 포함하는, 면역요법 조성물.

청구항 48

제38항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 다중 항원 제시 시스템 (MAP)을 추가로 포함하는, 면역요법 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 MAP가 Lys-기반의 수지상 스캐폴드, 헬퍼 T-세포 에피토프, 면역 자극 친지성 모이어티, 세포 침투성 펩타이드, 라디칼 유도 중합, 항원-제시 플랫폼으로서 자가-조립 나노입자 및 금 나노입자 중 하나 이상을 포함하는, 면역요법 조성물.

청구항 50

제38항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 면역요법 조성물 및 하나 이상의 보강제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 보강제가 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 실레이트, 3 De-O-아실화 모노포스포릴 지질 A (MPL), QS-21, TQL1055, QS-18, QS-17, QS-7, 완전 프로인트 보강제 (CFA), 불완전 프로인트 보강제 (IFA), 수중유 에멀전 (예, 스쿠알렌 또는 망콩 오일), CpG, 폴리글루탐산, 폴리라이신, AddaVax™, MF59® 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 보강제가 QS-21 또는 TQL1055인 약학적 조성물.

청구항 53

제51항에 있어서, 상기 보강제가 MPL인 약학적 조성물.

청구항 54

제51항에 있어서, 상기 보강제가 MPL과 QS-21의 조합물 또는 MPL과 TQL1055의 조합물인 약학적 조성물.

청구항 55

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩타이드 또는 제38항 내지 제55항 중 어느 한 항에 따른 면역요법 조성물을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 핵산.

청구항 56

제55항에 따른 핵산 및 하나 이상의 보강제를 포함하는, 핵산 면역요법 조성물.

청구항 57

개체에 제25항 내지 제28항 및 제38항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 면역요법 조성물 또는 제31항 내지 제37항 및 제50항 내지 제54항 중 어느 한 항에 따른 약학적 제형을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 알츠하이머 질환을 치료하거나 또는 예방을 달성하는 방법.

청구항 58

개체에 제25항 내지 제28항 및 제38항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 면역요법 조성물 또는 제31항 내지 제37항 및 제50항 내지 제54항 중 어느 한 항에 따른 약학적 제형을 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머 질환이 있거나 또는 발병 위험이 있는 개체에서 A β , tau 및 α -시누클레인 중 하나 이상의 응집을 저해하거나 또는 감소시키는 방법.

청구항 59

개체에 제56항에 따른 핵산 면역요법 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 알츠하이머 질환을 치료하거나 또는 예방을 달성하는 방법.

청구항 60

개체에 제56항에 따른 핵산 면역요법 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머 질환이 있거나 또는 발병 위험이 있는 개체에서 A β , tau 및 α -시누클레인 중 하나 이상의 응집을 저해 또는 감소시키는 방법.

청구항 61

제57항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회 또는 적어도 6회 반복 투여를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 약 21-28일 간격의 반복 투여를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 63

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩타이드, 제25항 내지 제28항 및 제38항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 면역요법 조성물, 제25항 내지 제37항 및 제50항 내지 제54항 중 어느 한 항에 따른 약학적 제형 또는 제62항에 따른 핵산 면역요법 조성물을, A β , tau, 및/또는 α -시누클레인에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 면역 반응을 구축하기 위한 유효한 용법으로 동물에 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 면역 반응을 유도하는 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 면역 반응이 A β 에 특이적으로 결합하는 항체, tau에 특이적으로 결합하는 항체 및 α -시누클레인에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는, 방법.

청구항 65

제63항 또는 제64항에 있어서, 상기 면역 반응의 유도가 A β 의 N-말단 영역, tau의 미세소관 영역 및/또는 α -시누클레인의 C-말단 영역에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는, 방법.

청구항 66

제25항 내지 제28항 및 제38항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 면역요법 조성물을 포함하는 면역화 키트.

청구항 67

제66항에 있어서, 보강제를 추가로 포함하는 키트.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 면역요법 조성물이 제1 용기에 수용되고, 보강제가 제2 용기에 수용된, 키트.

청구항 69

제56항에 따른 핵산 면역요법 조성물을 포함하는 키트.

청구항 70

제69항에 있어서, 보강제를 추가로 포함하는, 키트.

청구항 71

제71항에 있어서, 상기 핵산이 제1 용기에 수용되고, 보강제가 제2 용기에 수용된, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2021년 8월 7일자 미국 가출원 번호 63/062,919에 대해 우선권의 혜택을 주장하며, 이 출원은 그 전체가 원용에 의해 본원에 포함된다.

[0003] **서열 목록에 대한 진술**

[0004] 서열목록의 컴퓨터 판독가능한 형태가 전자 제출에 의해 본 출원과 함께 제출되며, 그 전체가 원용에 의해 본 출원에 포함된다. 서열목록은 2021년 8월 6일자에 생성된 191 kb 크기의 파일명 "20-1085-W0_Sequence-Listing_ST25.txt"에 수록된다.

[0005] **기술 분야**

[0006] 본 발명은 면역학 및 의학 기술 분야, 특히 알츠하이머 질환 및 기타 단백질 미스폴딩 질환의 치료에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 알츠하이머 질환 (AD)은 노인성 치매를 유발하는 진행성 질환이다. 대체적으로, 이 질환은 2개의 범주로 나뉜다: 노년기 (65세 이상)에 발생하는 후기 발병과 노년기 훨씬 이전, 즉 35-60세에 발생하는 조기 발병. 이러한 질환의 유형 2종은 병인이 동일하지만, 어린 나이에 발병하는 경우에는 이상 현상이 더 심각하고 널리 퍼지는 경향이 있다. 이 질환은 2종 이상의 뇌 병변 유형, 즉 신경섬유 덩어리와 노인반을 특징으로 한다. 신경섬유 덩어리는 쌍으로 서로 꼬인 2개의 필라멘트로 이루어진 타우 단백질이 미세소관과 얽혀 세포내 침착된 것이다. 노인반 (즉, 아밀로이드 플라크)은 중심에 세포의 아밀로이드 침착이 존재하는 최대 150 μm 직경의 무질서한 신경망 영역으로서, 이는 뇌 조직 단편에 대한 현미경 분석을 통해 관찰할 수 있다. 중추 신경계에 아밀로이드 플라크의 축적은 또한 다운 증후군 및 기타 인지 장애, 뇌 아밀로이드 혈관병증 (CAA), 및 눈 질환, 노화-관련 황반 변성과도 연관되어 있다.

[0008] 플라크의 주 성분은 Aβ 또는 β-아밀로이드 펩타이드로 지칭되는 펩타이드이다. Aβ 펩타이드는 아밀로이드 전구체 단백질 (APP)로 지칭되는 거대 막관통 당단백질의 내부 단편으로서, 아미노산 38-43개로 이루어진 4-kDa 단편이다. Aβ는 APP가 여러가지 세크레타제 효소에 의해 단백질 분해를 거친 결과로서, 주로 아미노산 40개 길이의 짧은 형태와 아미노산 42-43개 길이의 긴 형태 2가지로 발견된다. APP의 소수성 막관통 도메인 부분이 Aβ의 카르복시 말단에서 발견되는데, 이는 Aβ가 플라크로 응집되는 성향을, 특히 긴 형태의 경우에 그러한 성향을 설명해줄 수 있다. 뇌에 아밀로이드 플라크의 축적은 궁극적으로 뉴런 세포 사멸을 유발한다. 이러한 유형의 신경 퇴화와 이와 관련한 인지 및 신체 증상이 알츠하이머 질환의 특징이다.

[0009] 일반 집단에 비해 알츠하이머 환자에서 증가된 수준으로 발생하는 것으로 보고된 또 다른 단백질은 신경섬유 덩어리의 주 성분인 tau로서, 이것은 아밀로이드 플라크와 더불어 알츠하이머 질환의 특징적인 홀마크이다. Tau

덩어리는 80 nm의 규칙적인 주기로 나선형으로 쌓으로 감긴 10 nm 직경의 비정상적인 피브릴로 구성된다. 신경섬유 덩어리에서 tau는 분자의 특정 부위에 부착된 포스페이트 기로 비정상적으로 인산화된다 (과다 인산화). 신경섬유 덩어리의 심각한 침범은 알츠하이머 질환에서 내후각 피질의 층 II 뉴런, 해마의 CA1 및 구상회 영역 (subicular region), 편도선 및 신피질의 더 깊은 층 (층 III, V 및 표재성 VI)에서 관찰된다. Tau 병인은 인지 저하와 관련있는 것으로 알려져 있다.

[0010] α-시누클레인은 뉴런 및 기타 세포에서 발견되는 단백질로서, 총괄적으로 시누클레인 병증으로 지칭되는, 파킨슨 질환, 루이소체 치매 및 다발성 계통 위축증 등의 수종의 신경퇴행성 장애를 특징하는 병리학의 주요 구성 성분이다. α-시누클레인의 정상적인 생리학적 기능에 대한 이해는 제한적이지만, 증거들에 따르면 용해성 형태의 단백질이 다른 단백질 및 특정 세포내 막 (intracellular membrane)과 상호작용할 수 있는 것으로 보인다. 시누클레인 병증의 경우, α-시누클레인 단백질이 비정상적으로 세포내 응집되는 것으로 보이며, 그래서 질환 병인에 기여한다. α-시누클레인의 특정 응집 형태가 뉴런에서 뉴런으로 전파되어, 뉴런의 기능부전과 소실을 유발하는 병증 증폭이 발생할 수 있다는 증거들이 증가하고 있다. α-시누클레인 (SNCA) 미스폴딩 및 응집이 종종 일부 신경퇴행성 질환에서 β-아밀로이드 침착을 동반할 수 있으며, 알츠하이머 질환 및 파킨슨 질환 등의 수종의 신경퇴행성 장애에서 α-시누클레인과 tau 응집이 공존한다.

[0011] 따라서, 알츠하이머 질환을 예방 또는 치료하기 위한 새로운 요법 및 시약, 특히 환자에 존재하는 Aβ, tau 및 α-시누클레인에 대해 면역 반응을 유발할 수 있는 요법 및 시약이 요구되고 있다.

발명의 내용

[0012] 일부 구현예들에서, 본 발명은 서열번호 1의 잔기 1-10 또는 12-25로부터 유래한 아미노산 3-10개를 포함하는 제1 펩타이드, 서열번호 2의 잔기 244-400으로부터 유래한 아미노산 3-13개를 포함하는 제2 펩타이드, 및 서열번호 58의 잔기 81-140으로부터 유래한 아미노산 3-10개를 포함하는 제3 펩타이드를 포함하는, 폴리펩타이드에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 폴리펩타이드는 하기 중 하나로부터 선택되는 제4 펩타이드를 추가로 포함한다: (a) 서열번호 1의 잔기 1-10 또는 12-25로부터 유래한 아미노산 3-10개를 포함하는 펩타이드; (b) 서열번호 2의 잔기 244-400으로부터 유래한 아미노산 3-13개를 포함하는 펩타이드; 및 (c) 서열번호 58의 잔기 81-140으로부터 유래한 아미노산 3-10개를 포함하는 펩타이드. 일부 구현예들에서, 제1 펩타이드, 제2 펩타이드, 제3 펩타이드 및 제4 펩타이드는 임의 순서로 폴리펩타이드로 정렬된다. 예를 들어, 제2 펩타이드는 tau의 미세소관 결합 영역 (MTBR)(서열번호 2의 잔기 244-372)으로부터 유래할 수 있다. 아울러, 제1 펩타이드는 서열번호 3-38 또는 1002-1057 중 하나의 아미노산 서열을 함유할 수 있으며, 제2 펩타이드는 서열번호 39-57 또는 142-1000 중 하나의 아미노산 서열을 함유할 수 있으며, 제3 펩타이드는 서열번호 59-129 중 하나의 아미노산 서열을 함유할 수 있으며, 제4 펩타이드는 존재할 경우 서열번호 3-38, 1002-1057, 39-57, 142-1000 및 59-129 아미노산 서열들 중 어느 하나이다. 예를 들어, 제1 폴리펩타이드는 DAEFRHD (서열번호 6) 또는 EFRHDSG (서열번호 19)일 수 있으며, 제2 폴리펩타이드는 아미노산 5-10개, 예를 들어 QIVYKPV (서열번호 39) 또는 NIKHVPV (서열번호 57)일 수 있으며, 제3 폴리펩타이드는 PDNEAYE (서열번호 75) 또는 DPDNEAY (서열번호 69)일 수 있으며, 제4 폴리펩타이드는 존재하는 경우 NIKHVP (서열번호 48) 또는 QIVYKPV (서열번호 39)일 수 있다.

[0013] 다른 구현예들에서, 제1 펩타이드, 제2 펩타이드 및 제3 펩타이드, 그리고 존재하는 경우 제4 펩타이드 중 2 이상이 아미노산 서열일 수 있는 절단가능한 링커에 의해 연결될 수 있다. 절단가능한 펩타이드 링커는, 존재할 경우, 아미노산 1-10개 길이일 수 있다. 일부 구현예들에서, 링커는 아미노산 약 1-10개, 약 1-9개, 약 1-8개, 약 1-7개, 약 1-6개, 약 1-5개, 약 1-4개, 약 1-3개, 약 2개 또는 하나 (1)개를 포함한다. 일부 구현예들에서, 절단가능한 펩타이드 링커는 아미노산 1개, 아미노산 2개, 아미노산 3개, 아미노산 4개, 아미노산 5개, 아미노산 6개, 아미노산 7개, 아미노산 8개, 아미노산 9개 또는 아미노산 10개이다. 예를 들어, 링커는 아르기닌-아르기닌 (Arg-Arg), 아르기닌-발린-아르기닌-아르기닌 (Arg-Val-Arg-Arg (서열번호 138)), 발린-시트룰린 (Val-Cit), 발린-아르기닌 (Val-Arg), 발린-라이신 (Val-Lys), 발린-알라닌 (Val-Ala), 페닐알라닌-라이신 (Phe-Lys), 글리신-알라닌-글리신-알라닌 (Gly-Ala-Gly-Ala; 서열번호 139), Ala-Gly-Ala-Gly (서열번호 140), 또는 Lys-Gly-Lys-Gly (서열번호 141)일 수 있다. 특정 구현예에서, 폴리펩타이드는 DAEFRHRRPDNEAYERRQIVYKPVKCC (서열번호 130), DAEFRHRRQIVYKPVRRPDNEAYEKCC (서열번호 131), DAEFRHRRPDNEAYERRNIKHVPGKCC (서열번호 132), DAEFRHRRNIKHVPGRRPDNEAYEKCC (서열번호 133), DAEFRHRRQIVYKPVRRPDNEAYERRNIKHVPGGC (서열번호 134), DAEFRHRRPDNEAYRRNIKHVPGRRQIVYKPVGGC (서열번호 135), EFRHDSGRRQIVYKPVRRPDNEAYERRNIKHVPGGC (서열번호 136), EFRHDSGRRPDNEAYRRNIKHVPGRRQIVYKPVGGC (서열번호 137), DAEFRHRRPDNEAYERRNLKHQPGGGC (서열번호 1058), DAEFRHRRNLKHQPGRRPDNEAYEGGC (서열번호 1059), DAEFRHRRPDNEAYERRNLKHQPGGGC (서열번호

1060), DAEFRHDRRENKHKQGRRPDNEAYEGGC (서열번호 1061), DAEFRHDRRSKIGSKDNIKHRDPDNEAYEGGC (서열번호 1062), 또는 DAEFRHDRDPDNEAYERRSKIGSKDNIKHGGC (서열번호 1063)일 수 있다.

- [0014] 특정 구현예에서, 폴리펩타이드는 N-말단에 차단된 아민 (blocked amine)을 추가로 포함한다.
- [0015] 추가적인 구현예에서, 폴리펩타이드는 폴리펩타이드의 C-말단 부분에 또는 폴리펩타이드의 N-말단 부분에서 담체에 대한 링커를 포함할 수 있다. 링커는, 존재할 경우, 아미노산 1-10개 길이일 수 있다. 일부 구현예들에서, 링커는 아미노산 약 1-10개, 아미노산 약 1-9개, 아미노산 약 1-8개, 아미노산 약 1-7개, 아미노산 약 1-6개, 아미노산 약 1-5개, 아미노산 약 1-4개, 아미노산 약 1-3개, 아미노산 약 2개 또는 아미노산 하나 (1)를 포함한다. 일부 구현예들에서, 링커는 아미노산 1개, 아미노산 2개, 아미노산 3개, 아미노산 4개, 아미노산 5개, 아미노산 6개, 아미노산 7개, 아미노산 8개, 아미노산 9개 또는 아미노산 10개이다. 예를 들어, 링커는 아미노산 서열: GG, GGG, AA, AAA, KK, KKK, SS, SSS, GAGA (서열번호 139), AGAG (서열번호 140), 및 KGKG (서열번호 141)을 포함할 수 있다. 아울러, 담체에 대한 링커는, C-말단에 존재할 경우, C-말단 시스테인 (C)을 함유할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩타이드는 아미노산 서열 DAEFRHDRRPDNEAYERRQIVYKPVKCC (서열번호 130)을 포함할 수 있으며, 여기서 KK 및 C는 독립적으로 선택적이고, 존재할 경우, KK는 GG, AA, SS, GAGA (서열번호 139), AGAG (서열번호 140) 또는 KGKG (서열번호 141)로 치환될 수 있다. 대안적으로, 담체에 대한 링커는, N-말단에 존재할 경우, N-말단 시스테인 (C)을 함유할 수 있다. 예를 들어, 서열은 CXX-폴리펩타이드로 표시될 수 있으며, 여기서 XX 및 C는 독립적으로 선택적이고, 존재할 경우, XX는 GG, AA, KK, SS, GAGA (서열번호 139), AGAG (서열번호 140) 또는 KGKG (서열번호 141)일 수 있다.
- [0016] 다른 구현예들에서, 본 발명은 본 발명의 폴리펩타이드를 포함한 면역요법 조성물에 관한 것으로, 여기서 폴리펩타이드는 담체와 연결될 수 있다. 담체는 혈청 알부민, 면역글로불린 분자, 티로글로불린, 오발부민, 과상풍 독소이드 (TT), 디프테리아 독소이드 (DT), 디프테리아 독소의 유전자 변형된 교차-반응성 물질 (CRM), CRM197, 수막구균성 외막 단백질 복합체 (OMPC) 및 헤모필러스 인플루엔자 단백질 D (HiD), rEPA (슈도모나스 에어루지노사 외독소 A), KLH (키홀 림펫 헤모시아닌) 및 플라젤린을 포함할 수 있다.
- [0017] 또한, 아울러, 본 발명의 구현예는 본 발명의 폴리펩타이드 또는 면역요법 조성물과 하나 이상의 보강제를 포함하는 약학적 제형에 관한 것이다. 보강제는 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 설페이트, 3 De-O-아실화 모노포스포릴 지질 A (MPL), QS-21, QS-18, QS-17, QS-7, TQL1055, 완전 프로인트 보강제 (CFA), 불완전 프로인트 보강제 (IFA), 수중유 에멀전 (예, 스쿠알렌 또는 땅콩 오일), CpG, 폴리글루탐산, 폴리라이신, AddaVax™, MF59®, 및 이들의 조합일 수 있다. 아울러, 제형은 리포솜 제형, 희석제 또는 다중 항원 제시 시스템 (MAP)을 포함할 수 있다. MAP는 Lys-기반의 수지상 스캐폴드 (Lys-based dendritic scaffold), 헬퍼 T-세포 에피토프, 면역 자극 친지성 모이어티, 세포 침투성 펩타이드, 라디칼 유도 중합, 항원-제시 플랫폼으로서 자가-조립 나노입자 및 금 나노입자 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0018] 아울러, 본 발명의 구현예는 서열번호 1의 처음 10개 또는 N-말단 잔기 12-25로부터 유래한 아미노산 잔기 3-10개를 포함하는 제1 펩타이드 서열, 및 서열번호 2의 잔기 244-400으로부터 유래한 아미노산 3-13개를 포함하는 제2 펩타이드, 및 서열번호 58의 잔기 81-140으로부터 유래한 아미노산 3-10개를 포함하는 제3 펩타이드를 포함한다. 제1 펩타이드는 서열번호 3-38 또는 서열번호 1002-1057 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함할 수 있으며, 제2 펩타이드는 서열번호 39-57 또는 142-1000 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함할 수 있으며, 제3 펩타이드 서열은 서열번호 59-129 중 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있으며, 제4 펩타이드 서열은, 존재하는 경우, 서열번호 3-38, 1002-1057, 39-57, 142-1000 및 59-129의 아미노산 서열들 중 어느 하나이다. 제1 펩타이드, 제2 펩타이드, 제3 펩타이드 및 제4 펩타이드 각각은 폴리펩타이드의 C-말단 부분에서 또는 폴리펩타이드의 N-말단 부분에서 담체에 대한 링커를 함유할 수 있다. 존재하는 경우, 링커는 GG, GGG, AA, AAA, KK, KKK, SS, SSS, GAGA (서열번호 139), AGAG (서열번호 140) 및 KGKG (서열번호 141)로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함할 수 있으며, C-말단 시스테인 (C)을 함유할 수 있다. 일부 구현예들에서, 면역원에서 C-말단 잔기가 IVYKPV (서열번호 194), VYKPV (서열번호 195), YKPV (서열번호 196), KPV 또는 PV일 경우, 링커는 N-말단 글리신을 갖지 않은 아미노산 링커이다 (예를 들어, GG, GAGA (서열번호 139)). 담체는 혈청 알부민, 면역글로불린 분자, 티로글로불린, 오발부민, 과상풍 독소이드 (TT), 디프테리아 독소이드 (DT), 디프테리아 독소의 유전자 변형된 교차-반응성 물질 (CRM), CRM197, 수막구균성 외막 단백질 복합체 (OMPC) 및 헤모필러스 인플루엔자 단백질 D (HiD), rEPA (슈도모나스 에어루지노사 외독소 A), KLH (키홀 림펫 헤모시아닌) 및 플라젤린을 포함할 수 있다.
- [0019] 아울러, 면역요법 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 희석제 및/또는 다중 항원 제시 시스템 (MA

P)을 포함할 수 있다. MAP는 Lys-기반의 수지상 스캐폴드, 헬퍼 T-세포 에피토프, 면역 자극 친지성 모이어티, 세포 침투성 펩타이드, 라디칼 유도 중합, 항원-제시 플랫폼으로서 자가-조립 나노입자 및 금 나노입자 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0020] 면역요법 조성물은 면역요법 조성물과 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 셀레이트, 3 De-O-아실화 모노포스포릴 지질 A (MPL), QS-21, QS-18, QS-17, QS-7, TQL1055, 완전 프로인트 보강제 (CFA), 불완전 프로인트 보강제 (IFA), 수중유 에멀전 (예, 스쿠알렌 또는 땅콩 오일), CpG, 폴리글루탐산, 폴리라이신, AddaVax™, MF59® 및 이들의 조합 등의 하나 이상의 보강제를 포함하는 약학적 조성물에 함유될 수 있다.

[0021] 본 발명의 구현예는 또한 본 발명의 폴리펩타이드 및 면역요법 조성물을 암호화하는 핵산에 관한 것이다. 핵산은 핵산 및 하나 이상의 보강제를 함유한 핵산 면역요법 조성물에 포함될 수 있다.

[0022] 아울러, 본 발명의 구현예는 개체에서 알츠하이머 질환을 치료하거나 또는 예방을 달성하는 방법, 및 개체에서 알츠하이머 질환이 있거나 또는 발병 위험이 있는 개체에서 Aβ, tau 및 α-시누클레인 중 하나 이상의 응집을 저해하거나 또는 감소시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 본 발명의 면역요법 조성물, 핵산 면역요법 조성물 또는 약학적 제형을 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0023] 본 발명의 방법은 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회 또는 적어도 6회 반복 투여를 포함할 수 있으며, 약 21일 내지 약 28일 간격의 반복 투여를 포함할 수 있다.

[0024] 또한, 아울러, 본 발명의 방법은 동물에서 면역 반응을 유도하는 것에 관한 것이다. 이러한 방법은 동물에, Aβ, 및/또는 tau, 및/또는 α-시누클레인에 특이적으로 결합하는 항체를 비롯하여, 면역 반응을 구축하는데 유효한 용법으로, 본 발명의 폴리펩타이드, 면역요법 조성물, 약학적 제형 또는 핵산 면역요법 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 면역 반응은 Aβ의 N-말단 영역 및/또는 tau의 미세소관 영역, 및/또는 α-시누클레인의 C-말단 영역에 특이적으로 결합하는 항체를 포함할 수 있다.

[0025] 다른 구현예들에서, 본 발명은 본 발명의 면역요법 조성물을 포함하는 면역화 키트에 관한 것으로, 보강제를 함유할 수도 있으며, 여기서 면역요법 조성물은 제1 용기에, 보강제는 제2 용기에 수용될 수 있다.

[0026] 또한, 아울러, 본 발명은 본 발명의 핵산 면역요법 조성물을 포함하는 키트에 관한 것으로, 보강제를 함유할 수도 있다. 핵산은 제1 용기에, 보강제는 제2 용기에 수용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0027] **도 1A**는 Aβ 펩타이드, Tau 펩타이드 및 α-시누클레인 펩타이드 항원을 포함하는 트리-펩타이드 면역원으로 백신 접종한 기니아 피그의 혈청이 Aβ, Tau 및 α-시누클레인에 대해 역가를 생성함을 보여준다. 기니아 피그 3 마리에 면역원 25 (DAEFRHDDRRIYKPVRRPDNEAYEKKC; 서열번호 131)를 0일, 3주 및 7주에 주사하고, 각 주사 후 1주차 (즉, 1주, 4주 및 8주)에 혈청을 수집하였다.

도 1B는 Aβ 펩타이드, Tau 펩타이드 및 α-시누클레인 펩타이드 항원을 포함하는 트리-펩타이드 면역원으로 백신 접종한 기니아 피그의 혈청이 Aβ, Tau 및 α-시누클레인에 대해 역가를 생성함을 보여준다. 기니아 피그 3 마리에 면역원 27 (DAEFRHDDRNLIKHPGRRPDNEAYEKKC; 서열번호 133)을 0일, 3주 및 7주에 주사하고, 각 주사 후 1주차 (즉, 1주, 4주 및 8주)에 혈청을 수집하였다.

도 1C는 Aβ 펩타이드, Tau 펩타이드 및 α-시누클레인 펩타이드 항원을 포함하는 트리-펩타이드 면역원으로 백신 접종한 기니아 피그의 혈청이 Aβ, Tau 및 α-시누클레인에 대해 역가를 생성함을 보여준다. 기니아 피그 3 마리에 면역원 26 (DAEFRHDDRRPDNEAYERRNIKHPGKKC; 서열번호 132)을 0일, 3주 및 7주에 주사하고, 각 주사 후 1주차 (즉, 1주, 4주 및 8주)에 혈청을 수집하였다.

도 1D는 Aβ 펩타이드, Tau 펩타이드 및 α-시누클레인 펩타이드 항원을 포함하는 트리-펩타이드 면역원으로 백신 접종한 기니아 피그의 혈청이 Aβ, Tau 및 α-시누클레인에 대해 역가를 생성함을 보여준다. 기니아 피그 3 마리에 면역원 24 (DAEFRHDDRRPDNEAYERRQIVKPVKKC; 서열번호 130)을 0일, 3주 및 7주에 주사하고, 각 주사 후 1주차 (즉, 1주, 4주 및 8주)에 혈청을 수집하였다.

도 2A는 Aβ 펩타이드, Tau 펩타이드 및 α-시누클레인 펩타이드 항원을 포함하는 트리-펩타이드 면역원으로 백신 접종한 기니아 피그의 혈청이 Aβ, Tau 및 α-시누클레인에 대해 역가를 생성함을 보여준다. 기니아 피그 3 마리에 면역원 25 (DAEFRHDDRRIYKPVRRPDNEAYEKKC; 서열번호 131)를 0일, 3주, 7주 및 11주에 주사하고, 각 주

사 후 1주차 (즉, 1주, 4주, 8주 및 12주)에 혈청을 수집하였다.

도 2B는 A β 펩타이드, Tau 펩타이드 및 α -시누클레인 펩타이드 항원을 포함하는 트리-펩타이드 면역원으로 백신 접종한 기니아 피그의 혈청이 A β , Tau 및 α -시누클레인에 대해 역가를 생성함을 보여준다. 기니아 피그 3마리에 면역원 24 (DAEFRHRRPDNEAYERRQIVYKPVKKC; 서열번호 130)를 0일, 3주, 7주 및 11주에 주사하고, 각 주사 후 1주차 (즉, 1주, 4주, 8주 및 12주)에 혈청을 수집하였다.

도 2C는 A β 펩타이드, Tau 펩타이드 및 α -시누클레인 펩타이드 항원을 포함하는 트리-펩타이드 면역원으로 백신 접종한 기니아 피그의 혈청이 A β , Tau 및 α -시누클레인에 대해 역가를 생성함을 보여준다. 기니아 피그 3마리에 면역원 27 (DAEFRHRRNIKHVPRRPDNEAYEKKC; 서열번호 133)을 0일, 3주, 7주 및 11주에 주사하고, 각 주사 후 1주차 (즉, 1주, 4주, 8주 및 12주)에 혈청을 수집하였다.

도 2D는 A β 펩타이드, Tau 펩타이드 및 α -시누클레인 펩타이드 항원을 포함하는 트리-펩타이드 면역원으로 백신 접종한 기니아 피그의 혈청이 A β , Tau 및 α -시누클레인에 대해 역가를 생성함을 보여준다. 기니아 피그 3마리에 면역원 26 (DAEFRHRRPDNEAYERRNIKHVPGKKC; 서열번호 132)를 0일, 3주, 7주 및 11주에 주사하고, 각 주사 후 1주차 (즉, 1주, 4주, 8주 및 12주)에 혈청을 수집하였다.

도 3은 A β 펩타이드, Tau 펩타이드 및 α -시누클레인 펩타이드 항원을 각각 포함하는 트리-펩타이드 면역원 4종 중 하나로 백신 접종한 마우스의 혈청이 A β , Tau 및 α -시누클레인에 대해 역가를 생성함을 보여준다. 스위스 웹스터 마우스 4마리에 각 면역원을 0일 및 10일에 주사하고, 16일에 혈청을 수집하였다. Tri 2는 DAEFRHRRDPDNEAYERRENKHKQPGGGC (서열번호 1058)이고, Tri 1은 DAEFRHRRRENKHKQPRRPDNEAYEGGC (서열번호 1059)이고, Tri 4는 DAEFRHRRPDNEAYERRENKHKQPGGGC (서열번호 1060)이고, Tri 3는 DAEFRHRRRENKHKQPRRPDNEAYEGGC (서열번호 1061)이다 (표 4 참조).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 본 발명은 아밀로이드- β (A β) 펩타이드, Tau 펩타이드 및 α -시누클레인 펩타이드를 포함하는 펩타이드 조성물 및 면역요법 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 침착을 제거하고 형성을 방지하는 방법, A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인의 응집을 저해하거나 또는 감소시키는 방법, A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인의 뉴런으로의 결합 또는 흡수를 차단하는 방법, 세포들 간의 tau 종의 전달을 저해하는 방법 및 알츠하이머 질환 또는 tau 및/또는 아밀로이드- β 축적을 가진 기타 질환이 있거나 또는 발병 위험이 있는 개체에서 뇌 영역에서 병태의 증폭을 저해하는 방법을 비롯하여, 개체에서 알츠하이머 질환 또는 β -아밀로이드 침착과 관련한 기타 질환을 치료하거나 또는 예방을 달성하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 이러한 환자에 아밀로이드- β (A β) 펩타이드, Tau 펩타이드 및 α -시누클레인 펩타이드를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0029] 여러가지 용어들이 아래에서 정의된다. 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태 ("a", "an" 및 "the")는 문맥상 명확하게 달리 지칭하지 않은 한 복수의 참조를 포함한다. 예를 들어, 용어 "화합물" 또는 "하나 이상의 화합물"은 혼합물을 비롯한 복수의 화합물을 망라할 수 있다.
- [0030] 문맥상 달리 명확하지 않은 한, 용어 "약"은 언급된 수치에 대한 표준적인 측정 오차 범위 (예, SEM) 내 수치와 같은, 약간의 편차를 망라한다. 예를 들어, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 매개변수, 양, 시간적 기간과 같은 측정가능한 수치를 언급할 경우, 명시된 값으로부터 +/-10% 이하, +/-5% 이하 또는 +/-1% 이하를 망라할 수 있다. 수치 값의 범위 언급은 그 범위를 규정하거나 또는 그 범위에 포함된 모든 정수, 그리고 그 범위 내 정수에 의해 정의되는 모든 하위 범위를 망라한다. 본원에 사용된 바와 같이, 통계적인 유의성은 $p \leq 0.05$ 를 의미한다.
- [0031] 하나 이상의 언급된 요소들을 "포함하는" 또는 "함유하는" 조성물 및 방법은 구체적으로 언급되지 않은 다른 요소들을 망라할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩타이드 서열을 "포함하는" 또는 "함유하는" 조성물은 그 서열을 단독으로 가질 수 있거나 또는 다른 서열 또는 성분과 조합하여 가질 수 있다.
- [0032] 개체가 하나 이상의 공지된 위험-인자 (예를 들어, 나이, 유전학적, 생화학적, 가족 병력 및 상황적 노출)를 가지고 있어 위험 인자가 없는 개체와 비교해 질환 발병 위험이 통계학적으로 유의하게 더 높은 수준으로 위험 인자를 가진 상황에 놓이게 된다면, 그 개체는 질환 발병 위험이 증가된 것이다.
- [0033] 용어 "환자"는 무경험 개체에 대한 치료를 비롯해, 예방학적 또는 치료학적 치료를 받는 인간 및 기타 포유류 개체를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "개체" 또는 "환자"는 인간, 소, 개, 기니아피그, 토끼 등과 같은 기타 포유류를 비롯하여 치료가 요망되는 임의의 하나의 대상을 지칭한다. 또한, 어떠한 임의의 임상적인

질환 징후가 없는 임상 연구 시험에 참여하는 임의 개체 또는 역학 연구에 참여하는 개체 또는 대조군으로 사용되는 개체 역시 개체로서 포함되는 것으로 의도된다.

- [0034] 용어 "질환"은 생리학적 기능을 손상시키는 임의의 비정상적인 병태를 지칭한다. 이 용어는 광의적으로 병인의 특성과 관계없이 생리학적 기능이 손상된 모든 장애, 병, 이상, 병증, 질병, 병태 또는 증후군을 망라하기 위해 사용된다.
- [0035] 용어 "증상"은 개체가 지각하는 보행 이상과 같이 질환에 대한 주관적인 증거를 지칭한다. "징후"는 의사에 의해 관찰되는 질환에 대한 객관적인 증거를 지칭한다.
- [0036] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료한다" 및 "치료"는 질환과 관련한 한가지 이상의 증상 또는 작용의 완화 또는 개선, 질환의 한가지 이상의 증상 또는 작용의 방지, 저해, 발병 지연, 질환의 한가지 이상의 증상 또는 작용의 중증도 또는 빈도 감퇴, 및/또는 본원에 기술된 바와 같이 요망되는 결과의 증가 또는 경향을 지칭한다.
- [0037] 용어 "방지", "방지한다" 또는 "방지하는"은, 본원에 사용된 바와 같이, 개체가 펩타이드 또는 면역요법 조성물과 접촉하지 않은 경우와 비교해, 질환 개시 후 임상 증상의 개시를 지연하거나 및/또는 질환 증상을 완화함으로써, 이미 존재하는 A β 및/또는 tau 병증을 동반한 또는 비-동반한 (1차 및 2차 예방), 질환 개시 전 개체에, 본 발명의 펩타이드(들) 또는 면역요법 조성물을 접촉시키는 (예, 투여하는) 것을 지칭하며, 질환 개시에 대한 완전한 억제력을 의미하는 것은 아니다. 일부 경우에, 방지는 본 발명의 펩타이드 또는 면역요법 조성물의 투여 후 제한된 시간 동안 이루어질 수 있다. 다른 경우, 방지는 본 발명의 펩타이드 또는 면역요법 조성물의 투여를 포함하는 치료 용법의 기간 동안 이루어질 수 있다.
- [0038] 용어 "감소", "감소한다" 또는 "감소하는"은, 본원에 사용된 바와 같이, 개체에 존재하거나 또는 개체의 조직에 존재하는 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인의 양적 감소, 또는 개체에 존재하거나 또는 개체의 조직에 존재하는 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인의 양적 증가에 대한 억제를 의미하며, 이는 개체 또는 개체의 조직에 존재하거나, 축적되거나, 응집되거나 또는 침착되는 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인의 양적 감소 또는 양적 증가의 억제 (예, 증가율의 감소)를 망라한다. 특정 구현예에서, 개체에 존재하거나, 축적되거나, 응집되거나 또는 침착되는 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인의 양적 감소 또는 양적 증가의 억제 (예, 증가율의 감소)는, 개체의 중추 신경계 (CNS)에 존재하거나, 축적되거나, 응집되거나 또는 침착되는 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인의 양에 대해 나타낸다. 특정 구현예에서, 개체에 존재하거나, 축적되거나, 응집되거나 또는 침착되는 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인의 양적 감소 또는 양적 증가의 억제 (예, 증가율의 감소)는, 개체의 말초에 존재하거나, 축적되거나, 응집되거나 또는 침착되는 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인의 양을 나타낸다. 특정 구현예에서, 개체에 존재하거나, 축적되거나, 응집되거나 또는 침착되는 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인의 양적 감소 또는 양적 증가의 억제 (예, 증가율의 감소)는, 개체의 뇌에 존재하거나, 축적되거나, 응집되거나 또는 침착되는 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인의 양에 대해 나타낸다. 일부 구현예들에서, 감소되는 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인은 A β 의 병리학적 형태(들)(예를 들어, β -아밀로이드 펩타이드 (A β)의 세포외 플라크 침착, 신경돌기 아밀로이드 플라크), 및/또는 tau (예를 들어, tau의 신경섬유 덩어리, 이형성 신경돌기), 및/또는 α -시누클레인 (예를 들어, 피브릴 α -시누클레인 봉입체, 올리고머형 또는 피브릴 α -시누클레인 집합체, 및 α -시누클레인 올리고머의 프로토피브릴 중간산물)이다. 또 다른 구현예에서, 신경퇴행성 질환 및/또는 시누클레인 병증에 대한 병리학적 지표가 감소한다.
- [0039] 용어 "에피토프" 또는 "항원 결정기"는 B 및/또는 T 세포가 반응하는 항원 상의 부위, 또는 항체가 결합하는 항원 상의 부위를 지칭한다. 에피토프는 인접 아미노산으로부터 또는 단백질의 3차 접힘에 의해 병치되는 비-인접 아미노산으로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매에 노출시 유지되는 반면, 3차 접힘에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매 처리시 해체된다. 에피토프는 전형적으로 아미노산 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12 또는 적어도 13개를 독특한 공간적인 입체구조로 포함한다. 에피토프의 공간적인 입체구조를 확인하는 방법으로는, 예를 들어, X선 결정학 및 2차원 핵 자기 공명 등이 있다. 예를 들어, Epitope Mapping Protocols, in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, Glenn E. Morris, Ed. (1996)를 참조한다.
- [0040] "면역원성 물질" 또는 "면역원" 또는 "항원"은 선택적으로 보강제와 조합하여 동물에 투여하였을 때 자체 또는 이의 변형된/가공된 버전에 대해 면역학적 반응을 일으킬 수 있다. 용어 "면역원성 물질" 또는 "면역원" 또는 "항원"은 적량 ("면역원성 측면에서 유효한 양")으로, 즉 세포성 및/또는 체액성 면역 반응을 유발, 도출, 증대 또는 부스팅할 수 있으며 반응 발생에 의해 인지될 수 있는 (T 세포, 항원) 적량으로 투여하였을 때 "항원성"이거나 또는 "면역원성"인 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질을 포함하는 화합물 또는 조성물을 지칭

한다. 면역원은 아미노산 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개 또는 적어도 13개를 선형적인 또는 공간적인 입체구조로 포함하는, 펩타이드, 또는 2 이상의 동일한 또는 서로 다른 펩타이드들의 조합일 수 있다.

[0041] 면역원은 단독으로 또는 조합하여 제공되거나, 또는 (동시에 또는 수회 간격으로 투여될 수 있는) 다른 물질과 연결 또는 접합되는 경우에, 효과적일 수 있다. 면역원성 물질 또는 면역원은 본원에 기술된 바와 같이 담체가 연결된 항원성 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0042] 항원성 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 암호화하는 DNA 또는 RNA와 같은 핵산은, DNA 또는 RNA 투여 후 암호화된 펩타이드 또는 폴리펩타이드가 생체내에서 발현되므로, "DNA [또는 RNA] 면역원"으로 지칭된다. 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 백신 벡터로부터 재조합에 의해 발현될 수 있으며, 이는 프로모터에 작동가능하게 연결된 펩타이드 또는 폴리펩타이드 암호화 서열을 포함하는 네이티브 DNA 또는 RNA, 예를 들어, 본원에 기술된 발현 벡터 또는 카세트일 수 있다.

[0043] 용어 "보강제"는, 항원과 병용 투여시, 항원에 대한 면역 반응을 높이지만, 단독으로 투여하는 경우에는 항원에 대해 면역 반응을 유발하지 않는, 화합물을 지칭한다. 보강제는 림프구 동원, B 및/또는 T 세포의 자극 및 대식세포의 자극 등의 여러 기전에 의해 면역 반응을 높일 수 있다. 보강제는 천연 화합물, 천연 화합물의 변형된 버전 또는 유도체, 또는 합성 화합물일 수 있다.

[0044] 용어 "펩타이드" 및 "폴리펩타이드"는 본원에서 상호 호환적으로 사용되며, 연속적인 아미노산 2 이상으로 된 쇄를 지칭한다. 만일 구분한다면, 문맥에서 의미가 명확해진다. 예를 들어, 본원에 기술된 펩타이드 2 이상이 연결되어 이량체 또는 다량체 펩타이드를 형성하는 경우에는, "폴리" 펩타이드 또는 "하나보다 많은 수의" 펩타이드를 나타내기 위해 폴리펩타이드라는 용어를 사용할 수 있다.

[0045] 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 담체, 희석제, 부형제, 보강제 또는 보조제가 약학적 제형의 다른 성분과 혼용가능하고, 이의 수여체에게 실질적으로 유해하지 않은 것을 의미한다.

[0046] 용어 "면역요법" 또는 "면역 반응"은 수여체에서 Aβ 및/또는 tau 펩타이드에 대해 유익한 체액성 (항체 매개) 및/또는 세포성 (항원-특이적인 T 세포 또는 이의 분비 산물에 의해 매개) 반응을 일으키는 것을 의미한다. 이러한 반응은 면역원 (예, Aβ 펩타이드 및/또는 tau 펩타이드 및/또는 α-시누클레인 펩타이드)의 투여에 의해 유발되는 능동 반응일 수 있다. 세포성 면역 반응은 클래스 I 또는 클래스 II MHC 분자와 조합하여 폴리펩타이드 에피토프를 제시함으로써 유발되며, 항원-특이적인 CD4⁺ T 헬퍼 세포 및/또는 CD8⁺ 세포독성 T 세포를 활성화한다. 반응은 또한 단핵구, 대식세포, NK 세포, 호염구, 수지상 세포, 성상 세포, 미세아교세포 세포, 호산구 또는 기타 선천 면역의 구성성분의 활성화를 수반할 수 있다. 세포-매개 면역 반응의 존재는 증식 분석 (CD4⁺ T 세포) 또는 CTL (세포독성 T 림프구) 분석에 의해 결정할 수 있다. 면역원에 대한 보호성 또는 치료학적 효과에 대한 체액성 및 세포성 반응의 상대적인 기여는 면역화된 동계 동물에서 항체 및 T-세포를 각각 단리한 다음 제 2 개체에서 보호성 또는 치료학적 효과를 측정함으로써, 구분할 수 있다.

[0047] **아밀로이드 β (Aβ)**

[0048] Aβ (본원에서 β 아밀로이드 펩타이드 또는 Abeta로도 지칭됨) 펩타이드는 APP의 아미노산 38-43개로 이루어진 약 4-kDa의 내부 단편 (Aβ39, Aβ40, Aβ41, Aβ42 및 Aβ43)이다. 예를 들어 Aβ40은 APP의 잔기 672-711로 구성되고, Aβ42는 APP의 잔기 673-713으로 구성된다. Aβ는 APP가 여러가지 세크레타제 효소에 의해 생체내 또는 인 시추에서 단백질 분해를 거친 결과로서, 아미노산 40개 길이의 짧은 형태와 아미노산 42-43개 길이 범위의 긴 형태 2가지로 발견된다. 에피토프 또는 항원 결정기는, 본원에 기술된 바와 같이, Aβ 펩타이드의 N-말단 부분에 위치하고, Aβ의 아미노산 1-10 및 12-25 이내의 잔기를 포함하며, 예를 들어, Aβ42의 잔기 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7 또는 3-7로부터 유래한다. 에피토프 또는 항원 결정기에 대한 추가적인 예로는 Aβ의 잔기 2-4, 2-5, 2-6, 2-7 또는 2-8, Aβ의 잔기 3-5, 3-6, 3-7, 3-8 또는 3-9, Aβ 42의 잔기 4-7, 4-8, 4-9 또는 4-10을 포함한다. Aβ의 잔기 12-24, 12-23, 12-22, 13-25, 13-24, 13-23, 13-22, 14-25, 14-24, 14-23, 14-22, 15-25, 15-24, 15-23 또는 15-22를 포함한다. 예를 들어, Aβ42의 잔기 12-17, 12-18, 12-19, 12-20, 12-21, 13-17, 13-18, 13-19, 13-20, 13-21, 13-22, 14-17, 14-18, 14-19, 14-20, 14-21, 14-22, 14-23, 15-17, 15-18, 15-19, 15-20, 15-21, 15-22, 15-23 또는 15-24로부터 유래한다. 에피토프 또는 항원 결정기에 대한 추가적인 예는 Aβ42의 잔기 16-18, 16-19, 16-20, 16-21, 16-22, 16-23, 16-24, 16-25, 17-19, 17-20, 17-21, 17-22, 17-23, 17-24 또는 17-25를 포함한다. 에피토프 또는 항원 결정기에 대한 다른 예는 Aβ42의 잔기 18-20, 18-21, 18-22, 18-23, 18-24, 18-25, 19-21, 19-22, 19-23, 19-24, 19-25, 20-22, 20-23, 20-24, 20-25, 21-23,

21-24 또는 21-25를 포함한다.

[0049] Aβ (Abeta)는 알츠하이머 질환의 특징적인 플라크를 구성하는 주요 성분이다. Aβ는 β 세크레타제 및 γ 세크레타제로 지칭되는 효소 2종에 의한 거대 단백질 APP의 가공 처리에 의해 만들어진다. 알츠하이머 질환과 관련한 공지된 APP 돌연변이는 β 세크레타제 및 γ 세크레타제 부위 근처 또는 Aβ 내에서 발생한다. APP의 소수성 막관통 도메인의 일부가 Aβ의 카르복시 말단에서 발견되는데, 이는 특히 긴 형태에서 플라크로 응집되는 응집력을 설명할 수 있다. 뇌에 아밀로이드 플라크 축적은 뉴런 세포의 사멸로 이어진다. 이러한 유형의 뉴런 악화와 관련한 신체 증상이 알츠하이머 질환의 특징이다.

[0050] **Tau**

[0051] Tau는 보통 신경 축삭 등에 존재하는 분자량 약 50,000의 단백질로서, 미세소관 안정성에 기여한다. tau 단백질 (또는 τ 단백질)은 유전자 MAPT (미세소관-부속 단백질 tau)로부터 대안적인 스플라이싱에 의해 만들어지는 고-용해성 단백질 이소형 6종으로 구성된 군이다. 이는 주로 축삭에서 미세소관의 안정성을 유지하는 역할을 하며, 중추 신경계 (CNS) 뉴런들에 풍부하게 존재한다. 이는 다른 부위에서는 드물고, CNS 정상 세포 및 희소돌기신경교에서 매우 낮은 수준으로 발현된다. 알츠하이머 질환 및 파킨슨 질환과 같은 신경계 병태 및 치매는 신경섬유 덩어리로 지칭되는 과인산화된 불용성 응집체를 형성하는가 tau 단백질과 관련 있다. 병원성 tau 종들은 직접적인 세포 결합 및/또는 세포내 축적 및/또는 미스폴딩 개시 (시딩)를 통해 유해한 효과를 유발하며, 세포에서 세포로의 전달을 통해 하나의 세포에서 다른 것으로 전파될 수 있다. 또한, 독성은 신경섬유 덩어리 (NFT)에 의해 발생할 수 있으며, 이는 세포 사멸 및 인지력 감퇴를 유발한다. 그외 타우병증으로는, 예를 들어, 진행성 핵상안근 마비, 피질기저 증후군, 일부 전두측두엽 치매 및 만성 외상성 뇌병증 등이 있다.

[0052] **α-시누클레인**

[0053] α-시누클레인은 신경, 특히 프리시냅스 종말 (presynaptic terminal)에서 풍부한 고도로 보존된 단백질이다. 응집된 α-시누클레인 단백질은 신경퇴행성 시누클레인 병증의 홀마커로서 뇌 병변을 야기한다. 아울러, 미스폴딩 및 응집은 일수 신경퇴행성 질환에서 β-아밀로이드 침착을 동반할 수 있으며, α-시누클레인 및 tau 응집이 알츠하이머 질환 및 파킨슨 질환 등의 수종의 신경퇴행성 장애에서 공존한다.

[0054] **면역원으로서 Aβ/Tau/α-시누클레인 펩타이드**

[0055] 능동 면역화를 위해 사용되는 물질은 환자에서 면역 반응을 유발할 수 있으며, 면역요법으로 작용할 수 있다. 능동 면역화를 위해 사용되는 물질은, 예를 들어, 실험 동물에서 단일클론 항체 구축용으로 사용되는 동일 타입의 면역원일 수 있으며, Aβ 및/또는 tau 펩타이드 및/또는 α-시누클레인 펩타이드의 영역으로부터 유래한 인접 아미노산을 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개 또는 그보다 많이 포함할 수 있다. 본원에 기술된 펩타이드에 대한 각각의 구현예에서, 펩타이드는 언급된 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나 또는 이로 본질적으로 구성된다.

[0056] 본 발명의 일부 구현예들에서, Aβ/tau/α-시누클레인 면역원은 Aβ (서열번호 1)의 N-말단 서열의 잔기 1-10 또는 12-25로부터 유래한 아미노산 3-10개를 포함하는 Aβ 펩타이드 및 이와 연결된 tau의 긴 형태 (서열번호 2)의 잔기 244-400으로부터 유래한 아미노산 3-13개를 포함하는 tau 펩타이드, 및 서열번호 58의 잔기 81-140로부터 유래한 아미노산 3-10개를 포함하는 α-시누클레인 펩타이드를 포함할 수 있다. 예를 들어, tau 펩타이드는 tau의 미세소관 결합 영역 (서열번호 2의 잔기 344-372)으로부터 유래한 아미노산 3-13개를 포함할 수 있다.

[0057] 본 발명의 일부 구현예들에서, Aβ 펩타이드는 DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA (서열번호 1)의 잔기 1-10 또는 12-25로부터 유래한 아미노산 3-10개를 포함할 수 있다. 예를 들어, Aβ 펩타이드 하기 서열로부터 선택된다:

[0058] DAEFRHDSGY (서열번호 3),

[0059] DAEFRHDSG (서열번호 4),

[0060] DAEFRHDS (서열번호 5),

[0061] DAEFRHD (서열번호 6),

[0062] DAEFRH (서열번호 7),

- [0063] DAEFR (서열번호 8),
- [0064] DAEF (서열번호 9),
- [0065] DAE (서열번호 10),
- [0066] AEFRHDSGY (서열번호 11),
- [0067] AEFRHDSG (서열번호 12),
- [0068] AEFRHDS (서열번호 13),
- [0069] AEFRHD (서열번호 14),
- [0070] AEFRH (서열번호 15),
- [0071] AEFR (서열번호 16),
- [0072] AEF (서열번호 17),
- [0073] EFRHDSGY (서열번호 18),
- [0074] EFRHDSG (서열번호 19),
- [0075] EFRHDS (서열번호 20),
- [0076] EFRHD (서열번호 21),
- [0077] EFRH (서열번호 22),
- [0078] EFR (서열번호 23),
- [0079] FRHDSGY (서열번호 24),
- [0080] FRHDSG (서열번호 25),
- [0081] FRHDS (서열번호 26),
- [0082] FRHD (서열번호 27),
- [0083] FRH (서열번호 28),
- [0084] RHDSGY (서열번호 29),
- [0085] RHDSG (서열번호 30),
- [0086] RHDS (서열번호 31),
- [0087] RHD (서열번호 32),
- [0088] HDSGY (서열번호 33),
- [0089] HDSG (서열번호 34),
- [0090] HDS (서열번호 35),
- [0091] DSGY (서열번호 36),
- [0092] DSG (서열번호 37),
- [0093] SGY (서열번호 38),
- [0094] VHHQKLVFFA (서열번호 1002),
- [0095] VHHQKLVFF (서열번호 1003),
- [0096] VHHQKLVF (서열번호 1004),
- [0097] VHHQKLV (서열번호 1005),
- [0098] VHHQKL (서열번호 1006),

- [0099] HHQKLVFFAE (서열번호 1007),
- [0100] HHQKLVFFA (서열번호 1008),
- [0101] HHQKLVFF (서열번호 1009),
- [0102] HHQKLVF (서열번호 1010),
- [0103] HHQKLV (서열번호 1011),
- [0104] HHQKL (서열번호 1012),
- [0105] HQKLVFFAED (서열번호 1013),
- [0106] HQKLVFFAE (서열번호 1014),
- [0107] HQKLVFFA (서열번호 1015),
- [0108] HQKLVFF (서열번호 1016),
- [0109] HQKLVF (서열번호 1017),
- [0110] HQKLV (서열번호 1018),
- [0111] HQKL (서열번호 1019),
- [0112] QKLVFFAEDV (서열번호 1020),
- [0113] QKLVFFAED (서열번호 1021),
- [0114] QKLVFFAE (서열번호 1022),
- [0115] QKLVFFA (서열번호 1023),
- [0116] QKLVFF (서열번호 1024),
- [0117] QKLVF (서열번호 1025),
- [0118] QKLV (서열번호 1026),
- [0119] QKL (서열번호 1027),
- [0120] KLVFFAEDVG (서열번호 1028),
- [0121] KLVFFAEDV (서열번호 1029),
- [0122] KLVFFAED (서열번호 1030),
- [0123] KLVFFAE (서열번호 1031),
- [0124] KLVFFA (서열번호 1032),
- [0125] KLVFF (서열번호 1033),
- [0126] KLVF (서열번호 1034),
- [0127] KLV (서열번호 1035),
- [0128] LVFFAEDVG (서열번호 1036),
- [0129] LVFFAEDV (서열번호 1037),
- [0130] LVFFAED (서열번호 1038),
- [0131] LVFFAE (서열번호 1039),
- [0132] LVFFA (서열번호 1040),
- [0133] LVFF (서열번호 1041),
- [0134] LVF (서열번호 1042),

- [0135] VFFAEDVG (서열번호 1043),
- [0136] VFFAEDV (서열번호 1044),
- [0137] VFFAED (서열번호 1045),
- [0138] VFFAE (서열번호 1046),
- [0139] VFFA (서열번호 1047),
- [0140] VFF (서열번호 1048),
- [0141] FFAEDVG (서열번호 1049),
- [0142] FFAEDV (서열번호 1050),
- [0143] FFAED (서열번호 1051),
- [0144] FFAE (서열번호 1052),
- [0145] FFA (서열번호 1053),
- [0146] FAEDVG (서열번호 1054),
- [0147] FAEDV (서열번호 1055),
- [0148] FAED (서열번호 1056), 및
- [0149] FAE (서열번호 1057).
- [0150] 특정 구현예에서, A β 펩타이드는 DAEFRHD (서열번호 6), DAEFR (서열번호 8) 또는 EFRHD (서열번호 21)이다.
- [0151] tau 펩타이드는 서열번호 2의 잔기 244-400으로부터 유래한 아미노산 3-13개를 포함하는 펩타이드에 해당할 수 있다. 일부 구현예들에서, 단편은 비-인산화된다. 일부 구현예들에서, 단편은 인산화된다. 일부 구현예들에서, tau 펩타이드는 컨센서스 모티프 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 996)로 표시되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예들에서, tau 펩타이드는 컨센서스 모티프 KXXSXXNX(K/H)H (서열번호 995)로 표시되는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 X는 임의의 아미노산이다. 일부 구현예들에서, tau 펩타이드는 서열번호 146-1000으로부터 선택된다. 일부 구현예들에서, tau 펩타이드는 하기 서열들로부터 선택된다:
- [0152] QIVYKPV (서열번호 39),
- [0153] QIVYKP (서열번호 40),
- [0154] QIVYKSV (서열번호 41),
- [0155] EIVYKSV (서열번호 42),
- [0156] QIVYKS (서열번호 997),
- [0157] EIVYKSP (서열번호 43),
- [0158] EIVYKS (서열번호 998),
- [0159] EIVYKPV (서열번호 44),
- [0160] EIVYKP (서열번호 999),
- [0161] IVYKSPV (서열번호 45),
- [0162] IVYK (서열번호 46),
- [0163] CNIKHVP (서열번호 1000),
- [0164] CNIKHVP (서열번호 47),
- [0165] NIKHVP (서열번호 48),
- [0166] HVPGGG (서열번호 49),

- [0167] HVPGG (서열번호 50),
- [0168] HKPGGG (서열번호 51),
- [0169] HKPGG (서열번호 52),
- [0170] KHVPGGG (서열번호 53),
- [0171] KHVPGG (서열번호 54),
- [0172] HQPGGG (서열번호 55),
- [0173] HQPGG (서열번호 56),
- [0174] NIKHVPG (서열번호 57), 및
- [0175] 서열번호 146-996.
- [0176] α -시누클레인 펩타이드는 서열번호 58의 잔기 81-140으로부터 유래한 아미노산 3-10개를 포함하는 펩타이드에 해당한다. 일부 구현예들에서, α -시누클레인은 비-인산화된다. 일부 구현예들에서, α -시누클레인은 인산화된다. 일부 조성물의 경우, α -시누클레인 펩타이드는 하기 서열로부터 선택된다:
- [0177] VDPDNEAYEM (서열번호 59),
- [0178] VDPDNEAYE (서열번호 60),
- [0179] VDPDNEAY (서열번호 61),
- [0180] VDPDNEA (서열번호 62),
- [0181] VDPDNE (서열번호 63),
- [0182] VDPDN (서열번호 64),
- [0183] VDPD (서열번호 65),
- [0184] VDP (서열번호 66),
- [0185] DPDNEAYEM (서열번호 67),
- [0186] DPDNEAYE (서열번호 68),
- [0187] DPDNEAY (서열번호 69),
- [0188] DPDNEA (서열번호 70),
- [0189] DPDNE (서열번호 71),
- [0190] DPDN (서열번호 72),
- [0191] DPD (서열번호 73),
- [0192] PDNEAYEM (서열번호 74),
- [0193] PDNEAYE (서열번호 75),
- [0194] PDNEAY (서열번호 76),
- [0195] PDNEA (서열번호 77),
- [0196] PDNE (서열번호 78),
- [0197] PDN (서열번호 79),
- [0198] DNEAYEM (서열번호 80),
- [0199] DNEAYE (서열번호 81),
- [0200] DNEAY (서열번호 82),

- [0201] DNEA (서열번호 83),
- [0202] DNE (서열번호 84),
- [0203] NEAYEM (서열번호 85),
- [0204] NEAYE (서열번호 86),
- [0205] NEAY (서열번호 87),
- [0206] NEA (서열번호 88),
- [0207] EAYEM (서열번호 89),
- [0208] EAYE (서열번호 90),
- [0209] EAY (서열번호 91),
- [0210] AYEM (서열번호 92),
- [0211] AYE(서열번호 93),
- [0212] YEM (서열번호 94),
- [0213] ATGFVKKDQL (서열번호 95),
- [0214] ATGFVKKDQ (서열번호 96),
- [0215] ATGFVKKD (서열번호 97),
- [0216] ATGFVKK (서열번호 98),
- [0217] ATGFVK (서열번호 99),
- [0218] ATGFV(서열번호 100),
- [0219] ATGF (서열번호 101),
- [0220] ATG (서열번호 102),
- [0221] TGFVKKDQL (서열번호 103),
- [0222] TGFVKKDQ (서열번호 104),
- [0223] TGFVKKD (서열번호 105),
- [0224] TGFVKK (서열번호 106),
- [0225] TGFVK (서열번호 107),
- [0226] TGFV (서열번호 108),
- [0227] TGF (서열번호 109),
- [0228] GFVKKDQL (서열번호 110),
- [0229] GFVKKDQ (서열번호 111),
- [0230] GFVKKD (서열번호 112),
- [0231] GFVKK (서열번호 113),
- [0232] GFVK (서열번호 114),
- [0233] GFV(서열번호 115),
- [0234] FVKKDQL (서열번호 116),
- [0235] FVKKDQ(서열번호 117),
- [0236] FVKKD (서열번호 118),

- [0237] FVKK (서열번호 119),
- [0238] FVK (서열번호 120),
- [0239] VKKDQL (서열번호 121),
- [0240] VKKDQ (서열번호 122),
- [0241] VKKD (서열번호 123),
- [0242] VKK (서열번호 124),
- [0243] KKDQL (서열번호 125),
- [0244] KKDQ (서열번호 126),
- [0245] KKD (서열번호 127),
- [0246] KDQL (서열번호 128), 및
- [0247] KDQ (서열번호 129).
- [0248] 이들 구현예 각각에서, 펩타이드는 언급된 서열들을 포함하거나, 이로 구성되거나 또는 이로 본질적으로 구성될 수 있다.
- [0249] 일부 구현예들에서, A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인 펩타이드가 연결되어, A β /tau/ α -시누클레인 복합 폴리펩타이드 (multiple A β /tau/ α -synuclein polypeptide)를 형성한다. A β , tau 및 α -시누클레인 펩타이드는 인트라-펩타이드 링커 (intra-peptide linker)에 의해 연결될 수 있다. 예를 들어, 제1 펩타이드의 C-말단과 제2 펩타이드의 N-말단 사이에 위치한다. A β 펩타이드 및/또는 tau 펩타이드 및/또는 α -시누클레인 펩타이드는 인트라-펩타이드 링커를 이용해 또는 링크 없이, 임의 순서로 A β /tau/ α -시누클레인 복합 폴리펩타이드 형태로 배치될 수 있다. 예를 들어, A β 펩타이드는 복합 폴리펩타이드의 N-말단 부분에 위치하고, α -시누클레인 펩타이드는 복합 폴리펩타이드의 C-말단 부분에 위치할 수 있다. 또한, tau 펩타이드는 복합 폴리펩타이드의 N-말단에 위치하고, A β 펩타이드는 tau 펩타이드의 복합 폴리펩타이드의 C-말단 부분에 위치할 수 있다. 제1 펩타이드 또는 제2 펩타이드 또는 제3 펩타이드 또는 제4 펩타이드에 대한 언급이, 본원에서, 면역원의 폴리펩타이드에서 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인 펩타이드의 순서를 나타내는 것으로 의도하는 것은 아니다.
- [0250] 아울러, A β 펩타이드, tau 펩타이드, α -시누클레인, 또는 A β /tau/ α -시누클레인 복합 폴리펩타이드의 C-말단 영역은 펩타이드 또는 폴리펩타이드에 담체를 접합하기 위한 링커를 함유할 수 있다. 펩타이드 또는 복합 폴리펩타이드를 담체와 연결하는 링커는, 예를 들어, 펩타이드 또는 듀얼 폴리펩타이드와 담체 사이에 GG, GGG, KK, KKK, AA, AAA, SS, SSS, GAGA (서열번호 139), AGAG (서열번호 140), KGKG (서열번호 141) 등을 포함할 수 있으며, 짧은 펩타이드 링커 (예를 들어, G-G-C-, K-K-C-, A-A-C- 또는 S-S-C-)를 제공하기 위해 C-말단 또는 N-말단 시스테인을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예들에서, 면역원에서 C-말단 잔기가 IVYKPV (서열번호 194), VYKPV (서열번호 195), YKPV (서열번호 196), KPV 또는 PV일 경우, 링커는 N-말단 글리신 (예를 들어, GG, GAGA (서열번호 139) 및 KGKG (서열번호 141)을 갖지 않는 아미노산 링커이다. 일부 구현예들에서, 링커는 AA, AAA, KK, KKK, SS, SSS, AGAG (서열번호 140), GG, GGG, GAGA (서열번호 139) 및 KGKG (서열번호 141) 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예들에서, A β 펩타이드, tau 펩타이드, α -시누클레인 펩타이드 및 A β /tau/ α -시누클레인 복합 폴리펩타이드 중 임의의 것은 스페이서 없이 C-말단 시스테인을 함유할 수 있다. 일부 구현예들에서, A β 펩타이드, tau 펩타이드, α -시누클레인 펩타이드 및 A β /tau/ α -시누클레인 복합 폴리펩타이드 중 임의의 것은 스페이서 없이 N-말단 시스테인을 함유할 수 있다.
- [0251] A β , tau, 및/또는 α -시누클레인 폴리펩타이드가 연결되어 A β /tau/ α -시누클레인 복합 폴리펩타이드를 형성하는 경우, 링커는 절단가능한 링커일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "절단가능한 링커"는, 이러한 절단가능한 링커가 없는 동일한 펩타이드와 비교해, A β 펩타이드, tau 펩타이드, 및/또는 α -시누클레인 펩타이드가 절단에 의해 (예를 들어, 엔도펩티다제, 프로테아제, 낮은 pH 또는 항원-제시 세포 내부 또는 주위에서 발생할 수 있는 임의의 기타 수단에 의해) 각각 분리되는 것을 촉진하거나 또는 감작되게 하여, 항원-제시 세포에 의해 처리되는, 항원 펩타이드 사이의 임의 링커를 지칭한다. 일부 조성물의 경우, 절단가능한 링커는 프로테아제-민감성 다이펩타이드 또는 올리고펩타이드 절단가능한 링커이다. 특정 구현예에서, 절단가능한 링커는 트립신 계열의 프로테아제에 의한 절단에 민감하다. 일부 조성물의 경우, 절단가능한 링커는 아미노산 서열 아르기닌-아르기닌 (Arg-Arg), 아르기닌-발린-아르기닌-아르기닌 (Arg-Val-Arg-Arg; 서열번호 138), 발린-시트룰린

(Val-Cit), 발린-아르기닌 (Val-Arg), 발린-라이신 (Val-Lys), 발린-알라닌 (Val-Ala), 페닐알라닌-라이신 (Phe-Lys), 글리신-알라닌-글리신-알라닌 (Gly-Ala-Gly-Ala; GAGA (서열번호 139)), Ala-Gly-Ala-Gly; AGAG (서열번호 140), 및 Lys-Gly-Lys-Gly; KGKG (서열번호 141)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 조성물의 경우, 절단가능한 링커는 아르기닌-아르기닌 (Arg-Arg)이다.

[0252] 본 발명의 일부 구현예들에서, $A\beta$ /tau/ α -시누클레인 복합 폴리펩타이드는 서열번호 130-137 및 서열번호 1058-1063으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나 또는 이로 본질적으로 구성된다.

[0253] 일부 구현예들에서, $A\beta$ /tau/ α -시누클레인 복합 폴리펩타이드는 다음과 같다:

[0254] 식 I: [P1]-[CL1]-[P2]-[CL2]-[P3]-[L1]-[Cys];

[0255] 식 II: [P1]-[CL1]-[P2]-[CL2]-[P3]-[CL3]-[P4]-[L1]-[Cys];

[0256] 상기 식에서, P1, P2, P3 및 P4 각각은 독립적으로 $A\beta$ 펩타이드, Tau 펩타이드 및 α -시누클레인 펩타이드로부터 선택될 수 있으며, 각각 $A\beta$ 펩타이드, Tau 펩타이드 및 α -시누클레인 펩타이드가 선택된다. 구현예들에서, P1은 $A\beta$ 펩타이드이고, 예를 들어 제1 펩타이드 [P1]가 $A\beta$ 펩타이드이면 제2 펩타이드 [P2]는 Tau 펩타이드이고 제3 펩타이드 [P3]는 α -시누클레인 펩타이드이거나, 또는 [P1]이 $A\beta$ 펩타이드이면 [P2]는 tau $A\beta$ 펩타이드이고 제4 펩타이드 [P4]는 Tau 펩타이드이거나, 또는 [P1]이 $A\beta$ 펩타이드이면 [P2]는 α -시누클레인 펩타이드이고 [P3]는 Tau 펩타이드이거나, 또는 [P1]이 $A\beta$ 펩타이드이면 [P2]는 α -시누클레인 펩타이드이고 [P3]는 Tau 펩타이드이고 [P4]는 Tau 펩타이드이며, 각각의 [CL1], [CL2] 및 [CL3]는 절단가능한 링커이고, [L1]은 링커이며, [CL1], [CL2], [CL3], [L1] 및 [Cys]은 선택 사항이다.

[0257] $A\beta$ 펩타이드에 대한 예는 서열번호 3-38 또는 1002-1057 중 어느 하나를 포함한다.

[0258] tau 펩타이드에 대한 예는 서열번호 39-57 또는 142-1000 중 어느 하나를 포함한다.

[0259] α -시누클레인 펩타이드에 대한 예는 서열번호 59-129 중 어느 하나를 포함한다.

[0260] [CL1], [CL2] 및 [CL3]는 선택 사항으로서, 존재할 경우에는, 절단가능한 링커일 수 있다. 절단가능한 링커는, 존재할 경우, 아미노산 1-10개 길이일 수 있다. 일부 구현예들에서, 링커는 아미노산 약 1-10개, 아미노산 약 1-9개, 아미노산 약 1-8개, 아미노산 약 1-7개, 아미노산 약 1-6개, 아미노산 약 1-5개, 아미노산 약 1-4개, 아미노산 약 1-3개, 아미노산 약 2개 또는 아미노산 하나 (1)를 포함한다. 일부 구현예들에서, 절단가능한 링커는 아미노산 1개, 아미노산 2개, 아미노산 3개, 아미노산 4개, 아미노산 5개, 아미노산 6개, 아미노산 7개, 아미노산 8개, 아미노산 9개 또는 아미노산 10개이다. 일부 구현예들에서, 링커는 아르기닌-아르기닌 (Arg-Arg), 아르기닌-발린-아르기닌-아르기닌 (Arg-Val-Arg-Arg; 서열번호 138), 발린-시트룰린 (Val-Cit), 발린-아르기닌 (Val-Arg), 발린-라이신 (Val-Lys), 발린-알라닌 (Val-Ala), 페닐알라닌-라이신 (Phe-Lys), 글리신-알라닌-글리신-알라닌 (Gly-Ala-Gly-Ala; 서열번호 139), 알라닌-글리신-알라닌-글리신 (Ala-Gly-Ala-Gly; 서열번호 140), 및 라이신-글리신-라이신-글리신 (Lys-Gly-Lys-Gly; 서열번호 141)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 가진 절단가능한 링커일 수 있다.

[0261] [L1]은 선택 사항으로서, 존재할 경우, 폴리펩타이드를 담체와 연결하는 링커이다. 링커는, 존재할 경우, 아미노산 1-10개 길이일 수 있다. 일부 구현예들에서, 링커는 아미노산 약 1-10개, 아미노산 약 1-9개, 아미노산 약 1-8개, 아미노산 약 1-7개, 아미노산 약 1-6개, 아미노산 약 1-5개, 아미노산 약 1-4개, 아미노산 약 1-3개, 아미노산 약 2개 또는 아미노산 하나 (1)를 포함한다. 일부 구현예들에서, 링커는 아미노산 1개, 아미노산 2개, 아미노산 3개, 아미노산 4개, 아미노산 5개, 아미노산 6개, 아미노산 7개, 아미노산 8개, 아미노산 9개 또는 아미노산 10개이다. 일부 구현예들에서, 링커의 아미노산 조성은 천연 멀티도메인 단백질에서 발견되는 링커의 조성을 모방할 수 있으며, 특정 아미노산은 전체 단백질에서의 풍부도와 비교해 천연 링커에서 과다 존재하거나, 과소 존재하거나 또는 동등하게 존재한다. 예를 들어, 트레오닌 (Thr), 세린 (Ser), 프롤린 (Pro), 글리신 (Gly), 아스파르트산 (Asp), 라이신 (Lys), 글루타민 (Gln), 아스파라긴 (Asn), 아르기닌 (Arg), 페닐알라닌 (Phe), 글루탐산 (Glu) 및 알라닌 (Ala)이 천연 링커에서 과다 존재한다. 대조적으로, 이소루신 (Ile), 티로신 (Tyr), 트립토판 (Trp), and 시스테인 (Cys)은 과소 존재한다. 일반적으로, 과다 존재하는 아미노산은 천연적으로 암호화된 아미노산의 약 50%를 구성하는 극성 비-하전된 또는 하전된 잔기이고, Pro, Thr 및 Gln이 천연 링커들에서 가장 바람직한 아미노산이다. 일부 구현예들에서, 링커의 아미노산 조성은 재조합 단백질에서 통상적으로 발견되는 링커의 조성을 모방할 수 있으며, 이는 일반적으로 유연한 또는 고정된 (rigid) 링커로서 분류될 수 있다. 예를 들어, 재조합 단백질에서 발견되는 유연한 링커는 일반적으로 소형 비-극성 (예, Gly) 또는 극성 (예, Ser 또는 Thr) 아미노산으로 구성되며, 이의 작은 크기가 유연성을 제공하며, 연결성 기능성 도메인의 유

동성을 허용한다. 예를 들어, Ser 또는 Thr의 포함은 수 분자와 수소 결합을 형성함으로써 수용액에서 링커의 안정성을 유지할 수 있으며, 따라서 링커와 면역원 간의 상호작용을 낮출 수 있다. 일부 구현예들에서, 링커는 Gly 및 Ser 잔기 가닥 ("GS" 링커)을 포함한다. 널리 사용되는 유연한 링커에 대한 예는 (Gly-Gly-Ser)_n, (Gly-Gly-Gly-Ser)_n (서열번호 1064) 또는 (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)_n (서열번호 1065)이며, 여기서 n=1-3이다. 카피수 "n"을 조정하여, 예를 들어 면역원성 반응의 극대화를 위해 기능성 면역원 도메인들이 충분히 떨어지게 배치되도록 링커를 최적화할 수 있다. 재조합 융합 단백질에 대해 본원에서 이용할 수 있는 다수의 다른 유연한 링커들이 고안되어 있다. 일부 구현예들에서, 링커에는 Gly 및 Ser과 같은 소형 또는 극성 아미노산이 풍부할 수 있지만, 유연성을 유지하기 위해 Thr 및 Ala와 같은 아미노산뿐 아니라 용해성을 개선하기 위해 Lys 및 Glu와 같은 극성 아미노산을 링커에 포함한다. 예를 들어, Chen, X. *et al.*, "Fusion Protein Linkers: Property, Design and Functionality" *Adv Drug Deliv Rev.*, 15; 65(10): 1357-1369 (203)를 참조한다. 특정 구현예에서, 존재할 경우, 링커는 GG, GGG, KK, KKK, AA, AAA, SS, SSS, G-A-G-A (서열번호 139), A-G-A-G (서열번호 140) 및 K-G-K-G (서열번호 142)로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열일 수 있다.

[0262] [Cys]은 선택 사항으로, 폴리펩타이드와 담체의 접합을 보조할 수 있다. 존재할 경우, Cys은 폴리펩타이드의 C-말단 영역이나 또는 폴리펩타이드의 N-말단 영역에 위치할 수 있다.

[0263] 본 발명의 Aβ/tau/α-시누클레인 복합 폴리펩타이드에 대한 예들은 하기를 포함한다:

[0264] 표 1 - 식 I: [P1]-[CL1]-[P2]-[CL2]-[P3]-[L1]-[Cys]

표 1

면역원 Lab ID (서열번호)	[P1] (서열번호)	[CL1]	[P2] (서열번호)	[CL2]	[P3] (서열번호)	[L1]	Cys
24(130)	DAEFRHD (06)	RR	PDNEAYE (75)	RR	QIVYKPV (39)	KK	C
25(131)	DAEFRHD (06)	RR	QIVYKPV (39)	RR	PDNEAYE (75)	KK	C
26(132)	DAEFRHD (06)	RR	PDNEAYE (75)	RR	NIKHVPG (57)	KK	C
27(133)	DAEFRHD (06)	RR	NIKHVPG (57)	RR	PDNEAYE (75)	KK	C
Tri 2(1058)	DAEFRHD (06)	RR	DPDNEAYE (68)	RR	ENLKHQPG (777)	GG	C
Tri 1(1059)	DAEFRHD (06)	RR	ENLKHQPG (777)	RR	DPDNEAYE (68)	GG	C
Tri 4(1060)	DAEFRHD (06)	RR	PDNEAYE (75)	RR	ENLKHQPG (777)	GG	C
Tri 3(1061)	DAEFRHD (06)	RR	ENLKHQPG (777)	RR	PDNEAYE (75)	GG	C
Tri 5(1062)	DAEFRHD (06)	RR	SKIGSKDNIKH (986)	RR	DPDNEAYE (68)	GG	C
Tri 6(1063)	DAEFRHD (06)	RR	DPDNEAYE (68)	RR	SKIGSKDNIKH (986)	GG	C

[0266] 표 2 - 식 II: [P1]-[CL1]-[P2]-[CL2]-[P3]-[CL3]-[P4]-[L1]-[Cys]

표 2

면역원 Lab ID (서열번호)	[P1] (서열번호)	[CL1]	[P2] (서열번호)	[CL2]	[P3] (서열번호)	[CL3]	[P4] (서열번호)	[L1]	Cys
14 (134)	DAEFRHD (06)	RR	QIVYKPV (39)	RR	PDNEAYE (75)	RR	NIKHVP (48)	GG	C

15(135)	DAEFRHHD (06)	RR	DPDNEAY (69)	RR	NIKHVPG (57)	RR	QIVYKPV (39)	GG	C
16(136)	EFRHDSG (19)	RR	QIVYKPV (39)	RR	PDNEAYE (75)	RR	NIKHVP (48)	GG	C
17(137)	EFRHDSG (19)	RR	DPDNEAY (69)	RR	NIKHVPG (57)	RR	QIVYKPV (39)	GG	C

[0268] 폴리펩타이드 면역원

[0269] Aβ 펩타이드, tau 펩타이드, α-시누클레인, 및 Aβ/tau/α-시누클레인 복합 폴리펩타이드는 본 발명에 따른 면역원이다. 일부 구현예들에서, 펩타이드 및 Aβ/tau/α-시누클레인 복합 폴리펩타이드는 적절한 담체와 연결되어 면역 반응의 유발을 보조할 수 있다. 이에, 본 발명의 하나 이상의 펩타이드 및 Aβ/tau/α-시누클레인 복합 폴리펩타이드에 담체가 연결될 수 있다. 예를 들어, 각각의 Aβ 펩타이드, tau 펩타이드, α-시누클레인 펩타이드, 및 Aβ/tau/α-시누클레인 폴리펩타이드는 스페이서 아미노산 (예를 들어, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Ala-Ala, Ala-Ala-Ala, Lys-Lys, Lys-Lys-Lys, Ser-Ser, Ser-Ser-Ser, Gly-Ala-Gly-Ala (서열번호 139), Ala-Gly-Ala-Gly (서열번호 140), and Lys-Gly-Lys-Gly (서열번호 141))을 부가하여 또는 스페이서 없이 담체와 연결될 수 있다. 특정 구현예에서, Aβ/tau/α-시누클레인 복합 폴리펩타이드는, 펩타이드(들)와 담체 사이에, 또는 Aβ/tau/α-시누클레인 복합 폴리펩타이드와 담체 사이에 링커를 제공하기 위해, C-말단 시스테인을 이용해 적절한 담체와 연결될 수 있다. 특정 구현예에서, Aβ/tau/α-시누클레인 복합 폴리펩타이드는 펩타이드(들)와 담체 사이에 링커를 제공하기 위해 N-말단 시스테인을 이용해 적절한 담체와 연결될 수 있다. 일부 구현예들에서, 면역원에서 C-말단 잔기가 IVYKPV (서열번호 194), VYKPV (서열번호 195), YKPV (서열번호 196), KPV 또는 PV인 경우, 링커는 N-말단 글리신이 없는 아미노산 링커 (예를 들어, GG, GAGA (서열번호 139))이다.

[0270] 적합한 담체로는 혈청 알부민, 키홀 림펩 헴오시아닌, 면역글로불린 분자, 티로글로불린, 오발부민, 과산화물 독소이드, 또는 기타 병원성 박테리아 유래 독소이드, 예를 들어, 디프테리아 (예를 들어, CRM197), *E. coli*, 콜레라 또는 *H. pylori*, 또는 약독화된 독신 유도체 등이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. T 세포 에피토프 역시 적합한 담체 분자이다. 일부 접합체는 본 발명의 펩타이드 면역원을 면역자극성 폴리머 분자 (예를 들어, 트리팔미토일-S-글리세린 시스테인 (Pam3Cys), 만난 (만노스 폴리머), 또는 글루칸 (β 1-2 폴리머)), 사이토카인 (예를 들어, IL-1, IL-1 α 및 β 펩타이드, IL-2, γ-INF, IL-10, GM-CSF), 및 케모카인 (예를 들어, MIP1-α 및 β, 및 RANTES)과 연결하여, 만들어질 수 있다. 추가적인 담체로는 바이러스-유사 입자를 포함한다. 일부 조성물의 경우, 면역원성 펩타이드는 또한 화학적 가교에 의해 담체와 연결될 수 있다. 면역원을 담체와 연결하는 기법은 N-숙신이미딜 3-(2-피리딜티오)프로피오네이트 (SPDP), 및 숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카르복실레이트 (SMCC)(펩타이드에 설프하이드릴기가 없을 경우, 시스테인 잔기를 부가함으로써 제공될 수 있음)를 이용한 다이설파이드 연결 형성을 포함한다. 이러한 시약은 시약 자체와 한종의 단백질의 펩타이드 시스테인 간의 다이설파이드 연결, 라이신 상의 엡실론-아미노를 통한 아미드 연결, 또는 다른 아미노산의 기타 유리 아미노기를 통한 아미드 연결을 형성한다. 일부 구현예들에서, 화학적 가교는 N-하이드록시숙신이미드 (NHS) 에스테르와 브로모아세틸 반응성기를 통한 아민-설프하이드릴 접합을 위한 짧은 (6.2Å) 교차-링커인, SBAP (숙신이미딜 3-(브로모아세트아미도)프로피오네이트)의 이용을 포함할 수 있다. 이러한 다양한 다이설파이드/아미드-형성 물질들은 Jansen *et al.*, "Immunotoxins: Hybrid Molecules Combining High Specificity and Potent Cytotoxicity" *Immunological Reviews* 62:185-216 (February 1982)에 기술되어 있다. 기타 2 관능성 커플링제는 다이설파이드 연결보다는 티오에테르를 형성한다. 이들 티오-에테르 형성 물질 다수가 상업적으로 이용가능하며, 6-말레이미도카프로익산, 2-브로모아세트산 및 2-요오도아세트산, 4-(N-말레이미도-메틸)사이클로헥산-1-카르복시산의 반응성 에스테르를 포함한다. 카르복시기는 숙신이미드 또는 1-하이드록실-2-니트로-4-설프산, 소듐 염과 조합하여 활성화될 수 있다. 바이러스-유사 입자 (VLP)는 또한 슈도비리온 또는 바이러스-유래 입자로 지칭되는 것으로서, 정의된 구형의 대칭적인 VLP로 생체내 자가-조립할 수 있는 바이러스 캡시드 및/또는 외막 단백질 다수 카피로 구성된 서브유닛 구조를 나타낸다 (Powilleit, *et al.*, (2007) *PLoS ONE* 2(5):e415). 대안적으로, 펩타이드 면역원은 pan DR 에피토프 ("PADRE")와 같이 MHC 클래스 II 분자의 큰 부분에 결합할 수 있는 하나 이상의 인공적인 T 세포 에피토프와 연결될 수 있다. Pan DR-결합성 펩타이드 (PADRE)는 US 5,736,142, WO 95/07707 및 Alexander, *et al.*, *Immunity*, 1:751-761 (1994)에 기술되어 있다.

[0271] 활성 면역원은 면역원 (펩타이드 또는 폴리펩타이드)의 복수 카피가 단일한 공유 분자로서 담체 상에 존재하는 다중체 형태로 제시될 수 있다. 일부 구현예들에서, 담체는 Aβ/tau/α-시누클레인 복합 폴리펩타이드의 다양한

형태를 포함한다. 예를 들어, 면역원의 A β /tau/ α -시누클레인 복합 폴리펩타이드는 A β 항원, tau 항원 및 α -시누클레인 항원을 여러 순서로 가진 폴리펩타이드를 포함할 수 있거나, 또는 인트라-펩타이드 링커 및/또는 담체에 대한 링커와 함께 또는 링커 없이 제시될 수 있다.

[0272] 일부 조성물에서, 면역원성 펩타이드는 담체와의 융합 단백질로서 발현될 수 있다. 일부 조성물의 경우, 면역원성 펩타이드는 아미노 말단, 카르복시 말단 또는 내부에서 담체와 연결될 수 있다. 일부 조성물의 경우, 담체는 CRM197이다. 일부 조성물의 경우, 담체는 디프테리아 독소이드이다.

[0273] **핵산**

[0274] 본 발명은 본원에 기술된 바와 같이 임의의 아밀로이드- β (A β) 펩타이드, tau 펩타이드 및/또는 α -시누클레인 펩타이드를 암호화하는 핵산을 추가로 제공한다. 본원에 기술된 바와 같은 핵산 면역요법 조성물은 본원에 기술된 바와 같이 아밀로이드- β (A β) 펩타이드를 암호화하는 제1 핵산 서열, Tau 펩타이드를 암호화하는 제2 핵산 서열, 및/또는 α -시누클레인 펩타이드를 암호화하는 제3 핵산 서열을 포함하거나, 이들로 구성되거나 또는 이들로 본질적으로 구성된다. 예를 들어, A β 펩타이드는 아미노산 잔기 3-10개 길이로서 서열번호 1의 처음 잔기 10개 또는 N-말단 잔기 12-25로부터 유래한 서열이고, tau 펩타이드는 아미노산 3-13개 길이로서 서열번호 2의 잔기 244-400으로부터 유래한 서열이고, α -시누클레인 펩타이드는 아미노산 3-10개 길이로서 서열번호 58의 잔기 81-140으로부터 유래한 서열이다. 즉, 서열번호 3-38 또는 1002-1057 중 임의의 것을 암호화하는 핵산은 본 발명의 약학적 조성물의 면역원 및 구성성분을 제공하기 위해 서열번호 59-129 중 임의의 것을 암호화하는 핵산 및/또는 서열번호 39-57 또는 142-1000 중 임의의 것을 암호화하는 핵산과 조합될 수 있다. 마찬가지로, A β , tau 및 α -시누클레인 서열들 중 어느 하나를 암호화하는 핵산은 RR- N-말단 또는 -RR C-말단 다이펩타이드 또는 폴리펩타이드에 대한 코돈을 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, A β , tau 및 α -시누클레인 펩타이드 서열은 동일한 핵산 서열에 의해 또는 각각의 핵산 서열들에 의해 암호화될 수 있다. 일부 구현예들에서, 핵산 서열은 본원에 기술된 바와 같이 담체에 대한 링커 및/또는 C-말단 시스테인을 또한 암호화할 수 있다. 아울러, 하나의 핵산 서열이 펩타이드 2종을 암호화하는 경우, 이들 서열은 또한 본원에 기술된 바와 같이 인트라-펩타이드 링커를 암호화할 수 있다. 본원에 기술된 핵산 조성물 (약학적 조성물)은 알츠하이머 질환을 치료하거나 또는 알츠하이머 질환에 대한 예방 및/또는 방지를 달성하는 방법에 이용할 수 있다. 다른 구현예에서, 본원에 기술된 핵산 면역요법 조성물은 개체 및/또는 개체의 조직에서 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인의 병원성 형태를 줄이기 위한 조성물을 제공한다. 일부 구현예들에서, 면역요법 조성물에 의해 감소되는 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인은 A β 의 병원성 형태(들)(예, β -아밀로이드 펩타이드 (A β)의 세포외 플라크 침착; 신경돌기 아밀로이드 플라크), tau의 병원성 형태(들) (예, tau의 화염상 신경섬유 덩어리; tau의 신경섬유 덩어리), 및/또는 α -시누클레인의 병원성 형태(들) (예, 올리고머 또는 피브릴 α -시누클레인 복합물 및 α -시누클레인 올리고머의 프로토펙피브릴 중간산물)이다. 또 다른 구현예에서, 신경퇴행성 질환 및/또는 시누클레인 병증의 병리학적 지표가 핵산 면역요법 조성물에 의해 감소된다. 다른 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 핵산 면역요법 조성물은 뇌 A β , 뇌 tau 및 뇌 α -시누클레인을 줄이기 위한 조성물을 제공한다.

[0275] 면역원을 암호화하며 백신으로 사용되는 DNA와 같은 핵산은, 암호화된 폴리펩타이드가 DNA 투여 후 생체내에서 발현되므로 "DNA 면역원" 또는 "DNA 백신"으로 지칭할 수 있다. DNA 백신은, 대상 단백질을 암호화하는 DNA를 벡터 (플라스미드 또는 바이러스)에 통합하고; 그 벡터를 개체에 투여하고; 개체의 면역 시스템을 자극하기 위해 벡터가 투여된 개체에서 대상 단백질을 발현시킴으로써, 이것이 암호화하는 대상 단백질에 대한 항체를 개체에서 유도하는 것으로 의도된다. DNA 백신은 투여 후 장기간 개체의 체내에 잔류하며, 암호화된 단백질을 계속 천천히 생산한다. 따라서, 과도한 면역 반응을 회피할 수 있다. DNA 백신은 또한 유전자 조작 기법을 이용해 변형할 수 있다. 선택적으로, 이러한 핵산은 신호 펩타이드를 추가로 암호화하여 펩타이드에 연결된 신호 펩타이드와 함께 발현될 수 있다. 핵산의 코딩 서열은 프로모터, 인핸서, 리보솜 결합부, 전사 종결 신호 등과 같은 코딩 서열의 발현을 보장하도록 조절 서열과 작동가능하게 연결될 수 있다. A β , tau, 및/또는 α -시누클레인을 암호화하는 핵산은 단리된 형태로 구축하거나 또는 하나 이상의 벡터로 클로닝할 수 있다. 핵산은, 예를 들어 증폭되는 올리고뉴클레오티드의 PCR 또는 고상 합성에 의해 합성할 수 있다. A β , tau, 및/또는 α -시누클레인 펩타이드를 암호화하는 핵산, 링커 또는 절단가능한 링커를 가진 및 링커가 없는, 단백질 기반의 담체를 함유한 또는 비-함유한 폴리펩타이드는 하나의 인접한 핵산으로서, 예를 들어 발현 벡터로 연결할 수 있다.

[0276] DNA는 RNA보다 더 안정적이지만 항-DNA 항체의 유도와 같이 일부 잠재적인 안전성 위험을 가지고 있으므로, 일부 구현예들에서, 핵산은 RNA이다. 면역원을 암호화하고 백신으로서 이용되는 RNA 핵산은 암호화된 폴리펩타이드가 RNA 투여 후 생체내에서 발현되므로, "RNA 면역원" 또는 "RNA 백신" 또는 "mRNA 백신"으로 언급할 수도 있다. 리보핵산 (RNA) 백신은 개체의 세포 기구가 하나 이상의 대상 폴리펩타이드(들)를 생산하도록 안전하게 지

시할 수 있다. 일부 구현예들에서, RNA 백신은 비-복제성 mRNA (메신저-RNA) 또는 바이러스 유래의 자기-증폭성 RNA일 수 있다. mRNA-기반의 백신은 대상 항원을 암호화하고 5' 및 3' 비-번역 영역 (UTR)을 함유하는 반면, 자기-증폭성 RNA는 항원뿐 아니라 세포내 RNA 증폭 및 풍부한 단백질 발현을 구현하는 바이러스 복제 기구도 암호화한다. 시험관내 전사된 mRNA는 선형 DNA 주형으로부터 T7, T3 또는 Sp6 파지 RNA 중합효소에 의해 만들어질 수 있다. 생성된 산물은 본원에 기술된 대상 펩타이드를 암호화하는 오픈 리딩 프레임에 포함될 수 있으며, 그 측면에 5'- 및 3'-UTR 서열, 5' 캡 및 폴리(A) 꼬리가 존재한다. 일부 구현예들에서, RNA 백신은 트랜스-증폭되는 RNA를 포함할 수 있다 (예를 들어, Beissert *et al.*, *Molecular Therapy* January 2020 28(1):119-128 참조). 특정 구현예에서, RNA 백신은 본원에 기술된 바와 같이 Aβ 펩타이드 및 Tau 펩타이드를 암호화하며, Aβ 및 Tau 펩타이드를, 특히 미성숙 항원 제시 세포와 같은 세포로 전달하였을 때 발현할 수 있다. 또한, RNA는 면역 자극 인자와 같은 다른 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 서열을 함유할 수도 있다. 일부 구현예들에서, RNA 백신의 RNA는 변형된 RNA일 수 있다. RNA 맥락에서 용어 "변형된"은 RNA에 본래 존재하지 않는 RNA의 임의 변형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 변형된 RNA는 5'-캡을 가진 RNA를 지칭할 수 있으며; 그러나, RNA는 추가의 변형을 포함할 수 있다. 5'-캡은 부착시 RNA를 안정화하는 능력을 가지도록 변형될 수 있다. 특정 구현예에서, 추가의 변형은 자연 생성 폴리(A) 꼬리의 연장 또는 절단, 또는 5'- 또는 3'-비번역 영역 (UTR)의 변이일 수 있다. 일부 구현예들에서, 예를 들어 RNA 또는 mRNA 백신은 개체에서 항원 특이적인 면역 반응을 구축하기에 유효한 양으로 제형화된다. 예를 들어, RNA 백신 제형은 Aβ, tau 및 α-시누클레인 항원에 대해 개체의 체액성 및/또는 세포성 면역 시스템을 자극하도록 개체에 투여되며, 따라서 하나 이상의 보강제(들), 희석제, 담체, 및/또는 부형제가 추가로 포함될 수 있으며, Aβ, tau 및 α-시누클레인 항원에 대한 보호성 및/또는 치료학적 면역 반응을 유발하기 위해 임의의 적절한 경로를 통해 개체에 적용된다.

[0277] 분자 생물학의 일반적인 방법을 기술한 기본적인 문헌으로는 Sambrook, J *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989; Ausubel, F M *et al.* *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. 2, Wiley-Interscience, New York, (current edition); Kriegler, *Gene Transfer and Expression: A Laboratory Manual* (1990); Glover, D M, ed, *DNA Cloning: A Practical Approach*, vol. I & II, IRL Press, 1985; Albers, B. *et al.*, *Molecular Biology of the Cell*, 2nd Ed., Garland Publishing, Inc., New York, N.Y. (1989); Watson, J D *et al.*, *Recombinant DNA*, 2nd Ed., Scientific American Books, New York, 1992; and Old, R W *et al.*, *Principles of Gene Manipulation: An Introduction to Genetic Engineering*, 2nd Ed., University of California Press, Berkeley, Calif. (1981) 등이 있으며, 이들 문헌은 원용에 의해 본원에 포함된다.

[0278] 핵산의 조작 기법, 예를 들어 서열 돌연변이 유발, 서브-클로닝, 프로브 표지, 서열분석, 혼성화 등과 같은 기법들은 과학 문헌 및 특허 문헌에 잘 기술되어 있다. 예를 들어, Sambrook, ed., *MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL* (2ND ED.), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory, (1989); *CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY*, Ausubel, ed. John Wiley & Sons, Inc., New York (1997); *LABORATORY TECHNIQUES IN BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY: HYBRIDIZATION WITH NUCLEIC ACID PROBES*, Part I. Tijssen, ed. Elsevier, N.Y. (1993)을 참조한다.

[0279] 핵산, 벡터, 캡시드, 폴리펩타이드 등은 당해 기술 분야의 당업자들에게 잘 알려진 여러가지 일반적인 수단들 중 임의 수단에 의해 분석 및 정량할 수 있다. 이러한 것으로는, 예를 들어, NMR, 분광광도측정, 방사선 촬영, 전기영동, 모세관 전기영동, 고 성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 박막 크로마토그래피 (TLC), 및 파다-확산 크로마토그래피, 다양한 면역학적 방법, 예를 들어 유체 또는 겔 침강소 반응, 면역확산, 면역-전기영동, 방사성면역분석 (RIA), 효소-연결된 면역흡착 분석 (ELISAs), 면역형광 분석, 서든 분석, 노든 분석, 점-블롯 분석, 겔 전기영동 (예를 들어, SDS-PAGE), RT-PCR, 정량적인 PCR, 기타 핵산 또는 표적 또는 신호 증폭 방법, 방사선 표지, 섬광 계수 (scintillation counting) 및 친화성 크로마토그래피와 같은, 생화학적 분석 방법 등이 있다.

[0280] **약학적 조성물**

[0281] 본원에 기술된 펩타이드 및 면역원 각각은 약제학적으로 허용가능한 보강제 및 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께 투여되는 약학적 조성물로 존재할 수 있다. 보강제는 펩타이드를 단독으로 이용한 경우와 비교해 유도되는 항체의 결합 친화성 및/또는 유도된 항체의 역가를 증가시킨다. 면역 반응을 발생시키기 위해 다양한 보강제를 본 발명의 면역원과 조합하여 이용할 수 있다. 일부 보강제는 반응의 정성적인 형태에 영향을 미치는 입체 구조 변화를 면역원에서 유발하지 않으면서, 면역원에 대한 고유한 반응을 증가시킨다. 보강제는 천연 화합물,

천연 화합물의 변형된 버전 또는 유도체, 또는 합성 화합물일 수 있다.

[0282] 일부 보강제는 알루미늄 하이드록사이드 및 알루미늄 포스페이트와 같은 알루미늄 염, 3 De-O-아실화 모노포스포릴 지질 A (MPLTM)(GB 2220211 (RIBI ImmunoChem Research Inc., Hamilton, Montana, now part of Corixa)이다. 본원에 사용된 바와 같이, MPL은 MPL의 자연 및 합성 버전을 지칭한다. 합성 버전에 대한 예로는 PHAD[®], 3D-PHAD[®] 및 3D(6A)-PHAD[®] (Avanti Polar Lipids, Alabaster, Alabama) 등이 있다.

[0283] QS-21은 남아메리카에서 발견되는 퀴리야 사포나리아 몰리나 (Quillaja saponaria Molina)의 수피로부터 단리된 트리테르펜 글리코시드 또는 사포닌이다 (Kensil *et al.*, in Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach (eds. Powell & Newman, Plenum Press, NY, 1995) 참조). QS-21 제품으로는 Stimulon[®] (Antigenics Inc., New York, NY; now Agenus, Inc. Lexington, MA) 및 QS-21 백신 보강제 (Desert King, San Diego, CA) 등이 있다. QS-21은 US 5,057,540 및 US 8,034,348에서 기술, 특허화 및 평가된 바 있으며, 이들 문헌은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 아울러, QS-21은 다양한 투여량으로 여러 임상 실험에서 평가되었다. NCT00960531 (clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00960531), Hull *et al.*, *Curr Alzheimer Res.* 2017 Jul; 14(7): 696-708 (다양한 용량의 백신 ACC-001을 이용해 QS-21 50 mcg 평가); Gilman *et al.*, "Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial" *Neurology.* 2005 May 10; 64(9):1553-62; Wald *et al.*, "Safety and immunogenicity of long HSV-2 peptides complexed with rhHsc70 in HSV-2 seropositive persons" *Vaccine* 2011; 29(47):8520-8529; and Cunningham *et al.*, "Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older." *NEJM.* 2016 Sep 15; 375(11):1019-32를 참조한다. QS-21은 SHINGRIX 등의 FDA 허가된 백신들에 이용된다. SHINGRIX는 QS-21 50 mcg을 함유한다. 특정 구현예에서, QS-21의 함량은 약 10 µg 내지 약 500 µg이다.

[0284] TQL1055은 QS-21의 유사체이다 (Adjuvance Technologies, Lincoln, NE). 반-합성 TQL1055은 QS-21과 비교해 순도가 높고, 안정성이 증가되고, 국소 관용성이 낮고, 전신 관용성이 낮은 것으로 특정되어 있다. TQL1055은 US20180327436 A1, WO2018191598 A1, WO2018200656 A1 및 WO2019079160 A1에서 기술, 특허화 및 평가되었으며, 이들 문헌은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. US20180327436 A1은 TQ1055가 20 µg QS-21보다 2.5배 이상 우수함을 교시하고 있지만, 50 µg TQ1055 이상에서는 개선되지 않았다. 그러나, QS-21과는 다르게, TQL1055 용량 증가에 따른 RBC 용혈 또는 체중 감소를 증가시키지 않는다. WO2018200656 A1은 최적량의 TQ1055를 이용해, 항원의 양을 낮출 수 있으며, 우수한 역가를 달성할 수 있음을, 교시하고 있다. 특정 구현예에서, TQL1055의 함량은 약 10 µg 내지 약 500 µg이다.

[0285] 기타 보강제는, 선택적으로 모노포스포릴 지질 A (Stoute *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 336, 86-91 (1997)), 플루로닉 폴리머 및 미코박테리아 사균과 같은 면역 자극제와 조합한, 수중유 에멀전 (예, 스쿠알렌 또는 땅콩 오일)를 포함한다. Ribi 보강제는 수중유 유제이다. Ribi는 Tween 80을 함유한 식염수로 유화된 대사가 가능한 오일 (스쿠알렌)을 함유한다. Ribi는 또한 면역자극제로서 작용하는 정제된 미코박테리아 생산물 및 박테리아 모노포스포릴 지질 A를 포함하고 있다. 기타 보강제로는 CpG 올리고뉴클레오티드 (WO 98/40100), 사이토카인 (예를 들어, IL-1, IL-1 α 및 β 펩타이드, IL-2, γ-INF, IL-10, GM-CSF), 케모카인 (예를 들어, MIP1-α 및 β, 및 RANTES), 사포닌, RNA, 및/또는 TLR 작용제 (예를 들어, MPL 및 합성 MPL 분자와 같은 TLR4 작용제), 아미노알킬 글루코사미나이드 포스페이트 및 기타 TLR 작용제 등이 있을 수 있다. 보강제는 활성 물질과 함께 치료학적 조성물의 구성성분으로서 투여할 수 있거나, 또는 치료학적 물질을 투여하기 전, 이와 동시에 또는 투여한 후 분리하여 투여할 수 있다.

[0286] 본 발명의 다양한 구현예들에서, 보강제는 QS-21 (StimulonTM)이다. 일부 조성물의 경우, 보강제는 MPL이다. 특정 구현예에서, MPL의 양은 약 10 µg 내지 약 500 µg이다. 일부 조성물의 경우, 보강제는 TQL1055이다. 특정 구현예에서, TQL1055의 양은 약 10 µg 내지 약 500 µg이다. 일부 조성물의 경우, 보강제는 QS21이다. 특정 구현예에서, QS21의 양은 약 10 µg 내지 약 500 µg이다. 일부 조성물의 경우, 보강제는 MPL과 QS-21의 조합이다. 일부 조성물의 경우, 보강제는 MPL과 TQL1055의 조합이다. 일부 조성물의 경우, 보강제는 리포솜 제형일 수 있다.

[0287] 아울러, 본 발명의 일부 구현예는 다중 항원 제시 시스템 (MAP)을 포함할 수 있다. 다중 항원-제시 펩타이드 백신 시스템은 통상적인 백신 (즉, 약독화된 생균, 사균 또는 비활성화된 병원체), 담체 단백질 및 세포독성 보강제와 관련한 유해 효과를 방지하도록 개발되어 있다. 다중 항원 제시 펩타이드 백신 시스템을 개발하기 위해 주요 접근 방식 2종이 적용된다: (1) 기능성 구성성분, 예를 들어, T-세포 에피토프, 세포-침투성 펩타이드 및 친지성 모이어티의 첨가; 및 (2) 크기-규정된 나노물질, 예를 들어 자기-조립 펩타이드, 비-펩타이드성 덴드리머,

및 금 나노입자를 항원-제시 플랫폼으로 이용한 합성 방식. 다중 항원성 펩타이드 (MAP) 시스템의 사용은 서브 유닛 펩타이드 백신의 낮은 면역원성을 때때로 개선할 수 있다. MAP 시스템의 경우, 항원성 펩타이드 여러 카피가 비-면역원성 Lys-기반의 수지상 스캐폴드의 α 및 ϵ -아미노기에 동시에 결합하여, 변성에 대한 안정성을 부여하는 것을 보조함으로써, 면역 세포에 의한 분자 인지 강화 및 소형 항원 펩타이드 단독과 비교해 더 강한 면역 반응의 유도를 제공한다. 일부 조성물의 경우, MAP는 Lys-기반의 수지상 스캐폴드, 헬퍼 T-세포 에피토프, 면역 자극 친지성 모이어티, 세포 침투성 펩타이드, 라디칼 유도 중합, 항원-제시 플랫폼으로서 자가-조립 나노입자 및 금 나노입자 중 하나 이상을 포함한다.

[0288] 비경구 투여용 약학적 조성물은 바람직하게는 무균성이고 실질적으로 등장성이며, GMP 환경에서 제조된다. 약학적 조성물은 단위 투약 형태 (즉, 단일 투여를 위한 투여량)로 제공될 수 있다. 약학적 조성물은 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 이용해 제형화할 수 있다. 제형은 선택한 투여 경로에 따라 결정된다. 주사하는 경우, 본 발명의 펩타이드는 수성 용액, 바람직하게는 탱크 용액, 링거액 또는 생리 식염수 또는 (주사 부위에서 불편함을 완화하기 위한) 아세테이트 완충제 등의 생리학적으로 적절한 완충제 중에 제형화할 수 있다. 용액은 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산화제와 같은 제형제를 포함할 수 있다. 대안적으로, 펩타이드 조성물은 적절한 비히클, 예를 들어 무균 발열원 제거 수 (pyrogen-free water)를 이용해서 사용하기 전 구성하기 위한 동결건조된 형태일 수 있다.

[0289] 펩타이드 (및 선택적으로 펩타이드(들)에 융합된 담체)는 또한 펩타이드(들)를 암호화하는 핵산 형태로 투여되며, 개체 체내에서 인 시주로 발현될 수 있다. 면역원을 암호화하는 핵산 분절은 전형적으로 개체의 의도한 표적 세포에서 DNA 분절의 발현을 허용하는, 프로모터 및 인핸서 등의 조절 인자와 연결된다. 혈액 세포에서 발현하는 경우, 면역 반응을 유도하기에 바람직한 바와 같이, 예를 들어 경쇄 또는 중쇄 면역글로불린 유전자로부터 유래한 프로모터 및 인핸서 또는 CMV 주요 중간 초기 프로모터 및 인핸서가 발현을 인가하는데 적합하다. 연결되는 조절 인자 및 암호화 서열은 흔히 벡터에 클로닝된다.

[0290] DNA 및 RNA는 네이키드 형태 (즉, 콜로이드 또는 캡슐화 물질이 없는 형태)로 전달될 수 있다. 대안적으로, 레트로바이러스 시스템 (예를 들어, Boris-Lawrie and Teumin, *Cur. Opin. Genet. Develop.* 3(1):102-109 (1993)); 아데노바이러스 벡터 (예를 들어, Bett *et al.*, *J. Virol.* 67(10):5911-21 (1993)); 아데노-부속 바이러스 벡터 (예를 들어, Zhou *et al.*, *J. Exp. Med.* 179(6):1867-75 (1994)), 폭스 과 유래 바이러스 벡터, 예를 들어 백시니아 바이러스 및 조류 폭스 바이러스, 신드비스 및 쉐리키 포레스트 바이러스 (예를 들어, Dubensky *et al.*, *J. Virol.* 70(1):508-519 (1996)), 베네주엘라 말 너염 바이러스 (US 5,643,576) 및 랩도바이러스, 예를 들어 수포성 구내염 바이러스 (WO 96/34625) 및 파필로마바이러스 (WO 94/12629; Ohe *et al.*, *Human Gene Therapy* 6(3):325-333 (1995); 및 Xiao & Brandsma, *Nucleic Acids. Res.* 24(13):2620-2622 (1996))로부터 유래한 등의 알파 바이러스 속으로부터 유래한 바이러스 벡터를 비롯하여, 여러가지 바이러스 벡터 시스템을 이용할 수 있다.

[0291] 면역원을 암호화하는 DNA 및 RNA, 또는 이를 함유한 벡터는 리포솜, 나노입자 또는 지단백질 복합체로 패키징될 수 있다. 적절한 다른 폴리머로는, 예를 들어, 프로타민 리포솜, 다당류 입자, 양이온성 나노에멀전, 양이온성 폴리머, 양이온성 폴리머 리포솜, 양이온성 지질 나노입자, 양이온성 지질, 콜레스테롤 나노입자, 양이온성 지질-콜레스테롤, PEG 나노입자 또는 덴드리머 나노입자 등이 있다. 추가적인 적절한 지질 및 관련 유사체들은 US 5,208,036, US 5,264,618, US 5,279,833 및 US 5,283,185에 기술되어 있으며, 이들 문헌은 각각 그 전체가 인용에 의해 본 발명에 포함된다. 면역원을 암호화하는 벡터 및 DNA는 또한 미립자 담체에 흡착되거나 또는 결합될 수 있으며, 그 예로는 폴리메틸 메타크릴레이트 폴리머 및 폴리락티드 및 폴리(락티드-co-글리콜라이드)(예를 들어, McGee *et al.*, *J. Micro Encap.* Mar-Apr 1997; 14(2):197-210) 등이 있다.

[0292] 약제학적으로 허용가능한 담체 조성물은 또한 비-제한적으로, 물, 약제학적으로 허용가능한 유기 용매, 콜라겐, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 카복시비닐 폴리머, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 소듐 폴리알킬레이트, 소듐 알기네이트, 수용성 텍스트란, 카르복시메틸 전분 소듐, 펙틴, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 잔탄검, 아라비아 검, 카세인, 아가, 폴리에틸렌 글리콜, 다이글리세린, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 페트로라툼, 파라핀, 스테아릴 알코올, 스테아르산, 인간 혈청 알부민, 만니톨, 소르비톨, 락토스 및 약제학적 첨가제로서 허용되는 계면활성제를 비롯하여, 첨가제를 함유할 수 있다.

[0293] **치료가능한 대상**

[0294] A β 플라크 및/또는 신경섬유 덩어리의 존재는 알츠하이머 질환, 다운 증후군, 경도 인지 장애, 뇌 아밀로이드 혈관병증, 원발성 나이-관련 타우병증, 뇌염 후 파킨슨증, 외상 후 치매 또는 복서 치매, 피크병, C형 니만-피

크 질환, 핵상안근 마비, 전두측두엽 치매, 전두측두엽 치매, 은친화성 과립 질환, 구상 신경교 타우병증, 근위 축성 축색 경화증/광의 파킨슨증 치매 합병증 (parkinsonism dementia complex of Guam), 피질기저 변성 (CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머 질환의 루이소체 변형 (LBVAD), 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 구상 신경교 타우병증 (GGT), 파킨슨 질환, 진행성 핵상안근 마비 (PSP), 드라이 나이-관련 황반 변성(AMD) (dry age-related macular degeneration), 및 봉입체 근염 등의 수종의 질환들에서 발견되고 있다.

[0295] 본 발명의 조성물 및 방법은 이들 임의의 질환을 치료 또는 예방하는데 이용할 수 있다. 신경 질환과 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인 간의 광범위한 연관성으로 인해, 본 발명의 조성물 및 방법은 신경 질환이 없는 개체에서의 평균 값과 비교해, (예를 들어, CSF에서) A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인의 수치 상승이 확인된 임의의 개체를 치료 또는 예방하는데 이용할 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물 및 방법은 신경 질환과 관련한 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인에 돌연변이가 존재하는 개체에서 신경 질환을 치료 또는 예방하는데 이용할 수 있다. 이러한 방법은 특히 알츠하이머 질환을 치료 또는 예방하는데 적합하다.

[0296] 치료가능한 대상은 질환 위험은 있지만 증상이 없는 개체뿐 아니라 현재 증상이 있는 환자, 예를 들어 이전에 질환에 대해 치료받은 적 없는 치료 무경험 개체를 포함한다. 질환 위험이 있는 개체는 노인 집단에서 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인 병태를 가지며 알려진 질환의 유전학적 위험을 가진 무증상 개체를 포함한다. 이러한 개체는 이러한 질환을 겪은 친척이 있는 개체와 유전자 또는 생화학적 마커 분석에 의해 결정된 위험을 가진 개체를 포함한다. 유전자 위험 마커는 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인에서의 돌연변이뿐 아니라 신경 질환 관련 기타 유전자에서의 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 이형접합성 형태, 심지어 동형접합성 형태의 ApoE4 대립유전자가 알츠하이머 질환 (AD)의 위험과 연관되어 있다. 그의 알츠하이머 질환의 위험 마커는 APP 유전자에서의 돌연변이, 특히 각각 Hardy 및 Swedish 돌연변이로 언급되는 717번 위치 및 670 및 671번 위치에서의 돌연변이, presenilin 유전자 PS1 및 PS2에서의 돌연변이, AD의 가족력, 고콜레스테롤증 또는 죽상동맥경화증을 포함한다. 현재 알츠하이머 질환을 앓고 있는 개체는 PET 영상화에 의해 특징적인 치매로부터 인지할 수 있을 뿐만 아니라 전술한 위험 인자의 존재로부터 인지할 수 있다. 아울러, AD를 가진 개체를 식별하는데 여러가지 진단 검사들을 이용할 수 있다. 이러한 것으로는 CSF 또는 혈액 tau 또는 포스포-tau 및 A β 42 수준의 측정을 포함한다. tau 및 포스포-tau 상승 및 A β 41 수준 감소는 AD의 존재를 의미한다. 파킨슨 질환과 관련한 일부 돌연변이는, 예를 들어, Ala30Pro 또는 Ala53Thr, 또는 파킨슨 질환과 관련한 기타 유전자에서의 돌연변이, 예컨대 루신-풍부 리피트 키나제 (LRRK2 또는 PARK8)가 있다. 개체는 또한 DSM IV TR 기준에 따라 전술한 임의의 신경 질환으로 진단될 수도 있다.

[0297] 무증상 개체의 경우, 치료는 임의 연령 (예, 10세, 20세, 30세 이상)에 개시할 수 있다. 그러나, 통상적으로, 개체가 20세, 30세, 40세, 50세, 60세, 70세, 80세 또는 90세가 될 때까지 치료 개시가 반드시 필요한 것은 아니다. 치료는 전형적으로 장기간 수회 투여를 수반한다. 치료는 항체 수준을 정기적으로 분석함으로써 모니터링할 수 있다. 만일 반응이 하락하면, 부스터 투여가 처방된다. 잠재적인 다운 증후군 환자의 경우, 치료는 치료학적 물질을 모체에 투여함으로써 출산 전에 또는 출생 직후에 개시할 수 있다.

[0298] **치료 방법 및 용도**

[0299] 본 발명은 신경퇴행성 질환 (예를 들어, 알츠하이머 질환)이 있거나 또는 발병 위험이 있는 개체에서 Abeta 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인의 응집을 저해하거나 또는 감소시키는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 본원에 기술된 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함한다. 치료학적 유효량은, 유효 기간 동안 제공하는 경우, 원하는 면역학적 또는 임상적인 효과를 달성하는, 투여량이다. 투여량 용법은 최적의 치료학적 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 수회 분할된 용량을 세트 간격으로 (예를 들어, 매주, 매달) 투여할 수 있거나, 또는 치료 상황의 긴급성에 의해 처방되는 바와 같이 용량을 비례적으로 줄일 수 있다.

[0300] 예방학적 용도의 경우, 본원에 기술된 조성물은 질환의 한가지 이상의 징후 또는 증상의 위험을 낮추거나, 증중도를 약화하거나 또는 개시를 지연하는데 유효한 용법 (투여 용량, 투여 빈도 및 투여 경로)으로 질환 (예, 알츠하이머 질환) 감수성이거나 또는 달리 질환 위험이 있는 개체에 투여할 수 있다. 특히, 용법은 A β 플라크 형성을 저해 또는 지연하거나 및/또는 tau 또는 포스포-tau 및 뇌에서 이로부터 만들어진 쌍으로 형성된 필라멘트 및/또는 α -시누클레인 시누클레인 병증을 저해 또는 지연하거나, 및/또는 이의 독성 효과를 저해 또는 지연하거나, 및/또는 거동 장애의 발달을 저해 또는 지연하는데 효과적이다. 치료학적 용도의 경우, 본원에 기술된 조성물은 질환 (예를 들어, 알츠하이머 질환)이 의심되는 개체 또는 이 질환을 이미 앓고 있는 환자에게, 질환의 하나 이상의 징후 또는 증상을 개선하거나 또는 적어도 추가적인 악화를 저해하는데 유효한 용법 (투여 용량, 투여 빈도 및 투여 경로)으로 투여한다. 특히, 용법은 바람직하게는 A β 플라크 및/또는 tau, 포스포-tau, 또

는 이로부터 만들어진 쌍으로 형성된 필라멘트, 및/또는 α -시누클레인 시누클레인 병태, 및 관련 독성 및/또는 거동 장애를 감소시키거나 또는 적어도 추가적인 수준 증가를 저해하는데 효과적이다.

- [0301] 용법은, 만일 치료받은 개체가 본 발명의 방법으로 치료받지 않은 비교 개체들로 구성된 대조군 집단에서의 평균적인 결과보다 더 유의한 결과를 달성하거나, 또는 더 유의한 결과가 제어된 임상 시험 (예를 들어, II 상, II/III 상 또는 III 상 시험)에서 대조군 개체와 비교해 치료받은 개체에서 $p < 0.05$ 또는 0.01 또는 심지어 0.001 수준에서 입증된다면, 치료학적으로 또는 예방학적으로 유효한 것으로 간주된다.
- [0302] 유효한 용량은, 투여 수단, 표적 부위, 환자의 생리학적 상태, 환자가 ApoE 보유자인지 여부, 환자가 인간 또는 동물인지의 여부, 기타 투여되는 약물 및 치료가 예방학적 또는 치료학적인지의 여부 등의 여러가지 다수의 인자들에 따라, 달라진다.
- [0303] 일부 구현예들에서, 유효량은 총 용량 (total dose) 25 μg 내지 1000 μg , 또는 50 μg 내지 1000 μg 이다. 일부 구현예들에서, 유효량은 총 용량 100 μg 이다. 일부 구현예들에서, 유효량은 총 2회로 개체에 투여되는 용량 25 μg 이다. 일부 구현예들에서, 유효량은 총 2회로 개체에 투여되는 용량 100 μg 이다. 일부 구현예들에서, 유효량은 총 2회로 개체에 투여되는 용량 400 μg 이다. 일부 구현예들에서, 유효량은 총 2회로 개체에 투여되는 용량 500 μg 이다. 일부 구현예들에서, RNA (예를 들어, mRNA) 백신은 진피내 주사, 근육내 주사 또는 비강내 투여에 의해 개체에 투여된다.
- [0304] 일부 구현예들에서, 능동 면역요법에서 제제의 함량은 환자 당 1-1,000 마이크로그램 (μg), 또는 0.1-500 μg , 또는 10-500 μg , 또는 50-250 μg 으로 다양하며, 인간 투여시 1회 주사 당 1-100 또는 1-10 μg 일 수 있다. 주사 시기는 매일 1회에서 매주 1회, 매달 1회, 매년 1회 또는 10년마다 1회로 현저하게 다양할 수 있다. 전형적인 용법은 면역화 후 6주 간격 또는 2달 간격 등의 시간 간격으로 부스터 주사하는 것으로 구성된다. 다른 용법은 면역화 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 이후에 1회 이상의 부스터 주사를 실시하는 것으로 구성된다. 다른 용법은 생애 동안 2개월 마다 주사하는 것을 수반한다. 대안적으로, 부스터 주사는 면역 반응의 모니터링에 따라 지시되는 바와 같이 불규칙적으로 수행될 수 있다. 투여 빈도는 부작용이 임상적으로 허용가능한 범위인 한 1회 이상일 수 있다.
- [0305] 일부 구현예들에서, 본원에 기술된 바와 같이 조성물 또는 방법은 제1 펩타이드 및 제2 펩타이드를 암호화하는 오픈 리딩 프레임에 가진 하나 이상의 DNA 또는 RNA 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 백신을 개체에 투여하는 것을 포함하며, 여기서 핵산 백신 투여량 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이 개체에 투여된다. 일부 구현예들에서, RNA 폴리뉴클레오티드의 투여량은 투여 당 1-5 μg , 5-10 μg , 10-15 μg , 15-20 μg , 10-25 μg , 20-25 μg , 20-50 μg , 30-50 μg , 40-50 μg , 40-60 μg , 60-80 μg , 60-100 μg , 50-100 μg , 80-120 μg , 40-120 μg , 40-150 μg , 50-150 μg , 50-200 μg , 80-200 μg , 100-200 μg , 120-250 μg , 150-250 μg , 180-280 μg , 200-300 μg , 50-300 μg , 80-300 μg , 100-300 μg , 40-300 μg , 50-350 μg , 100-350 μg , 200-350 μg , 300-350 μg , 320-400 μg , 40-380 μg , 40-100 μg , 100-400 μg , 200-400 μg 또는 300-400 μg 이다. 일부 구현예들에서, 핵산은 진피내 주사 또는 근육내 주사에 의해 개체에 투여된다. 일부 구현예들에서, 핵산은 개체에 0일에 투여된다. 일부 구현예들에서, 핵산의 2차 투여는 7일, 14일 또는 21일에 개체에 투여된다.
- [0306] 본원에 기술된 조성물은 바람직하게는 말초 경로 (즉, 투여되는 조성물이 견고한 면역 반응을 달성하거나 및/또는 뇌, 척수 또는 눈 내 의도한 부위에 도달하기 위해 혈액 뇌 장벽으로 유도된 항체 집단의 통과를 달성하는 경로)를 통해 투여된다. 말초 질환의 경우, 유도된 항체는 혈관 구조를 벗어나 의도한 말초 장기로 도달한다. 투여 경로는 경구, 피하, 비강내, 진피내 또는 근육내를 포함한다. 능동 면역화를 위한 일부 경로는 피하 및 근육내이다. 근육내 투여 및 피하 투여는 한 부위 또는 여러 부위에서 행해질 수 있다. 근육내 주사는 가장 전형적으로는 팔 또는 다리 근육에서 수행된다. 일부 방법에서, 제제는 침착물이 축적된 특정 조직으로 직접 주사된다.
- [0307] 투여되는 투여 횟수는 더 강건한 면역 반응 (예를 들어, 더 높은 역가)을 달성하도록 조정할 수 있다. 급성 장애 또는 만성 장애의 갑작스러운 악화에 대해 1-10회 투여가 종종 충분하다. 때로는, 급성 장애 또는 만성 장애의 갑작스러운 악화에 대해 단일 볼루스 투여, 선택적으로 분할된 형태의 볼루스 투여가 충분하다. 만성 장애의 경우, 본원에 기술된 바와 같은 백신/면역요법은 정기적인 간격으로, 예를 들어, 매주, 격주, 매달, 분기별, 6개월마다, 적어도 1년, 5년 또는 10년 동안, 또는 환자의 생애 동안 투여할 수 있다.
- [0308] 면역원을 암호화하는 RNA 또는 DNA의 유효량은 수여체의 체중 kg 당 약 1 ng 내지 약 1 g일 수 있거나, 또는 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 1 mg/kg일 수 있다. 체내 투여 (internal

administration)에 적합한 투약 형태는 바람직하게는 (후자 용량 범위의 경우) 활성 성분을 단위 당 약 0.1 μg 내지 100 μg 으로 포함한다. 활성 성분은 조성물의 총 중량에 대해 0.5-95 중량%로 다양할 수 있다. 대안적으로, 항원이 탑재된 수지상 세포의 유효량은 세포 약 10^4 - 10^8 주이다. 면역요법 분야의 당업자는 과도한 실험 없이도 용량을 적정할 수 있을 것이다.

[0309] 핵산 조성물은 편리한 수단으로, 예를 들어 편리하고 효과적인 경로에 의한 주사로 투여할 수 있다. 경로는 진피내 "유전자 총" 전달 또는 근육내 주사를 포함할 수 있지만, 이로 제한되는 것은 아니다. 변형된 수지상 세포는 피하, 정맥내 또는 근육내 경로에 의해 투여된다. 다른 가능한 경로는 경구 투여, 척수강내, 흡입, 경피 적용 또는 직장 투여를 포함한다.

[0310] 투여 경로에 따라, 조성물은 화합물을 불활화할 수 있는 효소, 산 및 기타 천연 환경의 작용으로부터 화합물을 보호하기 위해 물질로 코팅될 수 있다. 즉, 조성물은 이의 불활화를 방지하지 위한 물질로 코팅하는 것이 필수적일 수 있거나 또는 조성물을 이러한 물질과, 예를 들어, 뉴클레아제 또는 프로테아제 (예를 들어, 췌장 트립신 저해제, 다이이소프로필플루오로포스페이트 및 트라실롤)의 효소 저해제, 또는 리포솜 (수중유중수 에멀전) 및 통례적인 리포솜 (Strejan *et al.*, *J. Neuroimmunol* 7(1):27-41, 1984)과 같은 적절한 담체 중에 공동-투여할 수 있다.

[0311] 본원에 개시된 면역치료학적 조성물은 A β 및/또는 tau 및/또는 α -시누클레인의 축적과 관련한 질환에 대한 기타 치료제, 예를 들어 본원에 개시된 임의의 A β 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체와 같은 항-A β 항체와 병용하여 사용할 수 있다. 예를 들어, 아두카누맙 (aducanumab) 또는 예를 들어, 미국 특허 공개번호 20100202968 및 미국 특허 8,906,367에 기술된 임의 항체, 및/또는 본원에 개시된 임의의 tau 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체와 같은 항-tau 항체, ABBV-8E12, 고수라네맙 (gosuranemab), 자고테네맙 (zagotenemab), RG-6100, BIIB076 또는 W02014/165271, US10,501,531, W02017/191560, US2019/0330314, W02017/191561, US2019/0330316, W02017/191559 및 W02018/204546에 개시된 임의 항체; 및/또는 본원에 개시된 임의의 α -시누클레인 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체와 같은 항- α -시누클레인 항체, 또는 PRX002/R07046015, PRX002/RG7935 (Prasinezumab), NPT200-11/UCB0599, NPT088, BIIB054 (Cinpanemab), ABBV-0805, ME다이-1341, NPT088, Lu AF82422와 같은, 항체 및/또는 기타 α -시누클레인 결합성 화합물과 병용할 수 있다. 일부 병용 요법의 방법의 경우, 환자는 본원에 개시된 능동 면역요법에 앞서 수동 면역요법을 받는다. 다른 방법의 경우, 환자는 수동 면역요법과 능동 면역요법을 동일한 치료 기간 동안 시술받는다. 대안적으로, 환자는 능동 면역요법을 받은 후 수동 면역요법을 받을 수 있다. 병용은 소분자 요법과 비-면역원성 요법, 예를 들어 RAZADYNE[®] (갈란타민), EXELON[®] (리바스티그민) 및 ARICEPT[®] (도네페질) 및 뇌에서 신경 세포의 기능을 개선하는 기타 조성물을 포함할 수 있다.

[0312] 본 발명의 조성물은 본원에 기술된 치료 용법을 위한 의약제의 제조에도 이용할 수 있다.

[0313] **치료 용법**

[0314] 본원에 기술된 치료 방법에 대해 요망되는 결과는 질환 및 환자 프로파일에 따라 다르며, 당해 기술 분야의 당업자가 결정가능하다. 요망되는 결과는 환자의 건강 상태 개선을 포함한다. 일반적으로 요망되는 결과는 아밀로이드 피브릴의 감소 또는 소거, 아밀로이드 응집 및/또는 아밀로이드 피브릴의 침착의 감소 또는 저해, A β 플라크 형성의 감소 또는 소거 및/또는 tau 또는 포스포-tau 및 쌍으로 형성된 필라멘트의 저해 또는 지연 및/또는 α -시누클레인 시누클레인 병증의 감소, 및 병원성 및/또는 응집된 아밀로이드 피브릴에 대한 면역 반응 증가 등의 측정가능한 지표를 포함한다. 요망되는 결과는 또한 아밀로이드 질환-특이적인 증상의 개선을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "개선한다", "증가시킨다" 또는 "감소시킨다"와 같은 상대적인 용어들은 본원에 기술된 치료 개시 전 동일 개체에서의 측정, 또는 대조군 개체 또는 군에서의 측정 등의, 대조군 대비 수치를 나타낸다. 대조군 개체는 치료 중인 개체와 동일한 아밀로이드 질환을 앓고 있는 개체이며, 이는 (치료 받은 개체와 대조군 개체에서 질환 병기를 비교 가능하도록 하기 위해) 치료 중인 개체와 나이가 거의 동일하지만, 개시된 면역요법/백신 제형을 이용한 치료는 받지 않은 개체이다. 대안적으로, 대조군 개체는 건강한 개체이며, 치료 중인 개체와 거의 동일한 나이이다. 요법에 대한 반응 변화 또는 개선은 일반적으로 통계학적으로 유의하고, p 값 0.1 이하, 0.05 미만, 0.01 미만, 0.005 미만 또는 0.001 미만은 유의한 것으로 간주할 수 있다.

[0315] 본원에 기술된 바와 같은 조성물의 유효 용량 (effective dose)은 투여 수단, 표적 부위, 환자의 생리학적 상태, 환자가 인간 또는 동물인지의 여부, 존재할 경우 기타 투여되는 약물 및 치료가 예방학적 또는 치료학적

인지의 여부 등의, 여러가지 다수 인자들에 따라, 다양하다. 치료 투여량 (treatment dosage)은 안전성 및 효능을 최적화하도록 적정할 수 있다. 면역원의 함량 역시 보강제의 투여 여부에 따라 결정될 수 있으며, 보강제 비첨가시 더 고용량이 요구된다. 면역원의 투여 함량은 때로는 환자 당 1-500 μg 으로 다양하며, 보다 일반적으로는 인간 투여하는 경우 주사 당 5-500 μg 이다. 가끔, 투여 당 1-2 mg의 고용량이 사용된다. 전형적으로, 각 인간 투여량으로 약 10, 20, 50 또는 100 μg 이 사용된다. 투여 시기는 매일 1회에서 매년 1회 또는 10년마다 1회로 현저하게 다양할 수 있다. 면역원의 투여가 제공되는 임의의 소정의 일자에, 투여량은 환자 당 1 μg 보다 높으며, 일반적으로 만일 보강제 역시 투여되는 경우에는 환자 당 10 μg 보다 높으며, 보강제 비-첨가의 경우에는 일반적으로 환자당 100 μg 보다 높다. 전형적인 용법은 면역화 후 6주 간격의 부스터 투여(들)를 수반한다. 다른 용법은 면역화한 다음, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 후 부스터 투여(들)를 실시하는 것으로 구성된다. 다른 용법은 평생 2개월 마다 투여(들)하는 것이다. 대안적으로, 부스터 투여(들)는 면역 반응을 모니터링함으로써 지시되는 바와 같이 불규칙적일 수 있다.

[0316] Razadyne® (갈란타민), Exelon® (리바스티그민) 및 Aricept® (도네페질)과 같은 알츠하이머 질환에 대한 제2 치료제와 병용하여 투여하는 경우, 제2 치료제는 제품 라벨에 따라 또는 본 발명의 조성물을 이용한 치료에 비추어 필요한 바에 따라 투여할 수 있다.

[0317] **키트**

[0318] 본 발명은 본원에 개시된 조성물 및 관련 물질, 예를 들어 사용 설명서 (예, 패키지 삽입물)을 포함하는 키트 (예, 용기)를 추가로 제공한다. 사용 설명서는, 예를 들어, 조성물 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 물질의 투여에 대한 지침을 포함할 수 있다. 펩타이드 및/또는 핵산 조성물의 용기는 단위 용량, 벌크 패키지 (예, 다중-용량 패키지) 또는 서브-단위 용량일 수 있다.

[0319] 패키지 삽입물은 이러한 치료학적 제품의 사용과 관련된 적응증, 용법, 투여량, 투여, 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 수록한 치료학적 제품의 시판 패키지에 통상적으로 포함된 지침을 지칭한다. 키트는 또한 정균 주사 용수 (BWF1), 포스페이트-완충화된 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액과 같은 약제학적으로 허용가능한 완충제를 함유한 제2 용기를 포함할 수 있다. 이는 또한 기타 완충제, 희석제, 여과제, 바늘 및 주사기 등의 상업적 및 사용자 관점에서 요망되는 기타 물질을 포함할 수 있다.

[0320] **용도**

[0321] 본원에 기술된 펩타이드, 폴리펩타이드, 면역원 및 약학적 조성물은 각각, 본원에 기술된 하나 이상의 질환을 치료하는데 이용하기 위한 것일 수 있다. 아울러, 본원에 기술된 펩타이드, 폴리펩타이드, 면역원 및 약학적 조성물은 각각 본원에 기술된 하나 이상의 질환을 치료하는 방법에 이용하기 위한 것일 수 있다. 본원에 기술된 펩타이드, 폴리펩타이드, 면역원 및 약학적 조성물 각각은 본원에 기술된 하나 이상의 질환을 치료하거나 또는 치료에 이용하기 위한 의약제의 제조 방법에 이용할 수 있다.

[0322] 하기는 단순 예시적인 목적으로 제공되는 것일 뿐 전술한 다양한 방식으로 기술된 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0323] 본원에 인용된 모든 미국 및 국제 특허 출원들은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0324] **실시예**

[0325] **실시예 1: 동물 면역화**

[0326] 스위스 웹스터 암컷 마우스에 면역원 100 μl (총 200 μl)를 0일, 14일 28일에 2곳에 피하 주사하였다. 면역원은 검사 면역원 25 μg 을 QS21 보강제 25 μg 과 포스페이트 완충화된 염수 (PBS) 200 μl 중에 조합하여 준비하였다. 마우스의 꼬리를 절개하여 21일 및 35일에 적어도 채혈하여 혈액 50 μl 를 수집한 다음 혈청 가공하였다. 검사 면역원은 하기를 포함한다:

[0327] **표 3: A β /tau/ α -시누클레인 펩타이드를 포함하는 면역원**

표 3

면역원	면역원 서열 (서열번호)
24	DAEFRHDDRRPDNEAYERRQIVYKPVKKC (서열번호 130)
25	DAEFRHDDRRQIVYKPVRRPDNEAYEKKC (서열번호 131)
26	DAEFRHDDRRPDNEAYERRNIKHVPGKKC (서열번호 132)

27	DAEFRHDDRNIKHVPGRRPDNEAYEKKC (서열번호 133)
14	DAEFRHDDRQIVYKPVRRPDNEAYERRNIKHVPGGC (서열번호 134)
15	DAEFRHDDRDPDNEAYRRNIKHVPGRRQIVYKPVGGC (서열번호 135)
16	차단된 아민-EFRHDSGRRQIVYKPVRRPDNEAYERRNIKHVPGGC (서열번호 136)
17	차단된 아민-EFRHDSGRRDPDNEAYRRNIKHVPGRRQIVYKPVGGC (서열번호 137)
Tri 2	DAEFRHDDRDPDNEAYERRENKHKQPGGGC (서열번호 1058)
Tri 1	DAEFRHDDRRENKHKQPGRRDPDNEAYEGGC (서열번호 1059)
Tri 4	DAEFRHDDRDPDNEAYERRENKHKQPGGGC (서열번호 1060)
Tri 3	DAEFRHDDRRENKHKQPGRRDPDNEAYEGGC (서열번호 1061)
Tri 5	DAEFRHDDRISKIGSKDNIKHRRDPDNEAYEGGC (서열번호 1062)
Tri 6	DAEFRHDDRDPDNEAYERRSKIGSKDNIKHGGC (서열번호 1063)

[0329] 번역원은 Aβ/tau/α-시누클레인 펩타이드, C-말단 링커 및 C-말단 시스테인을 포함하며, 말레이미드 연결을 가진 CRM-197에 C-말단 시스테인을 통해 연결된다. 기니아피그에 검사 번역원 50 μg, QS21 25 μg을 Addavax 200 μl 중에 0일, 21일, 49일 및 77일에 근육내 주사하였다. 번역화 후 7일부터 채혈하였다. 검사 번역원은 표 3에 나타낸다. 번역원 펩타이드는 말레이미드 연결을 가진 CRM-197에 C-말단 시스테인을 통해 연결된다.

[0330] 기니아피그 암컷은 실험 개시 시점에 체중 약 350-500 g이며, 적어도 5주령이었다. 축산 및 동물 관리에 대해 적절한 동물 사육 및 실험 공정은 미국 농무부 (USDA) 및 국제 실험 동물 관리에 대한 평가 및 인증 (AAALAC) 지침에 따라 허가된 시설에서 수행하였다.

[0331] 번역원 농도는 0.5 mg/ml이었다. 검사 번역원을 각각 투여하기 전, 주사 부위를 가시화하기 위해 각 뒷다리 대략 3 cm² 면적을 면도하고, 에탄올로 닦았다. 각 동물에 검사 번역원 용량 200 μl (0.25 μg/μl)을 2곳에 각각 100 μl씩 투여하였다 (즉, 동물에 번역원 50 μg/PBS 100 μl + QS21 25 μg/MF59 100 μl 투여). 25G-27G 바늘을 뒷다리 근육에 대략 0.25 - 0.5 cm 깊이로 삽입하여, 부위 당 100 μl씩 주사하였다. 주사 부위는 뒷다리 4곳으로 번갈아 각각 투여하고, 적어도 2 cm 간격을 두었다.

[0332] **실시예 2: 항체 역가 측정**

[0333] 전체 혈액 샘플은 기니아피그에서 1주, 4주, 8주 및 12주에 채혈 당 250-350 μl씩 경정맥을 통해 채혈해 응고 채혈관 (clot activator tube)에서 수집하였으며, 마우스의 경우에는 1주, 3주, 7주 및 11주에 꼬리를 절개하여 채혈 당 50 μl씩 수집하였다. 마지막으로 채혈하는 주에는 종료시 심장 천공을 통해 최대 부피의 전혈을 응고 채혈관으로 수집하였다. 모든 혈액 샘플은 실온에서 30분 이상 응고되게 두었으며, 주위 온도 (약 20-25°C)에서 3,000 RPM으로 10-15분간 원심분리한 다음, 혈청 상층액을 깨끗한 저온 바이얼에 각각 넣었다. 혈청 상층액은 -80°C (± 12°C)에서 보관하였다.

[0334] Aβ 역가 (마우스)

[0335] 2 μg/ml Aβ 1-28 단량체를 웰 당 100 μl/PBS씩 넣어 밤새 실온에서 인큐베이션하여 플레이트에 코팅하였다. 플레이트를 1% BSA/PBS로 1시간 동안 차단 처리하였다. 플레이트에서 흡인하고, A 열에 0.1% BSA/PBS Tween 200 μl를 첨가하였다. 첫번째 칸에는 음성 마우스 혈청을 1/100으로 첨가하고, 나머지 열에는 1/100 검사 혈청을 넣었다. 플레이트에서 열을 1/2 연속 희석하여, 1/100에서 1/12800까지 희석하였다. 웰은 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한 다음 행구었다. 0.1% BSA/PBS Tween 중의 항-마우스 IgG HRP 1/5000 희석물을 준비한 다음 행군 웰에 100 μl씩 첨가하였다. 이를 1시간 동안 인큐베이션한 다음 행구었다. 10 mL 당 정제 1개씩 Thermo-Fisher OPD 정제를 이용해 OPD 기질을 준비하였다. Thermo-Fisher 기질 완충제를 1/10으로 첨가하고, 각 웰에 100 μl씩 첨가하여 15분간 인큐베이션하였다. 2N H₂SO₄ 50 μl를 첨가하여 반응을 중단시켰으며, 플레이트를 Molecular Devices Spectromax에서 490 nm에서 판독하였다. 역가는 최대 OD의 50%를 제공하는 희석 인수로 정의하였으며, 희석 수치 사이인 경우에는 외삽하였다.

[0336] Tau 역가 (마우스)

[0337] 2 μg/ml 제조함 WT Tau 4R2N은 PBS 중의 웰 당 100 μl씩 사용해 밤새 실온에서 인큐베이션하여 플레이트에 코팅하였다. 플레이트를 1% BSA/PBS로 1시간 동안 차단 처리하였다. 플레이트에서 흡인하고, A 열에 0.1% BSA/PBS Tween 200 μl를 첨가하였다. 첫번째 칸에는 음성 마우스 혈청을 1/100으로 첨가하고, 나머지 열에는 1/100 검사 혈청을 넣었다. 플레이트에서 열을 1/2로 연속 희석하여, 1/100에서 1/12800까지 희석하였다. 웰은 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한 다음 행구었다. 0.1% BSA/PBS Tween 중의 항-마우스 IgG HRP 1/5000 희석물을 준비한 다음

음 행군 웰에 100 μ l씩 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 인큐베이션한 다음 행구었다. 10 mL 당 정제 1개씩 Thermo-Fisher OPD 정제를 이용해 OPD 기질을 준비하였다. Thermo-Fisher 기질 완충제를 1/10으로 첨가하고, 각 웰에 100 μ l씩 첨가하여 15분간 인큐베이션하였다. 2N H₂SO₄ 50 μ l를 첨가하여 반응을 중단시켰으며, 플레이트를 Molecular Devices Spectromax에서 490 nm에서 판독하였다. 역가는 최대 OD의 50%를 제공하는 희석 인수로 정의하였으며, 희석 수치 사이인 경우에는 외삽하였다.

[0338] α -시누클레인 역가 (마우스)

[0339] 2 μ g/ml 제조합 인간 α -시누클레인은 PBS 중의 웰 당 100 μ l씩 사용해 밤새 실온에서 인큐베이션하여 플레이트에 코팅하였다. 플레이트를 1% BSA/PBS로 1시간 동안 차단 처리하였다. 플레이트에서 흡인하고, A 열에 0.1% BSA/PBS Tween 200 μ l를 첨가하였다. 첫번째 칸에는 음성 마우스 혈청을 1/100으로 첨가하고, 나머지 열에는 1/100 검사 혈청을 넣었다. 플레이트에서 열을 1/2씩 연속 희석하여, 1/100에서 1/12800까지 희석하였다. 웰은 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한 다음 행구고, 0.1% BSA/PBS Tween 중의 항-마우스 IgG HRP 1/5000 희석물을 준비하여 행군 웰에 100 μ l씩 첨가하였다. 이를 1시간 동안 인큐베이션한 다음 행구었다. 10 mL 당 정제 1개씩 Thermo-Fisher OPD 정제를 이용해 OPD 기질을 준비하였다. Thermo-Fisher 기질 완충제를 1/10으로 첨가하고, 각 웰에 100 μ l씩 첨가하여 15분간 인큐베이션하였다. 2N H₂SO₄ 50 μ l를 첨가하여 반응을 중단시켰으며, 플레이트를 Molecular Devices Spectromax에서 490 nm에서 판독하였다. 역가는 최대 OD의 50%를 제공하는 희석 인수로 정의하였으며, 희석 수치 사이인 경우에는 외삽하였다.

[0340] A β 역가 (기니아피그)

[0341] 2 μ g/ml A β 1-28 모노머는 PBS 중의 웰 당 100 μ l씩 사용해 밤새 실온에서 인큐베이션하여 플레이트에 코팅하였다. 플레이트를 1% BSA/PBS로 1시간 동안 차단 처리하였다. 플레이트에서 다시 흡인하고, A 열에 0.1% BSA/PBS Tween 200 μ l를 첨가하였다. 첫번째 칸에는 음성 기니아피그 혈청을 1/100으로 첨가하고, 나머지 열에는 1/100 검사 혈청을 넣었다. 플레이트에서 열을 1/2씩 연속 희석하여, 1/100에서 1/12800까지 희석하였다. 웰은 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한 다음 행구고, 0.1% BSA/PBS Tween 중의 항-기니아피그 IgG HRP 1/5000 희석물을 준비하여 행군 웰에 100 μ l씩 첨가하였다. 이를 1시간 동안 인큐베이션한 다음 행구었다. 10 mL 당 정제 1개씩 Thermo-Fisher OPD 정제를 이용해 OPD 기질을 준비하였다. Thermo-Fisher 기질 완충제를 1/10으로 첨가하고, 각 웰에 100 μ l씩 첨가하여 15분간 인큐베이션하였다. 2N H₂SO₄ 50 μ l를 첨가하여 반응을 중단시켰으며, 플레이트를 Molecular Devices Spectromax에서 490 nm에서 판독하였다. 역가는 최대 OD의 50%를 제공하는 희석 인수로 정의하였으며, 희석 수치 사이인 경우에는 외삽하였다.

[0342] Tau 역가 (기니아피그)

[0343] 2 μ g/ml 제조합 야생형 Tau 4R2N은 PBS 중의 웰 당 100 μ l씩 사용해 밤새 실온에서 인큐베이션하여 플레이트에 코팅하였다. 플레이트를 1% BSA/PBS로 1시간 동안 차단 처리하였다. 플레이트에서 흡인하고, A 열에 0.1% BSA/PBS Tween 200 μ l를 첨가하였다. 첫번째 칸에는 음성 토끼 혈청을 1/100으로 첨가하고, 나머지 열에는 1/100 검사 혈청을 넣었다. 플레이트에서 열을 1/2씩 연속 희석하여, 1/100에서 1/12800까지 희석하였다. 웰은 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한 다음 행구었다. 0.1% BSA/PBS Tween 중의 항-토끼 IgG HRP 1/5000 희석물을 준비하여 행군 웰에 100 μ l씩 첨가하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 인큐베이션한 다음 행구었다. 10 mL 당 정제 1개씩 Thermo-Fisher OPD 정제를 이용해 OPD 기질을 준비하였다. Thermo-Fisher 기질 완충제를 1/10으로 첨가하고 (각 웰에 100 μ l씩 첨가), 15분간 인큐베이션하였다. 2N H₂SO₄ 50 μ l를 첨가하여 반응을 중단시켰으며, 플레이트를 Molecular Devices Spectromax에서 490 nm에서 판독하였다. 역가는 최대 OD의 50%를 제공하는 희석 인수로 정의하였으며, 희석 수치 사이인 경우에는 외삽하였다.

[0344] 표 4. 트리-펩타이드 면역원 4종 중 하나를 백신 접종한 마우스의 역가.

표 4

[0345]

Tri 1 면역원: DAEFRHDDRRENLKHQGRDPDNEAYEGGC (서열번호 1059)			
	A β 역가	Tau 역가	AS 역가
마우스 1	20000	100	1000
마우스 2	12000	25	13000
마우스 3	5000	100	900

마우스 4	30000	12000	3300
Tri 2 번역원:DAEFRHRRDPNEAYERRENLKHQPGGGC (서열번호 1058)			
	Aβ 역가	Tau 역가	AS 역가
마우스 1	22000	400	1600
마우스 2	60000	6000	1000
마우스 3	25000	2200	1200
마우스 4	50000	6000	3300
Tri 3 번역원:DAEFRHRRRENLKHQPGRRPDNEAYEGGC (서열번호 1061)			
	Aβ 역가	Tau 역가	AS 역가
마우스 1	4000	25	13500
마우스 2	8000	600	2000
마우스 3	12000	25	3200
마우스 4	10000	25	8000
Tri 4 번역원:DAEFRHRRDPNEAYERRENLKHQPGGGC (서열번호 1060)			
	Aβ 역가	Tau 역가	AS 역가
마우스 1	7000	25	15000
마우스 2	3200	25	7500
마우스 3	24000	1600	18000
마우스 4	400	25	18000

[0346] α-시누클레인 역가 (기니아피그)

[0347] 2 μg/ml 제조함 인간 α-시누클레인은 PBS 중의 웰 당 100 μl씩 사용해 밤새 실온에서 인큐베이션하여 플레이트에 코팅하였다. 플레이트를 1% BSA/PBS로 1시간 동안 차단 처리하였다. 플레이트에서 다시 흡인하고, A 열에 0.1% BSA/PBS Tween 200 μl를 첨가하였다. 첫번째 칸에는 음성 키니아피그 혈청을 1/100으로 첨가하고, 나머지 열에는 1/100 검사 혈청을 넣었다. 플레이트에서 열을 1/2씩 연속 희석하여, 1/100에서 1/12800까지 희석하였다. 웰은 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한 다음 행구었다. 0.1% BSA/PBS Tween 중의 항-기니아피그 IgG HRP 1/5000 희석물을 준비하여 행군 웰에 100 μl씩 첨가하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 인큐베이션한 다음 행구었다. 10 mL 당 정제 1개씩 Thermo-Fisher OPD 정제를 이용해 OPD 기질을 준비하였다. Thermo-Fisher 기질 완충제를 1/10으로 첨가하고 (각 웰에 100 μl씩 첨가), 혼합물은 15분간 인큐베이션하였다. 2N H₂SO₄ 50 μl를 첨가하여 반응을 중단시켰으며, 플레이트를 Molecular Devices Spectromax에서 490 nm에서 판독하였다. 역가는 최대 OD의 50%를 제공하는 희석 인수로 정의하였으며, 희석 수치 사이인 경우에는 외삽하였다.

[0348] **실시예 3: 본원에 기술된 번역원으로 면역화한 동물의 혈청을 이용한 알츠하이머 뇌 조직 염색.**

[0349] 신선한 냉동 인간 뇌 조직의 부검 블럭 (~0.5 g)을 최적 절단 온도 화합물 (OCT 화합물)에서 포매 처리하고, 크라이오스텝을 사용해 절단하여 10 μm 단편을 수득하였다. 조직 단편을 글루코스옥시다제 및 β D-글루코스 용액에 소듐 아지드의 존재 하에 넣어, 내인성 퍼옥시다제에 대해 차단 처리하였다. 조직 단편이 준비되면, 본원에 기술된 백신으로 면역화한 동물로부터 명시된 동물 혈청으로 2가지 희석 비율 (1:300 및 1:1500)에서 중 특이적인 적절한 이차 항체 및 DAKO DAB 검출 키트를 제조사의 지침에 따라 사용해 염색하였다. 염색은 자동 Leica Bond Stainer를 사용해 처리하였다. 결과는 본원에 기술된 백신으로 면역화한 동물의 혈청이 알츠하이머 환자의 인간 뇌 조직에서 Aβ, tau, 및/또는 α-시누클레인에 특이적인 항체를 포함하는지 여부를 나타낸다.

[0350] **실시예 4: 백신 접종한 동물의 혈청은 용해성 Aβ 응집물이 뉴런에 결합하는 것을 차단한다.**

[0351] E18 일차 랫 해머 뉴런을 기존에 개시된 바와 같이 배양하였다 (Zago, *et al.* "Neutralization of Soluble, Synaptotoxic Amyloid β Species by Antibodies Is Epitope Specific", *J Neurosci.* 2012 Feb 22; 32(8): 2696-2702). 용해성 Aβ 응집물을 동물 백신 혈청을 첨가하여 또는 비-첨가하여 배양물 DIV14-21에서 예비 인큐베이션하여 용해성 Aβ 응집물이 신경돌기에 결합하지 않도록 차단 처리하였다. 표 3에 나타난 번역원 펩타이드로 백신 접종한 동물로부터 동물 혈청을 단리하였다. 신선한, 비-표지된, 바이오틴화된 또는 (9:1) 용해성 Aβ를 하루 전 준비하여, 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 각 희석한 혈청 샘플 (1:1000, 1:300 및 1:100)과 용해

성 Aβ 용액을 2x 최종 농도로, 최종 처리 부피의 1/2로 NeuroBasal-no phenol red (NB-NPR) 매질을 사용해 준비하였다. 이를 최종 부피의 1/2의 2x 용해성 Aβ와 최종 부피의 1/2의 2x 희석 동물 백신 혈청과 혼합하여, 1x 최종 농도의 최종 처리 부피를 만들었으며, 이를 잘 혼합한 다음 30분간 37°C에서 예비 인큐베이션하였다. E18 뉴런을 NB-NPR로 150 μl/웰로 행군 후 결합 처리제를 첨가하였다. 백신 접종한 동물의 동물 혈청/Aβ 처리제를 E18 뉴런에 60 μl/웰로 첨가한 다음 30분간 37°C에서 정상적인 인큐베이터 조건 (5% CO₂; 9% O₂)에서 인큐베이션하였다. 세포를 150 μl/웰 NB-NPR로 2번 행군 다음 4% 파라포름알데하이드/1x DPBS에서 20분간 고정하였다. 세포를 0.1 TX-100으로 5분간 투과 처리하고, 10% 정상 염소 혈청 (HGS)을 이용해 1시간 동안 실온 (RT)에서 차단 처리하였다. 세포를 MAP2 & NeuN 일차 항체와, 1% BSA + 1% NGS가 함유된 1x DPBS 중에, 100 μl/웰로 밤새 4°C에서 인큐베이션하였다. 다음날, 세포를 150 μl/웰 1x DPBS로 각각 5분씩 2번 행구었다. 이차 항체를 100 μl/웰 1x DPBS + 1% BSA + 1% NGS 중에 첨가하여 1시간 동안 RT에서 두었다. HCI (high-content imaging) 분석을 수행하여, Operetta HCI CLS 장치 (Perkin Elmer; 수정된 신경돌기 성장 알고리즘: 40x H₂O 배율; 40 필드/웰; (n=3)/조건; 데이터는 평균 (+/-) SD로 나타냄)를 사용해 용해성 응집물 Aβ가 신경돌기에 결합하는 것을 정량하였으며; 각각의 신경돌기 트리를 추적하고 광학 필드 당 세포체 개수를 계수하기 위해 MAP2 & NeuN (Abcam) 뉴런 마커를 사용하였으며; 신경돌기 Aβ 용해성 응집물 스팟은 스트렙타비딘-488 또는 다클론 Aβ 항체 (Thermo; Millipore)를 이용해 검출하고; 데이터는 Aβ 용해성 응집물 스팟 개수/뉴런 (또는 적분 강도로서)으로 기록하였다

[0352] 각 검사 조건에서 웰 당 뉴런 약 80-150개를 관찰하였다. 결과는, 본 발명의 면역원 펩타이드로 백신 접종한 동물의 동물 혈청이 용해성 Aβ 응집물이 뉴런에 결합하는 것을 차단할 수 있는 Aβ 특이 항체를 포함하는지를 보여준다.

[0353] **실시예 5: 백신 접종한 동물의 혈청은 인간 뇌 조직에서 Aβ 플라크 및/또는 Tau 병태 및/또는 시누클레인 병태를 염색한다.**

[0354] 부검한 알츠하이머 질환 기증자 또는 질환이 없는 대조군으로부터 수득한 신선한 냉동 인간 뇌 조직을 OCT에서 포매하고, 크라이오스탯에서 절단하여 10 μm 냉동 단편을 만들었다. 이 조직 단편을 글루코스 옥시다제 및 β D-글루코스 용액에 소듐 아지드의 존재 하에 인큐베이션하여, 내인성 퍼옥시다제에 대해 차단 처리하였다. 백신 접종한 동물 (표 3에 나타낸 바와 같은 면역원 펩타이드로 백신 접종한 동물) 또는 대조군 동물로부터 유래한 혈청으로 1:1000 희석율로 Leica Bond Rx Stainer (Leica Biosystems)에서 염색을 수행하였다. 항체 결합성은 Bond Polymer Refine Detection Kit (DS9800, Leica Biosystems)를 사용해 항-마우스 폴리머 검출, DAB 가시화 및 헤마톡실린 핵 대조-염색에 기반하여 검출하였다. 커버-슬리핑 후, 염색된 조직 슬라이드를 Hamamatsu NanoZoomer 2.0HT 슬라이드 스캐너 (Hamamatsu Corporation) 및 NDP.scan, 2.5.85 소프트웨어를 사용해 영상을 디지털 촬영하였다. 디지털 처리한 영상을 검토하고, NDP.view, 2.7.43.0 소프트웨어를 사용해 분석하였다.

[0355] 결과들은, Aβ 플라크 및/또는 tau 신경섬유 덩어리, 및/또는 α-시누클레인에 기반한 시누클레인 병증이 전형적인 조직병리학적 특징에 기반하여 동정됨을 보여준다. 이러한 병리학적 특성은 대조군 동물 혈청과 인큐베이션한 조직에서는 관찰되지 않았다. 질병이 없는 조직은, 본 발명의 면역원 펩타이드로 백신 접종한 동물의 혈청과 인큐베이션하였을 때, 이러한 병리학적 염색이 관찰되지 않았다. 본원에 개시된 면역원은 Aβ의 식세포 작용을 유발할 수 있는 Aβ 항체 역할을 생성하였으며, 시누클레인 역할은 시누클레인 용해성 응집물이 세포내 내재화되는 것을 방지할 수 있다.

[0356] 본 발명의 다양한 구체적인 구현예들이 본원에 기술되었지만, 본 발명이 이러한 구체적인 구현예들로 제한되지 않으며 본 발명의 범위 및 사상으로부터 벗어나지 않으면서 당해 기술 분야의 당업자에 의해 다양한 변화 또는 수정이 이루어질 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0357] **서열**

[0358] 서열번호 1 - Abeta (Aβ) 1-42

[0359] DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA

[0360] 서열번호 2 - tau (UniProtKB - P10636 (호모 사피엔스))

[0361] >P10636-8 (이소형 Tau-F)

[0362] 10 20 30 40 50

[0363] MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD AGLKESPLQT
 [0364] 60 70 80 90 100
 [0365] PTEDGSEEPG SETSDAKSTP TAEDVTAPLV DEGAPGKQAA AQPHTEIPEG
 [0366] 110 120 130 140 150
 [0367] TTAEAEAGIGD TPSLEDEAAG HVTQARMVSK SKDGTGSDDK KAKGADGKTK
 [0368] 160 170 180 190 200
 [0369] IATPRGAAPP GQKGQANATR IPAKTPPAPK TPPSSGEPPK SGDRSGYSSP
 [0370] 210 220 230 240 250
 [0371] GSPGTPGSR S RTPSLPTPPT REPKKVAVVR TPPKSPSSAK SRLQTAPVPM
 [0372] 260 270 280 290 300
 [0373] PDLKNVSKSI GSTENLKHQP GGGKVQI INK KLDLSNVQSK CGSKDNIKHV
 [0374] 310 320 330 340 350
 [0375] PGGGSVQIVY KPVDSLKVTS KCGSLGNIHH KPGGGQVEVK SEKLDKDRV
 [0376] 360 370 380 390 400
 [0377] QSKIGSLDNI THVPGGGNKK IETHKLTFRE NAKAKTDHGA EIVYKSPVVS
 [0378] 410 420 430 440
 [0379] GDTSPRHLSN VSSTGSIDMV DSPQLATLAD EVSASLAKQG L

[0380] **A-β 번역원:**

[0381] DAEFRHDSGY (서열번호 03)
 [0382] DAEFRHDSG (서열번호 04)
 [0383] DAEFRHDS (서열번호 05)
 [0384] DAEFRHD (서열번호 06)
 [0385] DAEFRH (서열번호 07)
 [0386] DAEFR (서열번호 08)
 [0387] DAEF (서열번호 09)
 [0388] DAE (서열번호 10)
 [0389] AEFRHDSGY (서열번호 11)
 [0390] AEFRHDSG (서열번호 12)
 [0391] AEFRHDS (서열번호 13)
 [0392] AEFRHD (서열번호 14)
 [0393] AEFRH (서열번호 15)
 [0394] AEFR (서열번호 16)
 [0395] AEF (서열번호 17)
 [0396] EFRHDSGY (서열번호 18)
 [0397] EFRHDSG (서열번호 19)
 [0398] EFRHDS (서열번호 20)

- [0399] EFRHD (서열번호 21)
- [0400] EFRH (서열번호 22)
- [0401] EFR (서열번호 23)
- [0402] FRHDSGY (서열번호 24)
- [0403] FRHDSG (서열번호 25)
- [0404] FRHDS (서열번호 26)
- [0405] FRHD (서열번호 27)
- [0406] FRH (서열번호 28)
- [0407] RHDSGY (서열번호 29)
- [0408] RHDSG (서열번호 30)
- [0409] RHDS (서열번호 31)
- [0410] RHD (서열번호 32)
- [0411] HDSGY (서열번호 33)
- [0412] HDSG (서열번호 34)
- [0413] HDS (서열번호 35)
- [0414] DSGY (서열번호 36)
- [0415] DSG (서열번호 37)
- [0416] SGY (서열번호 38)
- [0417] VHHQKLVFFA (서열번호 1002)
- [0418] VHHQKLVFF (서열번호 1003)
- [0419] VHHQKLVF (서열번호 1004)
- [0420] VHHQKLV (서열번호 1005)
- [0421] VHHQKL (서열번호 1006)
- [0422] HHQKLVFFAE (서열번호 1007)
- [0423] HHQKLVFFA (서열번호 1008)
- [0424] HHQKLVFF (서열번호 1009)
- [0425] HHQKLVF (서열번호 1010)
- [0426] HHQKLV (서열번호 1011)
- [0427] HHQKL (서열번호 1012)
- [0428] HQKLVFFAED (서열번호 1013)
- [0429] HQKLVFFAE (서열번호 1014)
- [0430] HQKLVFFA (서열번호 1015)
- [0431] HQKLVFF (서열번호 1016)
- [0432] HQKLVF (서열번호 1017)
- [0433] HQKLV (서열번호 1018)
- [0434] HQKL (서열번호 1019)

- [0435] QKLVFFAEDV (서열번호 1020)
- [0436] QKLVFFAED (서열번호 1021)
- [0437] QKLVFFAE (서열번호 1022)
- [0438] QKLVFFA (서열번호 1023)
- [0439] QKLVFF (서열번호 1024)
- [0440] QKLVF (서열번호 1025)
- [0441] QKLV (서열번호 1026)
- [0442] QKL (서열번호 1027)
- [0443] KLVFFAEDVG (서열번호 1028)
- [0444] KLVFFAEDV (서열번호 1029)
- [0445] KLVFFAED (서열번호 1030)
- [0446] KLVFFAE (서열번호 1031)
- [0447] KLVFFA (서열번호 1032)
- [0448] KLVFF (서열번호 1033)
- [0449] KLVF (서열번호 1034)
- [0450] KLV (서열번호 1035)
- [0451] LVFFAEDVG (서열번호 1036)
- [0452] LVFFAEDV (서열번호 1037)
- [0453] LVFFAED (서열번호 1038)
- [0454] LVFFAE (서열번호 1039)
- [0455] LVFFA (서열번호 1040)
- [0456] LVFF (서열번호 1041)
- [0457] LVF (서열번호 1042)
- [0458] VFFAEDVG (서열번호 1043)
- [0459] VFFAEDV (서열번호 1044)
- [0460] VFFAED (서열번호 1045)
- [0461] VFFAE (서열번호 1046)
- [0462] VFFA (서열번호 1047)
- [0463] VFF (서열번호 1048)
- [0464] FFAEDVG (서열번호 1049)
- [0465] FFAEDV (서열번호 1050)
- [0466] FFAED (서열번호 1051)
- [0467] FFAE (서열번호 1052)
- [0468] FFA (서열번호 1053)
- [0469] FAEDVG (서열번호 1054)
- [0470] FAEDV (서열번호 1055)

- [0471] FAED (서열번호 1056)
- [0472] FAE (서열번호 1057)
- [0473] **Tau 번역원**
- [0474] QIVYKPV (서열번호 39)
- [0475] QIVYKP (서열번호 40)
- [0476] QIVYKSV (서열번호 41)
- [0477] EIVYKSV (서열번호 42)
- [0478] QIVYKS (서열번호 997)
- [0479] EIVYKSP (서열번호 43)
- [0480] EIVYKS (서열번호 998)
- [0481] EIVYKPV (서열번호 44)
- [0482] EIVYKP (서열번호 999)
- [0483] IVYKSPV (서열번호 45)
- [0484] IVYK (서열번호 46)
- [0485] CNIKHVPG (서열번호 1000)
- [0486] CNIKHVP (서열번호 47)
- [0487] NIKHVP (서열번호 48)
- [0488] HVPGGG (서열번호 49)
- [0489] HVPGG (서열번호 50)
- [0490] HKPGGG (서열번호 51)
- [0491] HKPGG (서열번호 52)
- [0492] KHVPGGG (서열번호 53)
- [0493] KHVPGG (서열번호 54)
- [0494] HQPGGG (서열번호 55)
- [0495] HQPGG (서열번호 56)
- [0496] NIKHVPG (서열번호 57)
- [0497] VQIINK (서열번호 146)
- [0498] VQIINKK (서열번호 147)
- [0499] VQIINKKL (서열번호 148)
- [0500] QIINK (서열번호 149)
- [0501] QIINKK (서열번호 150)
- [0502] QIINKKL (서열번호 151)
- [0503] EAAGHVTQC (서열번호 152)
- [0504] EAAGHVTQAR (서열번호 153)
- [0505] AAGHVTQAC (서열번호 154)
- [0506] AGHVTQARC (서열번호 155)

- [0507] AGHVTQAR (서열번호 156)
- [0508] GYTMHQD (서열번호 157)
- [0509] QGGYTMHC (서열번호 158)
- [0510] QGGYTMHQD (서열번호 159)
- [0511] GGYTMHQC (서열번호 160)
- [0512] VPGGGSVQIV (서열번호 161)
- [0513] PGGGSVQIV (서열번호 162)
- [0514] GGGSVQIV (서열번호 163)
- [0515] GGSVQIV (서열번호 164)
- [0516] GSVQIV (서열번호 165)
- [0517] SVQIV (서열번호 166)
- [0518] VQIV (서열번호 167)
- [0519] QIV (서열번호 168)
- [0520] PGGGSVQIVY (서열번호 169)
- [0521] GGGSVQIVY (서열번호 170)
- [0522] GGSVQIVY (서열번호 171)
- [0523] GSVQIVY (서열번호 172)
- [0524] SVQIVY (서열번호 173)
- [0525] VQIVY (서열번호 174)
- [0526] QIVY (서열번호 175)
- [0527] IVY (서열번호 176)
- [0528] GGGSVQIVYK (서열번호 177)
- [0529] GGSVQIVYK (서열번호 178)
- [0530] GSVQIVYK (서열번호 179)
- [0531] SVQIVYK (서열번호 180)
- [0532] VQIVYK (서열번호 181)
- [0533] QIVYK (서열번호 182)
- [0534] VYK (서열번호 183)
- [0535] GGSVQIVYKP (서열번호 184)
- [0536] GSVQIVYKP (서열번호 185)
- [0537] SVQIVYKP (서열번호 186)
- [0538] VQIVYKP (서열번호 187)
- [0539] IVYKP (서열번호 188)
- [0540] VYKP (서열번호 189)
- [0541] YKP (서열번호 190)
- [0542] GSVQIVYKPV (서열번호 191)

- [0543] SVQIVYKPV (서열번호 192)
- [0544] VQIVYKPV (서열번호 193)
- [0545] IVYKPV (서열번호 194)
- [0546] VYKPV (서열번호 195)
- [0547] YKPV (서열번호 196)
- [0548] KPV (서열번호 197)
- [0549] SVQIVYKPV D (서열번호 198)
- [0550] VQIVYKPV D (서열번호 199)
- [0551] QIVYKPV D (서열번호 200)
- [0552] IVYKPV D (서열번호 201)
- [0553] VYKPV D (서열번호 203)
- [0554] YKPV D (서열번호 204)
- [0555] KPV D (서열번호 205)
- [0556] PVD (서열번호 206)
- [0557] VQIVYKPV DL (서열번호 207)
- [0558] QIVYKPV DL (서열번호 208)
- [0559] IVYKPV DL (서열번호 209)
- [0560] VYKPV DL (서열번호 210)
- [0561] YKPV DL (서열번호 211)
- [0562] KPV DL (서열번호 212)
- [0563] PVDL (서열번호 213)
- [0564] VDL (서열번호 214)
- [0565] QIVYKPV DLS (서열번호 215)
- [0566] IVYKPV DLS (서열번호 216)
- [0567] VYKPV DLS (서열번호 217)
- [0568] YKPV DLS (서열번호 218)
- [0569] KPV DLS (서열번호 219)
- [0570] PVDLS (서열번호 220)
- [0571] VDLS (서열번호 221)
- [0572] DLS (서열번호 222)
- [0573] IVYKPV DLSK (서열번호 223)
- [0574] VYKPV DLSK (서열번호 224)
- [0575] YKPV DLSK (서열번호 225)
- [0576] KPV DLSK (서열번호 226)
- [0577] PVDLSK (서열번호 227)
- [0578] VDLSK (서열번호 228)

- [0579] DLSK (서열번호 229)
- [0580] LSK (서열번호 230)
- [0581] VYKPVDSLKV (서열번호 231)
- [0582] YKPVDSLKV (서열번호 232)
- [0583] KPVDSLKV (서열번호 233)
- [0584] PVDLSKV (서열번호 234)
- [0585] VDLSKV (서열번호 235)
- [0586] DLSKV (서열번호 236)
- [0587] LSKV (서열번호 237)
- [0588] SKV (서열번호 238)
- [0589] YKPVDSLKVT (서열번호 239)
- [0590] KPVDSLKVT (서열번호 240)
- [0591] PVDLSKVT (서열번호 241)
- [0592] VDLSKVT (서열번호 242)
- [0593] AKTDHGAEIV (서열번호 243)
- [0594] KTDHGAEIV (서열번호 244)
- [0595] TDHGAEIV (서열번호 245)
- [0596] DHGAEIV (서열번호 246)
- [0597] HGAEIV (서열번호 247)
- [0598] GAEIV (서열번호 248)
- [0599] AEIV (서열번호 249)
- [0600] EIV (서열번호 250)
- [0601] KTDHGAEIVY (서열번호 251)
- [0602] TDHGAEIVY (서열번호 252)
- [0603] DHGAEIVY (서열번호 253)
- [0604] HGAEIVY (서열번호 254)
- [0605] GAEIVY (서열번호 255)
- [0606] AEIVY (서열번호 256)
- [0607] EIVY (서열번호 257)
- [0608] IVY (서열번호 258)
- [0609] TDHGAEIVYK (서열번호 259)
- [0610] DHGAEIVYK (서열번호 260)
- [0611] HGAEIVYK (서열번호 261)
- [0612] GAEIVYK (서열번호 262)
- [0613] AEIVYK (서열번호 263)
- [0614] EIVYK (서열번호 264)

- [0615] IVYK (서열번호 265)
- [0616] DHGAEIVYKS (서열번호 266)
- [0617] HGAEIVYKS (서열번호 267)
- [0618] GAEIVYKS (서열번호 268)
- [0619] AEIVYKS (서열번호 269)
- [0620] EIVYKS (서열번호 270)
- [0621] IVYKS (서열번호 271)
- [0622] VYKS (서열번호 272)
- [0623] YKS (서열번호 273)
- [0624] HGAEIVYKSP (서열번호 274)
- [0625] GAEIVYKSP (서열번호 275)
- [0626] AEIVYKSP (서열번호 276)
- [0627] EIVYKSP (서열번호 277)
- [0628] IVYKSP (서열번호 278)
- [0629] VYKSP (서열번호 279)
- [0630] YKSP (서열번호 280)
- [0631] KSP (서열번호 281)
- [0632] GAEIVYKSPV (서열번호 282)
- [0633] AEIVYKSPV (서열번호 283)
- [0634] EIVYKSPV (서열번호 284)
- [0635] IVYKSPV (서열번호 285)
- [0636] VYKSPV (서열번호 286)
- [0637] YKSPV (서열번호 287)
- [0638] KSPV (서열번호 288)
- [0639] SPV (서열번호 289)
- [0640] AEIVYKSPVV (서열번호 290)
- [0641] EIVYKSPVV (서열번호 291)
- [0642] IVYKSPVV (서열번호 292)
- [0643] VYKSPVV (서열번호 293)
- [0644] YKSPVV (서열번호 294)
- [0645] KSPVV (서열번호 295)
- [0646] SPVV (서열번호 296)
- [0647] PVV (서열번호 297)
- [0648] EIVYKSPVVS (서열번호 298)
- [0649] IVYKSPVVS (서열번호 299)
- [0650] VYKSPVVS (서열번호 300)

- [0651] YKSPVVS (서열번호 301)
- [0652] KSPVVS (서열번호 302)
- [0653] SPVVS (서열번호 303)
- [0654] PVVS (서열번호 304)
- [0655] VVS (서열번호 305)
- [0656] IVYKSPVVSG (서열번호 306)
- [0657] VYKSPVVSG (서열번호 307)
- [0658] YKSPVVSG (서열번호 308)
- [0659] KSPVVSG (서열번호 309)
- [0660] SPVVSG (서열번호 310)
- [0661] PVVSG (서열번호 311)
- [0662] VVSG (서열번호 312)
- [0663] VSG (서열번호 313)
- [0664] VYKSPVVSGD (서열번호 314)
- [0665] YKSPVVSGD (서열번호 315)
- [0666] KSPVVSGD (서열번호 316)
- [0667] SPVVSGD (서열번호 317)
- [0668] PVVSGD (서열번호 318)
- [0669] VVSGD (서열번호 319)
- [0670] VSGD (서열번호 320)
- [0671] SGD (서열번호 321)
- [0672] YKSPVVSGDT (서열번호 322)
- [0673] KSPVVSGDT (서열번호 323)
- [0674] SPVVSGDT (서열번호 324)
- [0675] PVVSGDT (서열번호 325)
- [0676] VVSGDT (서열번호 326)
- [0677] VSGDT (서열번호 327)
- [0678] SGDT (서열번호 328)
- [0679] GDT (서열번호 329)
- [0680] KSPVVSGDTS (서열번호 330)
- [0681] SPVVSGDTS (서열번호 331)
- [0682] PVVSGDTS (서열번호 332)
- [0683] VVSGDTS (서열번호 333)
- [0684] VSGDTS (서열번호 334)
- [0685] SGDTS (서열번호 335)
- [0686] GDTS (서열번호 336)

- [0687] DTS (서열번호 337)
- [0688] SPVVSGDTSP (서열번호 338)
- [0689] PVVSGDTSP (서열번호 339)
- [0690] VVSGDTSP (서열번호 340)
- [0691] VSGDTSP (서열번호 341)
- [0692] SGTSP (서열번호 342)
- [0693] GDTSP (서열번호 343)
- [0694] DTSP (서열번호 344)
- [0695] TSP (서열번호 345)
- [0696] PVVSGDTSPR (서열번호 346)
- [0697] VVSGDTSPR (서열번호 347)
- [0698] VSGDTSPR (서열번호 348)
- [0699] SGTSPR (서열번호 349)
- [0700] GDTSPR (서열번호 350)
- [0701] DTSPR (서열번호 351)
- [0702] TSPR (서열번호 352)
- [0703] SPR (서열번호 353)
- [0704] HQPGGGKVQI (서열번호 354)
- [0705] QPGGGKVQI (서열번호 355)
- [0706] PGGGKVQI (서열번호 356)
- [0707] GGGKVQI (서열번호 357)
- [0708] GGGKVQI (서열번호 358)
- [0709] GKVQI (서열번호 359)
- [0710] KVQI (서열번호 360)
- [0711] VQI (서열번호 361)
- [0712] QPGGGKVQII (서열번호 362)
- [0713] PGGGKVQII (서열번호 363)
- [0714] GGGKVQII (서열번호 365)
- [0715] GGGKVQII (서열번호 366)
- [0716] GKVQII (서열번호 367)
- [0717] KVQII (서열번호 368)
- [0718] VQII (서열번호 369)
- [0719] QII (서열번호 370)
- [0720] PGGGKVQIIN (서열번호 371)
- [0721] GGGKVQIIN (서열번호 372)
- [0722] GGGKVQIIN (서열번호 373)

- [0723] GKVQIIN (서열번호 374)
- [0724] KVQIIN (서열번호 375)
- [0725] VQIIN (서열번호 376)
- [0726] QIIN (서열번호 377)
- [0727] IIN (서열번호 378)
- [0728] GGGKVQIINK (서열번호 379)
- [0729] GGGKVQIINK (서열번호 380)
- [0730] GKVQIINK (서열번호 381)
- [0731] KVQIINK (서열번호 382)
- [0732] IINK (서열번호 383)
- [0733] INK (서열번호 384)
- [0734] GGGKVQIINKK (서열번호 385)
- [0735] GKVQIINKK (서열번호 386)
- [0736] KVQIINKK (서열번호 387)
- [0737] IINKK (서열번호 388)
- [0738] INKK (서열번호 389)
- [0739] NKK (서열번호 390)
- [0740] GKVQIINKKL (서열번호 391)
- [0741] KVQIINKKL (서열번호 392)
- [0742] IINKKL (서열번호 393)
- [0743] INKKL (서열번호 394)
- [0744] NKKL (서열번호 395)
- [0745] KKL (서열번호 396)
- [0746] KVQIINKKLD (서열번호 397)
- [0747] VQIINKKLD (서열번호 398)
- [0748] QIINKKLD (서열번호 399)
- [0749] IINKKLD (서열번호 400)
- [0750] INKKLD (서열번호 401)
- [0751] NKKLD (서열번호 402)
- [0752] KKLD (서열번호 403)
- [0753] KLD (서열번호 404)
- [0754] VQIINKKLDL (서열번호 405)
- [0755] QIINKKLDL (서열번호 406)
- [0756] IINKKLDL (서열번호 407)
- [0757] INKKLDL (서열번호 408)
- [0758] NKKLDL (서열번호 409)

- [0759] KKL DL (서열번호 410)
- [0760] KLDL (서열번호 411)
- [0761] LDL (서열번호 412)
- [0762] QIINKKLDLS (서열번호 413)
- [0763] IINKKLDLS (서열번호 414)
- [0764] INKKLDLS (서열번호 415)
- [0765] NKKLDLS (서열번호 416)
- [0766] KKL DLS (서열번호 417)
- [0767] KLDLS (서열번호 418)
- [0768] LDLS (서열번호 419)
- [0769] IINKKLDLSN (서열번호 420)
- [0770] INKKLDLSN (서열번호 421)
- [0771] NKKLDLSN (서열번호 422)
- [0772] KKL DLSN (서열번호 423)
- [0773] KLDLSN (서열번호 424)
- [0774] LDLSN (서열번호 425)
- [0775] DLSN (서열번호 426)
- [0776] LSN (서열번호 427)
- [0777] INKKLDLSNV (서열번호 428)
- [0778] NKKLDLSNV (서열번호 429)
- [0779] KKL DLSNV (서열번호 430)
- [0780] KLDLSNV (서열번호 431)
- [0781] LDLSNV (서열번호 432)
- [0782] DLSNV (서열번호 433)
- [0783] LSNV (서열번호 434)
- [0784] SNV (서열번호 435)
- [0785] NKKLDLSNVQ (서열번호 436)
- [0786] KKL DLSNVQ (서열번호 437)
- [0787] KLDLSNVQ (서열번호 438)
- [0788] LDLSNVQ (서열번호 439)
- [0789] DLSNVQ (서열번호 440)
- [0790] LSNVQ (서열번호 441)
- [0791] SNVQ (서열번호 442)
- [0792] NVQ (서열번호 443)
- [0793] KKL DLSNVQS (서열번호 444)
- [0794] KLDLSNVQS (서열번호 445)

- [0795] LDLSNVQS (서열번호 446)
- [0796] DLSNVQS (서열번호 447)
- [0797] LSNVQS (서열번호 448)
- [0798] SNVQS (서열번호 449)
- [0799] NVQS (서열번호 450)
- [0800] VQS (서열번호 451)
- [0801] SKCGSKDNIK (서열번호 452)
- [0802] KCGSKDNIK (서열번호 453)
- [0803] CGSKDNIK (서열번호 454)
- [0804] GSKDNIK (서열번호 455)
- [0805] SKDNIK (서열번호 456)
- [0806] KDNIK (서열번호 457)
- [0807] DNIK (서열번호 458)
- [0808] NIK (서열번호 459)
- [0809] KCGSKDNIKH (서열번호 460)
- [0810] CGSKDNIKH (서열번호 461)
- [0811] GSKDNIKH (서열번호 462)
- [0812] SKDNIKH (서열번호 463)
- [0813] KDNIKH (서열번호 464)
- [0814] DNIKH (서열번호 465)
- [0815] NIKH (서열번호 466)
- [0816] IKH (서열번호 467)
- [0817] CGSKDNIKHV (서열번호 468)
- [0818] GSKDNIKHV (서열번호 469)
- [0819] SKDNIKHV (서열번호 470)
- [0820] KDNIKHV (서열번호 471)
- [0821] DNIKHV (서열번호 472)
- [0822] NIKHV (서열번호 473)
- [0823] IKHV (서열번호 474)
- [0824] KHV (서열번호 475)
- [0825] GSKDNIKHVP (서열번호 476)
- [0826] SKDNIKHVP (서열번호 477)
- [0827] KDNIKHVP (서열번호 478)
- [0828] DNIKHVP (서열번호 479)
- [0829] IKHVP (서열번호 480)
- [0830] KHVP (서열번호 481)

- [0831] HVP (서열번호 482)
- [0832] SKDNIKHVPG (서열번호 483)
- [0833] KDNIKHVPG (서열번호 484)
- [0834] DNIKHVPG (서열번호 485)
- [0835] NIKHVPG (서열번호 486)
- [0836] IKHVPG (서열번호 487)
- [0837] KHVPG (서열번호 488)
- [0838] HVPG (서열번호 489)
- [0839] VPG (서열번호 490)
- [0840] KDNIKHVPGG (서열번호 491)
- [0841] DNIKHVPGG (서열번호 492)
- [0842] NIKHVPGG (서열번호 493)
- [0843] IKHVPGG (서열번호 494)
- [0844] KHVPGG (서열번호 495)
- [0845] VPGG (서열번호 496)
- [0846] PGG (서열번호 497)
- [0847] DNIKHVPGGG (서열번호 498)
- [0848] NIKHVPGGG (서열번호 499)
- [0849] IKHVPGGG (서열번호 500)
- [0850] VPGGG (서열번호 501)
- [0851] PGGG (서열번호 502)
- [0852] GGG (서열번호 503)
- [0853] NIKHVPGGGG (서열번호 504)
- [0854] IKHVPGGGG (서열번호 505)
- [0855] KHVPGGGG (서열번호 506)
- [0856] HVPGGGG (서열번호 507)
- [0857] VPGGGG (서열번호 508)
- [0858] PGGGG (서열번호 509)
- [0859] GGGG (서열번호 510)
- [0860] GGS (서열번호 511)
- [0861] IKHVPGGGSV (서열번호 512)
- [0862] KHVPGGGSV (서열번호 513)
- [0863] HVPGGGSV (서열번호 514)
- [0864] VPGGGSV (서열번호 515)
- [0865] PGGGSV (서열번호 516)
- [0866] GGGSV (서열번호 517)

- [0867] GGSV (서열번호 518)
- [0868] GSV (서열번호 519)
- [0869] KHVPGGGSVQ (서열번호 520)
- [0870] HVPGGGSVQ (서열번호 521)
- [0871] VPGGGSVQ (서열번호 522)
- [0872] PGGGSVQ (서열번호 523)
- [0873] GGSVQ (서열번호 524)
- [0874] GGSVQ (서열번호 525)
- [0875] GSVQ (서열번호 526)
- [0876] SVQ (서열번호 527)
- [0877] HVPGGGSVQI (서열번호 528)
- [0878] VPGGGSVQI (서열번호 529)
- [0879] PGGGSVQI (서열번호 530)
- [0880] GGSVQI (서열번호 531)
- [0881] GGSVQI (서열번호 532)
- [0882] GSVQI (서열번호 533)
- [0883] SVQI (서열번호 534)
- [0884] GGSVQIVYKS (서열번호 535)
- [0885] GSVQIVYKS (서열번호 536)
- [0886] SVQIVYKS (서열번호 537)
- [0887] VQIVYKS (서열번호 538)
- [0888] QIVYKS (서열번호 539)
- [0889] IVYKS (서열번호 540)
- [0890] VYKS (서열번호 541)
- [0891] YKS (서열번호 542)
- [0892] GSVQIVYKSV (서열번호 543)
- [0893] SVQIVYKSV (서열번호 544)
- [0894] VQIVYKSV (서열번호 545)
- [0895] QIVYKSV (서열번호 546)
- [0896] IVYKSV (서열번호 547)
- [0897] VYKSV (서열번호 548)
- [0898] YKSV (서열번호 549)
- [0899] SVQIVYKSVD (서열번호 550)
- [0900] VQIVYKSVD (서열번호 551)
- [0901] QIVYKSVD (서열번호 552)
- [0902] IVYKSVD (서열번호 553)

- [0903] VYKSVD (서열번호 554)
- [0904] YKSVD (서열번호 555)
- [0905] KSVD (서열번호 556)
- [0906] SVD (서열번호 557)
- [0907] VQIVYKSVDL (서열번호 558)
- [0908] QIVYKSVDL (서열번호 559)
- [0909] IVYKSVDL (서열번호 560)
- [0910] VYKSVDL (서열번호 561)
- [0911] YKSVDL (서열번호 562)
- [0912] KSVDL (서열번호 563)
- [0913] SVDL (서열번호 564)
- [0914] QIVYKSVDLS (서열번호 565)
- [0915] IVYKSVDLS (서열번호 566)
- [0916] VYKSVDLS (서열번호 567)
- [0917] YKSVDLS (서열번호 568)
- [0918] KSVDLS (서열번호 569)
- [0919] SVDLS (서열번호 570)
- [0920] IVYKSVDLSK (서열번호 571)
- [0921] VYKSVDLSK (서열번호 572)
- [0922] YKSVDLSK (서열번호 573)
- [0923] KSVDLSK (서열번호 574)
- [0924] SVDLSK (서열번호 364)
- [0925] VYKSVDLSKV (서열번호 575)
- [0926] YKSVDLSKV (서열번호 576)
- [0927] KSVDLSKV (서열번호 577)
- [0928] SVDLSKV (서열번호 578)
- [0929] YKSVDLSKVT (서열번호 579)
- [0930] KSVDLSKVT (서열번호 580)
- [0931] SVDLSKVT (서열번호 581)
- [0932] DLSKVT (서열번호 582)
- [0933] LSKVT (서열번호 583)
- [0934] SKVT (서열번호 584)
- [0935] KVT (서열번호 585)
- [0936] HGAEIVYKSV (서열번호 586)
- [0937] GAEIVYKSV (서열번호 587)
- [0938] AEIVYKSV (서열번호 588)

- [0939] GAEIVYKSVV (서열번호 589)
- [0940] AEIVYKSVV (서열번호 590)
- [0941] EIVYKSVV (서열번호 591)
- [0942] IVYKSVV (서열번호 592)
- [0943] VYKSVV (서열번호 593)
- [0944] YKSVV (서열번호 594)
- [0945] KSVV (서열번호 595)
- [0946] SVV (서열번호 596)
- [0947] AEIVYKSVVS (서열번호 597)
- [0948] EIVYKSVVS (서열번호 598)
- [0949] IVYKSVVS (서열번호 599)
- [0950] VYKSVVS (서열번호 600)
- [0951] YKSVVS (서열번호 601)
- [0952] KSVVS (서열번호 602)
- [0953] SVVS (서열번호 603)
- [0954] EIVYKSVVSG (서열번호 604)
- [0955] IVYKSVVSG (서열번호 605)
- [0956] VYKSVVSG (서열번호 606)
- [0957] YKSVVSG (서열번호 607)
- [0958] KSVVSG (서열번호 608)
- [0959] SVVSG (서열번호 609)
- [0960] VVSG (서열번호 610)
- [0961] VSG (서열번호 611)
- [0962] IVYKSVVSGD (서열번호 612)
- [0963] VYKSVVSGD (서열번호 613)
- [0964] YKSVVSGD (서열번호 614)
- [0965] KSVVSGD (서열번호 615)
- [0966] SVVSGD (서열번호 616)
- [0967] VVSGD (서열번호 617)
- [0968] VYKSVVSGDT (서열번호 618)
- [0969] YKSVVSGDT (서열번호 619)
- [0970] KSVVSGDT (서열번호 620)
- [0971] SVVSGDT (서열번호 621)
- [0972] YKSVVSGDTS (서열번호 622)
- [0973] KSVVSGDTS (서열번호 623)
- [0974] SVVSGDTS (서열번호 624)

- [0975] YKSVVSGDTS (서열번호 625)
- [0976] KSVVSGDTS (서열번호 626)
- [0977] SVVSGDTS (서열번호 627)
- [0978] VVSGDTS (서열번호 628)
- [0979] KSVVSGDTSP (서열번호 629)
- [0980] SVVSGDTSP (서열번호 630)
- [0981] SVVSGDTSPR (서열번호 631)
- [0982] DHGAEIVYKP (서열번호 632)
- [0983] HGAEIVYKP (서열번호 633)
- [0984] GAEIVYKP (서열번호 634)
- [0985] AEIVYKP (서열번호 635)
- [0986] HGAEIVYKPV (서열번호 636)
- [0987] GAEIVYKPV (서열번호 637)
- [0988] AEIVYKPV (서열번호 638)
- [0989] GAEIVYKPVV (서열번호 639)
- [0990] AEIVYKPVV (서열번호 640)
- [0991] EIVYKPVV (서열번호 641)
- [0992] IVYKPVV (서열번호 642)
- [0993] VYKPVV (서열번호 643)
- [0994] YKPVV (서열번호 644)
- [0995] KPVV (서열번호 645)
- [0996] AEIVYKPVVS (서열번호 646)
- [0997] EIVYKPVVS (서열번호 647)
- [0998] IVYKPVVS (서열번호 648)
- [0999] VYKPVVS (서열번호 649)
- [1000] YKPVVS (서열번호 650)
- [1001] KPVVS (서열번호 651)
- [1002] EIVYKPVVSG (서열번호 652)
- [1003] IVYKPVVSG (서열번호 653)
- [1004] VYKPVVSG (서열번호 654)
- [1005] YKPVVSG (서열번호 655)
- [1006] KPVVSG (서열번호 656)
- [1007] IVYKPVVSGD (서열번호 657)
- [1008] VYKPVVSGD (서열번호 658)
- [1009] YKPVVSGD (서열번호 659)
- [1010] KPVVSGD (서열번호 660)

- [1011] VYKPVVSGDT (서열번호 661)
- [1012] YKPVVSGDT (서열번호 662)
- [1013] KPVVSGDT (서열번호 663)
- [1014] YKPVVSGDTS (서열번호 664)
- [1015] KPVVSGDTS (서열번호 665)
- [1016] PVVSGDTS (서열번호 666)
- [1017] VVSGDTS (서열번호 667)
- [1018] KPVVSGDTSP (서열번호 668)
- [1019] CNIK (서열번호 669)
- [1020] CNIKH (서열번호 670)
- [1021] CNIKHV (서열번호 671)
- [1022] CNIKHVPGG (서열번호 672)
- [1023] CNIKHVPGGG (서열번호 673)
- [1024] CNIKHVPGGGS (서열번호 674)
- [1025] ENLKHQPGGG (서열번호 675)
- [1026] NLKHQPGGG (서열번호 676)
- [1027] LKHQPGGG (서열번호 677)
- [1028] KHQPGGG (서열번호 678)
- [1029] HQPGGG (서열번호 679)
- [1030] QPGGG (서열번호 680)
- [1031] TENLKHQPGG (서열번호 681)
- [1032] ENLKHQPGG (서열번호 682)
- [1033] NLKHQPGG (서열번호 683)
- [1034] LKHQPGG (서열번호 684)
- [1035] KHQPGG (서열번호 685)
- [1036] HQPGG (서열번호 686)
- [1037] QPGG (서열번호 687)
- [1038] TENLKHQPG (서열번호 688)
- [1039] ENLKHQPG (서열번호 689)
- [1040] NLKHQPG (서열번호 690)
- [1041] LKHQPG (서열번호 691)
- [1042] KHQPG (서열번호 692)
- [1043] HQPG (서열번호 693)
- [1044] QPG (서열번호 694)
- [1045] TENLKHQP (서열번호 695)
- [1046] ENLKHQP (서열번호 696)

- [1047] NLKHQP (서열번호 697)
- [1048] LKHQP (서열번호 698)
- [1049] KHQP (서열번호 699)
- [1050] HQP (서열번호 700)
- [1051] TENLKHQ (서열번호 701)
- [1052] ENLKHQ (서열번호 702)
- [1053] NLKHQ (서열번호 703)
- [1054] LKHQ (서열번호 704)
- [1055] KHQ (서열번호 705)
- [1056] TENLKH (서열번호 706)
- [1057] ENLKH (서열번호 707)
- [1058] NLKH (서열번호 708)
- [1059] LKH (서열번호 709)
- [1060] TENLK (서열번호 710)
- [1061] ENLK (서열번호 711)
- [1062] NLK (서열번호 712)
- [1063] TENL (서열번호 713)
- [1064] ENL (서열번호 714)
- [1065] TEN (서열번호 715)
- [1066] KDNIKHVPGGG (서열번호 716)
- [1067] KDNI (서열번호 717)
- [1068] KDN (서열번호 718)
- [1069] IKHVGGG (서열번호 719)
- [1070] IKHVGG (서열번호 720)
- [1071] IKHVG (서열번호 721)
- [1072] KHVGGG (서열번호 722)
- [1073] KHVGG (서열번호 723)
- [1074] KHVG (서열번호 724)
- [1075] LGNIHHKPGGG (서열번호 725)
- [1076] GNIHHKPGGG (서열번호 726)
- [1077] NIHHKPGGG (서열번호 727)
- [1078] IHHKPGGG (서열번호 728)
- [1079] HHKPGGG (서열번호 729)
- [1080] KPGGG (서열번호 730)
- [1081] LGNIHHKPGG (서열번호 731)
- [1082] GNIHHKPGG (서열번호 732)

- [1083] NIHHKPGG (서열번호 733)
- [1084] IHHKPGG (서열번호 734)
- [1085] HHKPGG (서열번호 735)
- [1086] KPGG (서열번호 736)
- [1087] LGNIHHKPG (서열번호 737)
- [1088] GNIHHKPG (서열번호 738)
- [1089] NIHHKPG (서열번호 739)
- [1090] IHHKPG (서열번호 740)
- [1091] HHKPG (서열번호 741)
- [1092] HKPG (서열번호 742)
- [1093] KPG (서열번호 743)
- [1094] LGNIHHKP (서열번호 744)
- [1095] GNIHHKP (서열번호 745)
- [1096] NIHHKP (서열번호 746)
- [1097] IHHKP (서열번호 747)
- [1098] HHKP (서열번호 748)
- [1099] HKP (서열번호 749)
- [1100] LGNIHHK (서열번호 750)
- [1101] GNIHHK (서열번호 751)
- [1102] NIHHK (서열번호 752)
- [1103] IHHK (서열번호 753)
- [1104] HHK (서열번호 754)
- [1105] LGNIHH (서열번호 755)
- [1106] GNIHH (서열번호 756)
- [1107] NIHH (서열번호 757)
- [1108] IHH (서열번호 758)
- [1109] LGNIH (서열번호 759)
- [1110] GNIH (서열번호 760)
- [1111] NIH (서열번호 761)
- [1112] LGNI (서열번호 762)
- [1113] GNI (서열번호 763)
- [1114] LGN (서열번호 764)
- [1115] LDNITHVPGGG (서열번호 765)
- [1116] DNITHVPGGG (서열번호 766)
- [1117] NITHVPGGG (서열번호 767)
- [1118] ITHVPGGG (서열번호 768)

- [1119] THVPGGG (서열번호 769)
- [1120] LDNITHVPGG (서열번호 770)
- [1121] DNITHVPGG (서열번호 771)
- [1122] NITHVPGG (서열번호 772)
- [1123] ITHVPGG (서열번호 773)
- [1124] THVPGG (서열번호 774)
- [1125] LDNITHVPG (서열번호 775)
- [1126] DNITHVPG (서열번호 776)
- [1127] NITHVPG (서열번호 777)
- [1128] ITHVPG (서열번호 778)
- [1129] THVPG (서열번호 779)
- [1130] LDNITHVP (서열번호 780)
- [1131] DNITHVP (서열번호 781)
- [1132] NITHVP (서열번호 782)
- [1133] ITHVP (서열번호 783)
- [1134] THVP (서열번호 784)
- [1135] LDNITHV (서열번호 785)
- [1136] DNITHV (서열번호 786)
- [1137] NITHV (서열번호 787)
- [1138] ITHV (서열번호 788)
- [1139] THV (서열번호 789)
- [1140] LDNITH (서열번호 790)
- [1141] DNITH (서열번호 791)
- [1142] NITH (서열번호 792)
- [1143] ITH (서열번호 793)
- [1144] LDNIT (서열번호 794)
- [1145] DNIT (서열번호 795)
- [1146] NIT (서열번호 796)
- [1147] LDNI (서열번호 797)
- [1148] LDN (서열번호 798)
- [1149] KNVKSKIGST (서열번호 799)
- [1150] NVKSKIGST (서열번호 800)
- [1151] VKSKIGST (서열번호 801)
- [1152] KSKIGST (서열번호 802)
- [1153] SKIGST (서열번호 803)
- [1154] KIGST (서열번호 804)

- [1155] IGST (서열번호 805)
- [1156] GST (서열번호 806)
- [1157] NVKSKIGSTE (서열번호 807)
- [1158] VKSKIGSTE (서열번호 808)
- [1159] KSKIGSTE (서열번호 809)
- [1160] SKIGSTE (서열번호 810)
- [1161] KIGSTE (서열번호 811)
- [1162] IGSTE (서열번호 812)
- [1163] GSTE (서열번호 813)
- [1164] STE (서열번호 814)
- [1165] VKSKIGSTEN (서열번호 815)
- [1166] KSKIGSTEN (서열번호 816)
- [1167] SKIGSTEN (서열번호 817)
- [1168] KIGSTEN (서열번호 818)
- [1169] IGSTEN (서열번호 819)
- [1170] GSTEN (서열번호 820)
- [1171] STEN (서열번호 821)
- [1172] KSKIGSTENL (서열번호 822)
- [1173] SKIGSTENL (서열번호 823)
- [1174] KIGSTENL (서열번호 824)
- [1175] IGSTENL (서열번호 825)
- [1176] GSTENL (서열번호 826)
- [1177] STENL (서열번호 827)
- [1178] SKIGSTENLK (서열번호 828)
- [1179] KIGSTENLK (서열번호 829)
- [1180] IGSTENLK (서열번호 830)
- [1181] GSTENLK (서열번호 831)
- [1182] STENLK (서열번호 832)
- [1183] KIGSTENLKH (서열번호 833)
- [1184] IGSTENLKH (서열번호 834)
- [1185] GSTENLKH (서열번호 835)
- [1186] STENLKH (서열번호 836)
- [1187] IGSTENLKHQ (서열번호 837)
- [1188] GSTENLKHQ (서열번호 838)
- [1189] STENLKHQ (서열번호 839)
- [1190] GSTENLKHQP (서열번호 840)

- [1191] STENLKHQP (서열번호 841)
- [1192] STENLKHQPG (서열번호 842)
- [1193] SNVQSKCGSK (서열번호 843)
- [1194] NVQSKCGSK (서열번호 844)
- [1195] VQSKCGSK (서열번호 845)
- [1196] QSKCGSK (서열번호 846)
- [1197] SKCGSK (서열번호 847)
- [1198] KCGSK (서열번호 848)
- [1199] CGSK (서열번호 849)
- [1200] GSK (서열번호 850)
- [1201] NVQSKCGSKD (서열번호 851)
- [1202] VQSKCGSKD (서열번호 852)
- [1203] QSKCGSKD (서열번호 853)
- [1204] SKCGSKD (서열번호 854)
- [1205] KCGSKD (서열번호 855)
- [1206] CGSKD (서열번호 856)
- [1207] GSKD (서열번호 857)
- [1208] SKD (서열번호 858)
- [1209] VQSKCGSKDN (서열번호 859)
- [1210] QSKCGSKDN (서열번호 860)
- [1211] SKCGSKDN (서열번호 861)
- [1212] KCGSKDN (서열번호 862)
- [1213] CGSKDN (서열번호 863)
- [1214] GSKDN (서열번호 864)
- [1215] SKDN (서열번호 865)
- [1216] QSKCGSKDNI (서열번호 866)
- [1217] SKCGSKDNI (서열번호 867)
- [1218] KCGSKDNI (서열번호 868)
- [1219] CGSKDNI (서열번호 869)
- [1220] GSKDNI (서열번호 870)
- [1221] SKDNI (서열번호 871)
- [1222] SKVTSKCGSL (서열번호 872)
- [1223] KVTSKCGSL (서열번호 873)
- [1224] VTSKCGSL (서열번호 874)
- [1225] TSKCGSL (서열번호 875)
- [1226] SKCGSL (서열번호 876)

- [1227] KCGSL (서열번호 877)
- [1228] CGSL (서열번호 878)
- [1229] GSL (서열번호 879)
- [1230] KVTSKCGSLG (서열번호 880)
- [1231] VTSKCGSLG (서열번호 881)
- [1232] TSKCGSLG (서열번호 882)
- [1233] SKCGSLG (서열번호 883)
- [1234] KCGSLG (서열번호 884)
- [1235] CGSLG (서열번호 885)
- [1236] GSLG (서열번호 886)
- [1237] SLG (서열번호 887)
- [1238] VTSKCGSLGN (서열번호 888)
- [1239] TSKCGSLGN (서열번호 889)
- [1240] SKCGSLGN (서열번호 890)
- [1241] KCGSLGN (서열번호 891)
- [1242] CGSLGN (서열번호 892)
- [1243] GSLGN (서열번호 893)
- [1244] SLGN (서열번호 894)
- [1245] TSKCGSLGNI (서열번호 895)
- [1246] SKCGSLGNI (서열번호 896)
- [1247] KCGSLGNI (서열번호 897)
- [1248] CGSLGNI (서열번호 898)
- [1249] GSLGNI (서열번호 899)
- [1250] SLGNI (서열번호 900)
- [1251] SKCGSLGNIH (서열번호 901)
- [1252] KCGSLGNIH (서열번호 902)
- [1253] CGSLGNIH (서열번호 903)
- [1254] GSLGNIH (서열번호 904)
- [1255] SLGNIH (서열번호 905)
- [1256] KCGSLGNIHH (서열번호 906)
- [1257] CGSLGNIHH (서열번호 907)
- [1258] GSLGNIHH (서열번호 908)
- [1259] SLGNIHH (서열번호 909)
- [1260] CGSLGNIHHK (서열번호 910)
- [1261] GSLGNIHHK (서열번호 911)
- [1262] SLGNIHHK (서열번호 912)

- [1263] GSLGNIHHKP (서열번호 913)
- [1264] SLGNIHHKP (서열번호 914)
- [1265] SLGNIHHKPG (서열번호 915)
- [1266] DRVQSKIGSL (서열번호 916)
- [1267] RVQSKIGSL (서열번호 917)
- [1268] VQSKIGSL (서열번호 918)
- [1269] QSKIGSL (서열번호 919)
- [1270] SKIGSL (서열번호 920)
- [1271] KIGSL (서열번호 921)
- [1272] IGSL (서열번호 922)
- [1273] RVQSKIGSLD (서열번호 923)
- [1274] VQSKIGSLD (서열번호 924)
- [1275] QSKIGSLD (서열번호 925)
- [1276] SKIGSLD (서열번호 926)
- [1277] KIGSLD (서열번호 927)
- [1278] IGSLD (서열번호 928)
- [1279] GSLD (서열번호 929)
- [1280] SLD (서열번호 930)
- [1281] VQSKIGSLDN (서열번호 931)
- [1282] QSKIGSLDN (서열번호 932)
- [1283] SKIGSLDN (서열번호 933)
- [1284] KIGSLDN (서열번호 934)
- [1285] IGSLDN (서열번호 935)
- [1286] GSLDN (서열번호 936)
- [1287] SLDN (서열번호 937)
- [1288] QSKIGSLDNI (서열번호 938)
- [1289] SKIGSLDNI (서열번호 939)
- [1290] KIGSLDNI (서열번호 940)
- [1291] IGSLDNI (서열번호 941)
- [1292] GSLDNI (서열번호 942)
- [1293] SKIGSLDNIT (서열번호 943)
- [1294] KIGSLDNIT (서열번호 944)
- [1295] IGSLDNIT (서열번호 945)
- [1296] GSLDNIT (서열번호 946)
- [1297] SLDNIT (서열번호 947)
- [1298] KIGSLDNITH (서열번호 948)

- [1299] IGSLDNITH (서열번호 949)
- [1300] GSLDNITH (서열번호 950)
- [1301] SLDNITH (서열번호 951)
- [1302] IGSLDNITHV (서열번호 952)
- [1303] GSLDNITHV (서열번호 953)
- [1304] SLDNITHV (서열번호 954)
- [1305] GSLDNITHVP (서열번호 955)
- [1306] SLDNITHVP (서열번호 956)
- [1307] SLDNITHVPG (서열번호 957)
- [1308] PDLKNVKS (서열번호 958)
- [1309] DLKNVKS (서열번호 959)
- [1310] LKNVSKI (서열번호 960)
- [1311] KNVSKIG (서열번호 961)
- [1312] NVKSKIGS (서열번호 962)
- [1313] DLSNVQSK (서열번호 963)
- [1314] LSNVQSKC (서열번호 964)
- [1315] SNVQSKCG (서열번호 965)
- [1316] NVQSKCGS (서열번호 966)
- [1317] VDLKVT (서열번호 967)
- [1318] DLSKVTSK (서열번호 968)
- [1319] LSKVTSKC (서열번호 969)
- [1320] SKVTSKCG (서열번호 970)
- [1321] KVTSKCGS (서열번호 971)
- [1322] LDFKDRVQ (서열번호 972)
- [1323] DFKDRVQS (서열번호 973)
- [1324] FKDRVQSK (서열번호 974)
- [1325] KDRVQSKI (서열번호 975)
- [1326] DRVQSKIG (서열번호 976)
- [1327] RVQSKIGS (서열번호 977)
- [1328] SKIGSTENLKH (서열번호 978)
- [1329] SKIGSTENIKH (서열번호 979)
- [1330] SKIGSKDNLKH (서열번호 980)
- [1331] SKIGSKENIKH (서열번호 981)
- [1332] SKIGSLENLKH (서열번호 982)
- [1333] SKIGSLENIKH (서열번호 983)
- [1334] SKIGSTDNLKH (서열번호 984)

- [1335] SKIGSTDNIKH (서열번호 985)
- [1336] SKIGSKDNIKH (서열번호 986)
- [1337] SKIGSLDNLKH (서열번호 987)
- [1338] SKIGSLDNIKH (서열번호 988)
- [1339] SKIGSTGNLKH (서열번호 989)
- [1340] SKIGSTGNIKH (서열번호 990)
- [1341] SKIGSKGNLKH (서열번호 991)
- [1342] SKIGSKGNIKH (서열번호 992)
- [1343] SKIGSLGNLKH (서열번호 993)
- [1344] SKIGSLGNIKH (서열번호 994)
- [1345] Lys Xaa₁ Xaa₂ Ser Xaa₃ Xaa₄ Asn Xaa₅ Xaa₆ His (서열번호 995), 여기서
- [1346] Xaa₁ = I 또는 C;
- [1347] Xaa₂ = G;
- [1348] Xaa₃ = T, K 또는 L;
- [1349] Xaa₄ = E, D 또는 G;
- [1350] Xaa₅ = L 또는 I;
- [1351] Xaa₆ = K, H 또는 T.
- [1352] (Q/E)IVYK(S/P) (서열번호 996)
- [1353] α-시누클레인 이소형 NACP140 [호모 사피엔스] (서열번호 58)
- [1354] NCBI 참조 서열: NP_000336.1
- [1355] 1 MDVFMKGLSK AKEGVVAAAE KTKQGVAAEA GKTKEGVLYV GSKTKEGVVH GVATVAEKT
- [1356] 61 EQVTNVEGAV VTGVTAVAQK TVEGAGSIAA ATGFVKKDQL GKNEEGAPQE GILEDMPVDP
- [1357] 121 DNEAYEMPSE EGYQDYEPEA
- [1358] VDPDNEAYEM (서열번호 59)
- [1359] VDPDNEAYE (서열번호 60)
- [1360] VDPDNEAY (서열번호 61)
- [1361] VDPDNEA (서열번호 62)
- [1362] VDPDNE (서열번호 63)
- [1363] VDPDN (서열번호 64)
- [1364] VDPD (서열번호 65)
- [1365] VDP (서열번호 66)
- [1366] DPNNEAYEM (서열번호 67)
- [1367] DPNNEAYE (서열번호 68)
- [1368] DPNNEAY (서열번호 69)

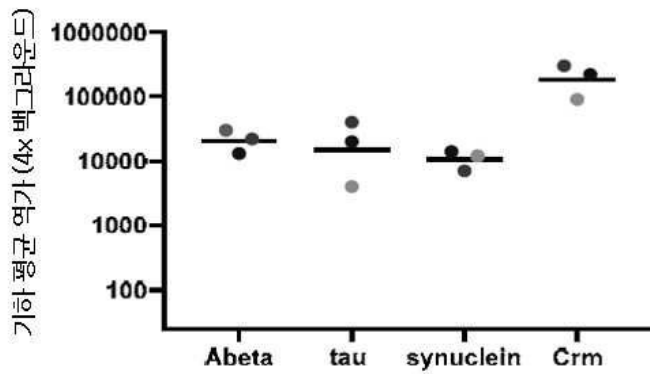
- [1369] DPDNEA (서열번호 70)
- [1370] DPDNE (서열번호 71)
- [1371] DPDN (서열번호 72)
- [1372] DPD (서열번호 73)
- [1373] PDNEAYEM (서열번호 74)
- [1374] PDNEAYE (서열번호 75)
- [1375] PDNEAY (서열번호 76)
- [1376] PDNEA (서열번호 77)
- [1377] PDNE (서열번호 78)
- [1378] PDN (서열번호 79)
- [1379] DNEAYEM (서열번호 80)
- [1380] DNEAYE (서열번호 81)
- [1381] DNEAY (서열번호 82)
- [1382] DNEA (서열번호 83)
- [1383] DNE (서열번호 84)
- [1384] NEAYEM (서열번호 85)
- [1385] NEAYE (서열번호 86)
- [1386] NEAY (서열번호 87)
- [1387] NEA (서열번호 88)
- [1388] EAYEM (서열번호 89)
- [1389] EAYE (서열번호 90)
- [1390] EAY (서열번호 91)
- [1391] AYEM (서열번호 92)
- [1392] AYE (서열번호 93)
- [1393] YEM (서열번호 94)
- [1394] ATGFVKKDQL (서열번호 95)
- [1395] ATGFVKKDQ (서열번호 96)
- [1396] ATGFVKKD (서열번호 97)
- [1397] ATGFVKK (서열번호 98)
- [1398] ATGFVK (서열번호 99)
- [1399] ATGFV (서열번호 100)
- [1400] ATGF (서열번호 101)
- [1401] ATG (서열번호 102)
- [1402] TGFVKKDQL (서열번호 103)
- [1403] TGFVKKDQ (서열번호 104)
- [1404] TGFVKKD (서열번호 105)

- [1405] TGFVKK (서열번호 106)
- [1406] TGFVK (서열번호 107)
- [1407] TGFV (서열번호 108)
- [1408] TGF (서열번호 109)
- [1409] GFVKKDQL (서열번호 110)
- [1410] GFVKKDQ (서열번호 111)
- [1411] GFVKKD (서열번호 112)
- [1412] GFVKK (서열번호 113)
- [1413] GFVK (서열번호 114)
- [1414] GFV (서열번호 115)
- [1415] FVKKDQL (서열번호 116)
- [1416] FVKKDQ (서열번호 117)
- [1417] FVKKD (서열번호 118)
- [1418] FVKK (서열번호 119)
- [1419] FVK (서열번호 120)
- [1420] VKKDQL (서열번호 121)
- [1421] VKKDQ (서열번호 122)
- [1422] VKKD (서열번호 123)
- [1423] VKK (서열번호 124)
- [1424] KKDQL (서열번호 125)
- [1425] KKDQ (서열번호 126)
- [1426] KKD (서열번호 127)
- [1427] KDQL (서열번호 128)
- [1428] KDQ (서열번호 129)
- [1429] DAEFRHRRPDNEAYERRQIVYKPVKKC (서열번호 130)
- [1430] DAEFRHRRQIVYKPVRRPDNEAYEKKC (서열번호 131)
- [1431] DAEFRHRRPDNEAYERRNIKHVPGKKC (서열번호 132)
- [1432] DAEFRHRRNIKHVPGRRPDNEAYEKKC (서열번호 133)
- [1433] DAEFRHRRQIVYKPVRRPDNEAYERRNIKHVPGGC (서열번호 134)
- [1434] DAEFRHRRPDNEAYRRNIKHVPGRRQIVYKPVGGC (서열번호 135)
- [1435] EFRHDSGRRQIVYKPVRRPDNEAYERRNIKHVPGGC (서열번호 136)
- [1436] EFRHDSGRDPNEAYRRNIKHVPGRRQIVYKPVGGC (서열번호 137)
- [1437] DAEFRHRRPDNEAYERRENKHKPGGGC (서열번호 1058)
- [1438] DAEFRHRRRENKHKPGRDPNEAYEGGC (서열번호 1059)
- [1439] DAEFRHRRPDNEAYERRENKHKPGGGC (서열번호 1060)
- [1440] DAEFRHRRRENKHKPGRDPNEAYEGGC (서열번호 1061)

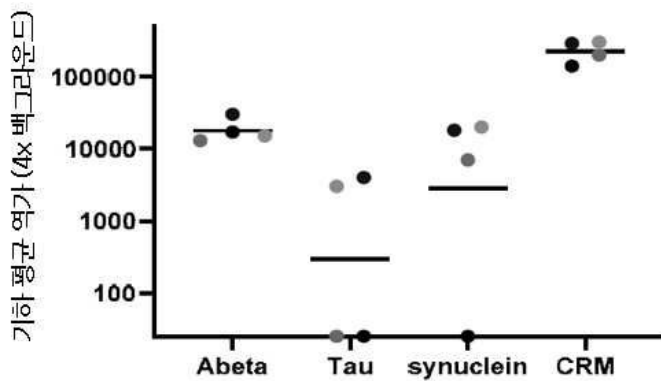
- [1441] DAEFRHRRSKIGSKDNIKHRDPDNEAYEGGC (서열번호 1062)
- [1442] DAEFRHRRDPDNEAYERRSKIGSKDNIKHGCG (서열번호 1063)
- [1443] Arg-Val-Arg-Arg (RVRR; 서열번호 138)
- [1444] Gly-Ala-Gly-Ala (GAGA; 서열번호 139)
- [1445] Ala-Gly-Ala-Gly (AGAG; 서열번호 140)
- [1446] Lys-Gly-Lys-Gly (KGKG; 서열번호 141)
- [1447] AEFRHDSGC (서열번호 142)
- [1448] DAEFRHDC (서열번호 143)
- [1449] CPDNEAYE (서열번호 144)
- [1450] DPDNEAYC (서열번호 145)
- [1451] GGGG (서열번호 1064)
- [1452] GGGG (서열번호 1065)

도면

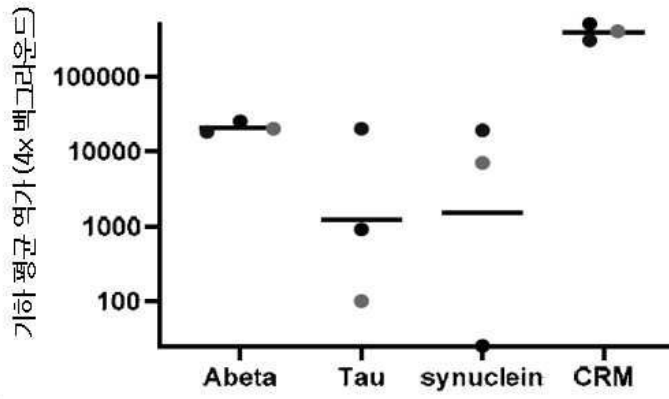
도면1a



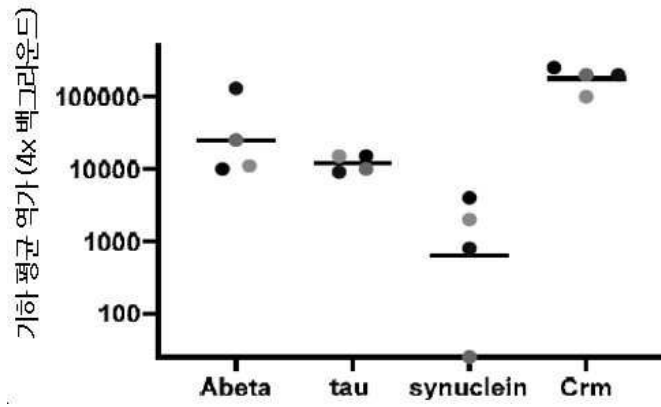
도면1b



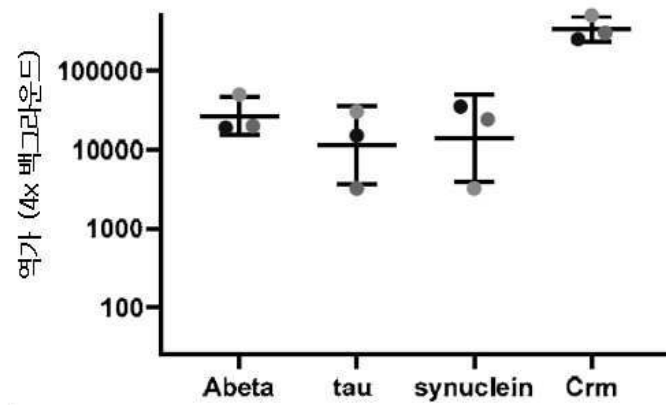
도면1c



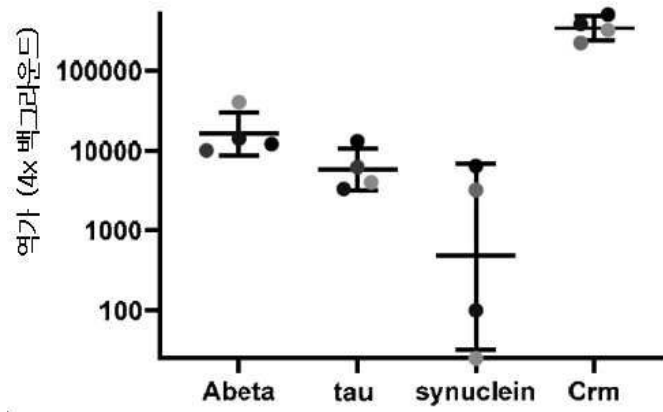
도면1d



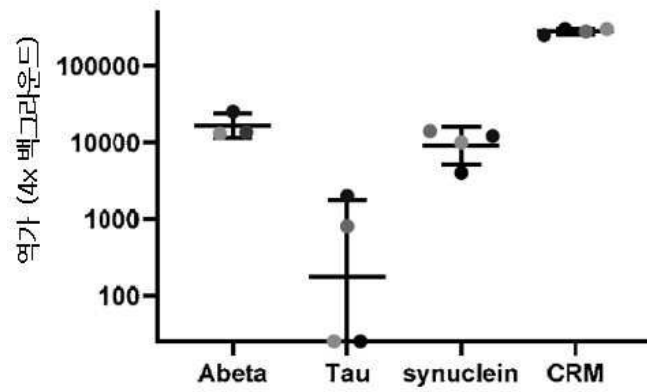
도면2a



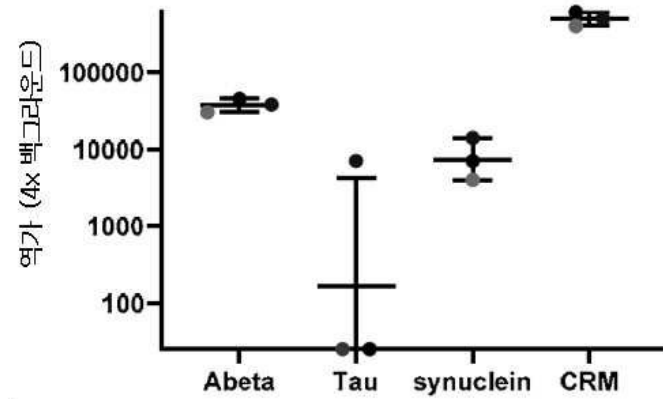
도면2b



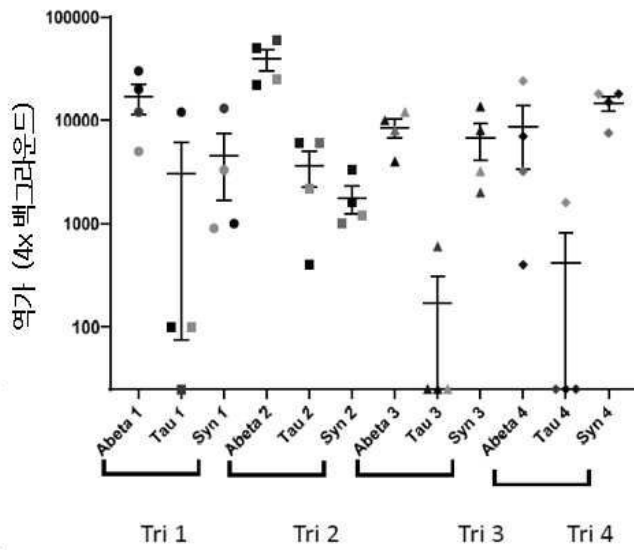
도면2c



도면2d



도면3



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Neotope Neuroscience Limited

<120> Multiepitope Vaccine for the Treatment of Alzheimer's Disease

<130> 20-1085-WO (766-PCT)

<150> US 63/062,919

<151> 2020-08-07

<160> 1065

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys

1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile

20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala

35 40

<210> 2

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 2

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
 1 5 10 15
 Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
 20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
 35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
 50 55 60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val
 65 70 75 80

Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu
 85 90 95

Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro
 100 105 110

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val
 115 120 125

Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly
 130 135 140

Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro
 145 150 155 160

Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro
 165 170 175

Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly
 180 185 190

Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser

195 200 205
 Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys
 210 215 220

 Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys
 225 230 235 240
 Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val
 245 250 255
 Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly
 260 265 270
 Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln
 275 280 285

 Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly
 290 295 300
 Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser
 305 310 315 320
 Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln
 325 330 335
 Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser
 340 345 350

 Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn
 355 360 365
 Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala
 370 375 380
 Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser
 385 390 395 400
 Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser
 405 410 415

 Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val
 420 425 430
 Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 435 440

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 3

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 4

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly

1 5

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 5

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser

1 5

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 6

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp

1 5

<210> 7

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 7

Asp Ala Glu Phe Arg His

1 5

<210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 8

Asp Ala Glu Phe Arg

1 5

<210> 9

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 9

Asp Ala Glu Phe

1

<210> 10

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 10

Asp Ala Glu

1

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 11

Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr

1 5

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 12

Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly

1 5

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 13

Ala Glu Phe Arg His Asp Ser

1 5

<210> 14

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 14

Ala Glu Phe Arg His Asp

1 5

<210> 15

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 15

Ala Glu Phe Arg His

1 5

<210> 16

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 16

Ala Glu Phe Arg

1

<210> 17

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 17

Ala Glu Phe

1

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 18

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr

1 5

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 19

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly

1 5

<210> 20

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 20

Glu Phe Arg His Asp Ser

1 5

<210> 21

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 21

Glu Phe Arg His Asp

1 5

<210> 22

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 22

Glu Phe Arg His

1

<210> 23

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 23

Glu Phe Arg

1

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic peptide

<400> 24

Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr

1 5

<210> 25

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 25

Phe Arg His Asp Ser Gly

1 5

<210> 26

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 26

Phe Arg His Asp Ser

1 5

<210> 27

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

27

Phe Arg His Asp

1

<210> 28

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 28

Phe Arg His

1

<210> 29

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 29

Arg His Asp Ser Gly Tyr

1 5

<210> 30

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 30

Arg His Asp Ser Gly

1 5

<210> 31

<211

> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 31

Arg His Asp Ser

1

<210> 32

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 32
Arg His Asp
1
<210> 33
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 33
His Asp Ser Gly Tyr
1 5
<210> 34
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 34
His Asp Ser Gly
1
<210> 35
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 35
His Asp Ser
1
<210> 36
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 36

Asp Ser Gly Tyr

1

<210> 37

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 37

Asp Ser Gly

1

<210> 38

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 38

Ser Gly Tyr

1

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 39

Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val

1

5

<210> 40

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 40

Gln Ile Val Tyr Lys Pro

1 5
<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 41

Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val

1 5
<210> 42
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 42

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val

1 5
<210> 43
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 43

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro

1 5
<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 44

Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val

1 5

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 45

Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val

1 5

<210> 46

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 46

Ile Val Tyr Lys

1

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 47

Cys Asn Ile Lys His Val Pro

1 5

<210> 48

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 48

Asn Ile Lys His Val Pro

1 5

<210> 49

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 49

His Val Pro Gly Gly Gly

1 5

<210> 50

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 50

His Val Pro Gly Gly

1 5

<210> 51

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 51

His Lys Pro Gly Gly Gly

1 5

<210> 52

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 52

His Lys Pro Gly Gly

1 5

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 53

Lys His Val Pro Gly Gly Gly

1 5

<210> 54

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 54

Lys His Val Pro Gly Gly

1 5

<210> 55

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 55

His Gln Pro Gly Gly Gly

1 5

<210> 56

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 56

His Gln Pro Gly Gly

1 5

<210> 57

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

> 57

Asn Ile Lys His Val Pro Gly

1 5

<210> 58

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 58

Met Asp Val Phe Met Lys Gly Leu Ser Lys Ala Lys Glu Gly Val Val

1 5 10 15

Ala Ala Ala Glu Lys Thr Lys Gln Gly Val Ala Glu Ala Ala Gly Lys

 20 25 30

Thr Lys Glu Gly Val Leu Tyr Val Gly Ser Lys Thr Lys Glu Gly Val

 35 40 45

Val His Gly Val Ala Thr Val Ala Glu Lys Thr Lys Glu Gln Val Thr

50 55 60

Asn Val Gly Gly Ala Val Val Thr Gly Val Thr Ala Val Ala Gln Lys

65 70 75 80

Thr Val Glu Gly Ala Gly Ser Ile Ala Ala Ala Thr Gly Phe Val Lys

 85 90 95

Lys Asp Gln Leu Gly Lys Asn Glu Glu Gly Ala Pro Gln Glu Gly Ile

 100 105 110

Leu Glu Asp Met Pro Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met Pro

 115 120 125

Ser Glu Glu Gly Tyr Gln Asp Tyr Glu Pro Glu Ala

 130 135 140

<210> 59

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 59

Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met

1 5 10

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 60

Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu

1 5

<210> 61

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 61

Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr

1 5

<210> 62

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 62

Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala

1 5

<210> 63

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 63

Val Asp Pro Asp Asn Glu

1 5

<210> 64

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 64

Val Asp Pro Asp Asn

1 5

<210> 65

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 65

Val Asp Pro Asp

1

<210> 66

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 66

Val Asp Pro

1

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 67

Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met

1 5

<210> 68

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 68

Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu

1 5

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 69

Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr

1 5

<210> 70

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(18)

<223> Xaa Xaa can be GG or AA or KK or SS

<400> 70

Asp Pro Asp Asn Glu Ala

1 5

<210> 71

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 71

Asp Pro Asp Asn Glu

1 5

<210> 72

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 72

Asp Pro Asp Asn

1

<210> 73

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 73

Asp Pro Asp

1

<210> 74

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 74

Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met

1

5

<210> 75

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 75

Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu

1

5

<210> 76

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 76

Pro Asp Asn Glu Ala Tyr

1 5

<210> 77

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 77

Pro Asp Asn Glu Ala

1 5

<210> 78

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 78

Pro Asp Asn Glu

1

<210> 79

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(18)

<223> Xaa Xaa can be GG or AA or KK or SS

<400> 79

Pro Asp Asn

1

<210> 80

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 80

Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met

1 5

<210> 81

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 81

Asp Asn Glu Ala Tyr Glu

1 5

<210> 82

<211>

> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 82

Asp Asn Glu Ala Tyr

1 5

<210> 83

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 83

Asp Asn Glu Ala

1

<210> 84

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 84

Asp Asn Glu

1

<210> 85

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 85

Asn Glu Ala Tyr Glu Met

1 5

<210> 86

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 86

Asn Glu Ala Tyr Glu

1 5

<210> 87

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 87

Asn Glu Ala Tyr

1

<210> 88

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 88

Asn Glu Ala

1

<210> 89

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 89

Glu Ala Tyr Glu Met

1 5

<210> 90

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 90

Glu Ala Tyr Glu

1

<210> 91

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 91

Glu Ala Tyr

1

<210> 92

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 92

Ala Tyr Glu Met

1

<210> 93

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 93

Ala Tyr Glu

1

<210> 94

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 94

Tyr Glu Met

1

<210> 95

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 95

Ala Thr Gly Phe Val Lys Lys Asp Gln Leu

1

5

10

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 96

Ala Thr Gly Phe Val Lys Lys Asp Gln

1 5
<210> 97
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 97
Ala Thr Gly Phe Val Lys Lys Asp

1 5
<210> 98
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 98
Ala Thr Gly Phe Val Lys Lys

1 5

<210> 99
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 99
Ala Thr Gly Phe Val Lys

1 5
<210> 100
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 100
Ala Thr Gly Phe Val

1 5
<210> 101

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 101

Ala Thr Gly Phe

1

<210> 102

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 102

Ala Thr Gly

1

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 103

Thr Gly Phe Val Lys Lys Asp Gln Leu

1 5

<210> 104

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 104

Thr Gly Phe Val Lys Lys Asp Gln

1 5

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 105

Thr Gly Phe Val Lys Lys Asp

1 5

<210> 106

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 106

Thr Gly Phe Val Lys Lys

1 5

<210> 107

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 107

Thr Gly Phe Val Lys

1 5

<210> 108

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 108

Thr Gly Phe Val

1

<210> 109

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 109

Thr Gly Phe

1

<210> 110

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 110

Gly Phe Val Lys Lys Asp Gln Leu

1 5

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 111

Gly Phe Val Lys Lys Asp Gln

1 5

<210> 112

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 112

Gly Phe Val Lys Lys Asp

1 5

<210> 113

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 113

Gly Phe Val Lys Lys

1 5

<210> 114

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 114

Gly Phe Val Lys

1

<210> 115

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 115

Gly Phe Val

1

<210> 116

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 116

Phe Val Lys Lys Asp Gln Leu

1 5

<210> 117

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 117

Phe Val Lys Lys Asp Gln

1 5

<210> 118

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

118

Phe Val Lys Lys Asp

1 5

<210> 119

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 119

Phe Val Lys Lys

1

<210> 120

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 120

Phe Val Lys

1

<210> 121

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 121

Val Lys Lys Asp Gln Leu

1 5

<210> 122

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 122

Val Lys Lys Asp Gln

1 5

<210> 123

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 123

Val Lys Lys Asp

1

<210> 124

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 124

Val Lys Lys

1

<210> 125

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 125

Lys Lys Asp Gln Leu

1 5

<210> 126

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 126

Lys Lys Asp Gln

1

<210> 127

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 127

Lys Lys Asp

1

<210> 128

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 128

Lys Asp Gln Leu

1

<210> 129

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 129

Lys Asp Gln

1

<210> 130

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 130

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu

1 5 10 15

Arg Arg Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Lys Lys Cys

 20 25

<210> 131

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 131

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val

1 5 10 15

Arg Arg Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Lys Lys Cys

 20 25

<210> 132

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 132

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu

1 5 10 15

Arg Arg Asn Ile Lys His Val Pro Gly Lys Lys Cys

 20 25

<210> 133

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 133

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Asn Ile Lys His Val Pro Gly

1 5 10 15

Arg Arg Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Lys Lys Cys

20 25

<210> 134

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 134

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val

1 5 10 15

Arg Arg Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Arg Arg Asn Ile Lys His Val

20 25 30

Pro Gly Gly Cys

35

<210> 135

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 135

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr

1 5 10 15

Arg Arg Asn Ile Lys His Val Pro Gly Arg Arg Gln Ile Val Tyr Lys

20 25 30

Pro Val Gly Gly Cys

35

<210> 136

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 136

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Arg Arg Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val

1 5 10 15
 Arg Arg Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Arg Arg Asn Ile Lys His Val

 20 25 30
 Pro Gly Gly Cys

 35

<210> 137

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 137

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Arg Arg Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr

1 5 10 15

Arg Arg Asn Ile Lys His Val Pro Gly Arg Arg Gln Ile Val Tyr Lys

 20 25 30

Pro Val Gly Gly Cys

 35

<210> 138

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 138

Arg Val Arg Arg

1

<210> 139

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 139

Gly Ala Gly Ala

1

<210> 140

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 140

Ala Gly Ala Gly

1

<210> 141

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 141

Lys Gly Lys Gly

1

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 142

Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Cys

1

5

<210> 143

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 143

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Cys

1

5

<210> 144

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

<220><223> Synthetic peptide

<400> 144

Cys Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu

1 5

<210> 145

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 145

Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Cys

1 5

<210> 146

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 146

Val Gln Ile Ile Asn Lys

1 5

<210> 147

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 147

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys

1 5

<210> 148

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 148
Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu
1 5
<210> 149
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 149
Gln Ile Ile Asn Lys
1 5
<210> 150
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic peptide
<400> 150
Gln Ile Ile Asn Lys Lys
1 5
<210> 151
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 151
Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu
1 5
<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 152

Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Cys

1 5

<210> 153

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 153

Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg

1 5 10

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 154

Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Cys

1 5

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 155

Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Cys

1 5

<210> 156

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 156

Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg

1 5

<210> 157

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 157

Gly Tyr Thr Met His Gln Asp

1 5

<210> 158

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 158

Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Cys

1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 159

Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp

1 5

<210> 160

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 160

Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Cys

1 5

<210> 161

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 161

Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val

1

5

10

<210> 162

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 162

Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val

1

5

<210> 163

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 163

Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val

1

5

<210> 164

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400

> 164

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val

1

5

<210> 165

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 165

Gly Ser Val Gln Ile Val

1 5

<210> 166

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 166

Ser Val Gln Ile Val

1 5

<210> 167

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 167

Val Gln Ile Val

1

<210> 168

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 168

Gln Ile Val

1

<210> 169

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 169

Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr

1 5 10

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 170

Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr

1 5

<210> 171

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 171

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr

1 5

<210> 172

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 172

Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr

1 5

<210> 173

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 173

Ser Val Gln Ile Val Tyr

1 5

<210> 174

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 174

Val Gln Ile Val Tyr

1 5

<210> 175

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 175

Gln Ile Val Tyr

1

<210> 176

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 176

Ile Val Tyr

1

<210> 177

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 177

Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys

1 5 10

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 178

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys

1 5

<210> 179

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 179

Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys

1 5

<210> 180

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 180

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys

1 5

<210> 181

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 181

Val Gln Ile Val Tyr Lys

1 5

<210> 182

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 182

Gln Ile Val Tyr Lys

1 5

<210> 183

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 183

Val Tyr Lys

1

<210> 184

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 184

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro

1 5 10

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 185

Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro

1 5

<210> 186

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 186

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro

1 5

<210> 187

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 187

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro

1 5

<210> 188

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 188

Ile Val Tyr Lys Pro

1 5

<210> 189

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 189

Val Tyr Lys Pro

1

<210> 190

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 190

Tyr Lys Pro

1

<210> 191

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 191

Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val

1 5 10

<210> 192

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<

<400> 192

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val

1 5

<210> 193

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 193

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val

1 5

<210> 194

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 194

Ile Val Tyr Lys Pro Val

1 5

<210> 195

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 195

Val Tyr Lys Pro Val

1 5

<210> 196

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 196

Tyr Lys Pro Val

1

<210> 197

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 197

Lys Pro Val

1

<210> 198

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 198

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp

1 5 10

<210> 199

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 199

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp

1 5

<210> 200

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 200

Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp

1 5

<210> 201

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 201

Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp

1 5

<210> 202

<400> 202

000

<210> 203

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 203

Val Tyr Lys Pro Val Asp

1 5

<210> 204

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 204

Tyr Lys Pro Val Asp

1 5

<210> 205

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 205

Lys Pro Val Asp

1

<210> 206

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 206

Pro Val Asp

1

<210> 207

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 207

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu

1 5 10

<210> 208

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 208

Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu

1 5

<

210> 209

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 209

Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu

1 5

<210> 210

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 210

Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu

1 5

<210> 211

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 211

Tyr Lys Pro Val Asp Leu

1 5

<210> 212

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 212

Lys Pro Val Asp Leu

1 5

<210> 213

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 213

Pro Val Asp Leu

1

<210> 214

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 214

Val Asp Leu

1

<210> 215

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 215

Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser

1 5 10

<210> 216

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 216

Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser

1 5

<210> 217

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 217

Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser

1 5

<210> 218

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 218

Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser

1 5

<210> 219

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 219

Lys Pro Val Asp Leu Ser

1 5

<210> 220

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 220

Pro Val Asp Leu Ser

1 5

<210> 221

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 221

Val Asp Leu Ser

1

<210> 222

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 222

Asp Leu Ser

1

<210> 223

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 223

Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys

1 5 10

<210> 224

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 224

Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys

1 5

<210> 225

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 225

Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys

1 5

<210> 226

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 226

Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys

1 5

<210> 227

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 227

Pro Val Asp Leu Ser Lys

1 5

<210> 228

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 228

Val Asp Leu Ser Lys

1 5
<210> 229
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 229
Asp Leu Ser Lys

1
<210> 230
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 230
Leu Ser Lys

1
<210> 231
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 231
Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val

1 5 10
<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 232
Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val

1 5
<210> 233

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 233

Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val

1 5

<210> 234

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 234

Pro Val Asp Leu Ser Lys Val

1 5

<210> 235

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 235

Val Asp Leu Ser Lys Val

1 5

<210> 236

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 236

Asp Leu Ser Lys Val

1 5

<210> 237

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 237

Leu Ser Lys Val

1

<210> 238

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 238

Ser Lys Val

1

<210> 239

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 239

Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr

1 5 10

<210> 240

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 240

Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr

1 5

<210> 241

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 241

Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr

1 5

<210> 242

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 242

Val Asp Leu Ser Lys Val Thr

1 5

<

210> 243

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 243

Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val

1 5 10

<210> 244

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 244

Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val

1 5

<210> 245

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 245

Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val

1 5

<210> 246

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 246

Asp His Gly Ala Glu Ile Val

1 5

<210> 247

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 247

His Gly Ala Glu Ile Val

1 5

<210> 248

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 248

Gly Ala Glu Ile Val

1 5

<210> 249

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 249

Ala Glu Ile Val

1

<210> 250

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 250

Glu Ile Val

1

<210> 251

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 251

Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr

1 5 10

<210> 252

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 252

Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr

1 5

<210> 253

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 253

Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr

1 5

<210> 254

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 254

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr

1 5

<

210> 255

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 255

Gly Ala Glu Ile Val Tyr

1 5

<210> 256

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 256

Ala Glu Ile Val Tyr

1 5

<210> 257

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 257

Glu Ile Val Tyr

1

<210> 258

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 258

Ile Val Tyr

1

<210> 259

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 259

Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys

1 5 10

<210> 260

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 260

Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys

1 5

<210> 261

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 261

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys

1 5

<210> 262

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 262

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys

1 5

<210> 263

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 263

Ala Glu Ile Val Tyr Lys

1 5

<210> 264

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 264

Glu Ile Val Tyr Lys

1 5

<210> 265

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 265

Ile Val Tyr Lys

1

<210> 266

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 266

Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser

1 5 10

<210> 267

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 267

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser

1 5

<210> 268

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 268

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser

1 5

<210> 269

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 269

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser

1 5

<210> 270

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 270

Glu Ile Val Tyr Lys Ser

1 5

<210> 271

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 271

Ile Val Tyr Lys Ser

1 5

<210> 272

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 272

Val Tyr Lys Ser

1

<210> 273

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 273

Tyr Lys Ser

1

<210> 274

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 274

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro

1 5 10

<210> 275

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 275

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro

1 5

<210> 276

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 276

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro

1 5

<210> 277

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 277

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro

1 5

<210> 278

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 278

Ile Val Tyr Lys Ser Pro

1 5

<210> 279

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 279
Val Tyr Lys Ser Pro
1 5

<210> 280
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 280
Tyr Lys Ser Pro

1
<210> 281
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 281
Lys Ser Pro

1
<210> 282
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 282
Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val
1 5 10

<210> 283
<211> 9
<212>
> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 283

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val

1 5

<210> 284

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 284

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val

1 5

<210> 285

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 285

Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val

1 5

<

210> 286

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 286

Val Tyr Lys Ser Pro Val

1 5

<210> 287

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 287

Tyr Lys Ser Pro Val

1 5

<210> 288

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 288

Lys Ser Pro Val

1

<210> 289

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 289

Ser Pro Val

1

<210> 290

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 290

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val

1 5 10

<210> 291

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 291

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val

1 5

<210> 292

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 292

Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val

1 5

<210> 293

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 293

Val Tyr Lys Ser Pro Val Val

1 5

<210> 294

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 294

Tyr Lys Ser Pro Val Val

1 5

<210> 295

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 295

Lys Ser Pro Val Val

1 5

<210> 296

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 296

Ser Pro Val Val

1

<210> 297

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 297

Pro Val Val

1

<210> 298

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 298

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser

1 5 10

<210> 299

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 299

Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser

1 5

<210> 300

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 300
Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser
1 5
<210> 301
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400>
> 301
Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser
1 5
<210> 302
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 302
Lys Ser Pro Val Val Ser
1 5
<210> 303
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 303
Ser Pro Val Val Ser
1 5
<210> 304
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 304

Pro Val Val Ser

1

<210> 305

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 305

Val Val Ser

1

<210> 306

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 306

Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly

1 5 10

<210> 307

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 307

Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly

1 5

<210> 308

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 308

Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly

1 5

<210> 309

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 309

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly

1 5

<210> 310

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 310

Ser Pro Val Val Ser Gly

1 5

<210> 311

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 311

Pro Val Val Ser Gly

1 5

<210> 312

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 312

Val Val Ser Gly

1

<210> 313

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 313

Val Ser Gly

1

<210> 314

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 314

Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp

1 5 10

<210> 315

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 315

Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp

1 5

<210> 316

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 316

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp

1 5

<210> 317

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 317

Ser Pro Val Val Ser Gly Asp

1 5

<210> 318

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 318

Pro Val Val Ser Gly Asp

1 5

<210> 319

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 319

Val Val Ser Gly Asp

1 5

<210> 320

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 320

Val Ser Gly Asp

1

<210> 321

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 321

Ser Gly Asp

1

<210> 322

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 322

Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr

1 5 10

<210> 323

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 323

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr

1 5

<210> 324

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 324

Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr

1 5

<210> 325

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 325

Pro Val Val Ser Gly Asp Thr

1 5

<210> 326

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 326

Val Val Ser Gly Asp Thr

1 5

<210> 327

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 327

Val Ser Gly Asp Thr

1 5

<210> 328

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 328

Ser Gly Asp Thr

1

<210> 329

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 329

Gly Asp Thr

1

<210> 330

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 330

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5 10

<210> 331

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 331

Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5

<210> 332

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 332

Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5

<210> 333

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 333

Val Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5

<210> 334

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 334

Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5

<210> 335

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 335

Ser Gly Asp Thr Ser

1 5

<210> 336

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 336

Gly Asp Thr Ser

1

<210> 337

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 337

Asp Thr Ser

1

<210> 338

<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 338
Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro
1 5 10
<210> 339
<211> 9
<212>
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 339
Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro
1 5
<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 340
Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro
1 5
<210> 341
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 341
Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro
1 5
<
<210> 342
<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 342

Ser Gly Asp Thr Ser Pro

1 5

<210> 343

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 343

Gly Asp Thr Ser Pro

1 5

<210> 344

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 344

Asp Thr Ser Pro

1

<210> 345

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 345

Thr Ser Pro

1

<210> 346

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<400> 346
Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg
1 5 10

<210> 347

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 347

Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg

1 5

<210> 348

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 348

Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg

1 5

<210> 349

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 349

Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg

1 5

<210> 350

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 350

Gly Asp Thr Ser Pro Arg

1 5

<210> 351

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 351

Asp Thr Ser Pro Arg

1 5

<210> 352

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 352

Thr Ser Pro Arg

1

<210> 353

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 353

Ser Pro Arg

1

<210> 354

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 354

His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile

1 5 10

<210> 355

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 355

Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile

1 5

<210> 356

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 356

Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile

1 5

<210> 357

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

> 357

Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile

1 5

<210> 358

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 358

Gly Gly Lys Val Gln Ile

1 5

<210> 359

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 359

Gly Lys Val Gln Ile

1 5

<210> 360

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 360

Lys Val Gln Ile

1

<210> 361

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 361

Val Gln Ile

1

<210> 362

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 362

Gln Pro Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile

1 5 10

<210> 363

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 363

Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile

1 5

<210> 364

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 364

Ser Val Asp Leu Ser Lys

1 5

<210> 365

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 365

Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile

1 5

<210> 366

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 366

Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile

1 5

<210> 367

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 367

Gly Lys Val Gln Ile Ile

1 5

<210> 368

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 368

Lys Val Gln Ile Ile

1 5

<210> 369

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 369

Val Gln Ile Ile

1

<210> 370

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 370

Gln Ile Ile

1

<210> 371

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 371

Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn

1 5 10

<210> 372

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 372

Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn

1 5

<210> 373

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 373

Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn

1 5

<210> 374

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 374

Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn

1 5

<210> 375

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 375

Lys Val Gln Ile Ile Asn

1 5

<210> 376

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 376

Val Gln Ile Ile Asn

1 5

<210> 377

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 377

Gln Ile Ile Asn

1

<210> 378

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 378

Ile Ile Asn

1

<210> 379

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 379

Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys

1 5 10

<210> 380

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 380

Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys

1 5

<210> 381

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 381

Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys

1 5

<210> 382

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

> 382

Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys

1 5

<210> 383

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 383

Ile Ile Asn Lys

1

<210> 384

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 384

Ile Asn Lys

1

<210> 385

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 385

Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys

1

5

10

<210> 386

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 386

Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys

1

5

<210> 387

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 387

Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys

1

5

<210> 388

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 388

Ile Ile Asn Lys Lys

1 5

<210> 389

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 389

Ile Asn Lys Lys

1

<210> 390

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 390

Asn Lys Lys

1

<210> 391

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 391

Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu

1 5 10

<210> 392

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 392

Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu

1 5

<210> 393

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 393

Ile Ile Asn Lys Lys Leu

1 5

<210> 394

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 394

Ile Asn Lys Lys Leu

1 5

<210> 395

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 395

Asn Lys Lys Leu

1

<210> 396

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 396

Lys Lys Leu

1

<210> 397

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 397

Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp

1 5 10

<210> 398

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 398

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp

1 5

<210> 399

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 399

Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp

1 5

<210> 400

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 400

Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp

1 5

<210> 401

<211> 6

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 401

Ile Asn Lys Lys Leu Asp

1 5

<210> 402

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 402

Asn Lys Lys Leu Asp

1 5

<210> 403

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 403

Lys Lys Leu Asp

1

<210> 404

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 404

Lys Leu Asp

1

<210> 405

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 405

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu

1 5 10

<210> 406

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 406

Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu

1 5

<210> 407

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 407

Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu

1 5

<210> 408

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 408

Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu

1 5

<210> 409

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 409

Asn Lys Lys Leu Asp Leu

1 5

<210> 410

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 410

Lys Lys Leu Asp Leu

1 5

<210> 411

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 411

Lys Leu Asp Leu

1

<210> 412

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 412

Leu Asp Leu

1

<210> 413

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 413

Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser

1 5 10

<210> 414

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 414

Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser

1 5

<210> 415

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 415

Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser

1 5

<210> 416

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 416

Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser

1 5

<210> 417

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 417

Lys Lys Leu Asp Leu Ser

1 5

<210> 418

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 418

Lys Leu Asp Leu Ser

1 5

<210> 419

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 419

Leu Asp Leu Ser

1

<210> 420

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 420

Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn

1 5 10

<210> 421

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 421

Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn

1 5

<210> 422

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 422

Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn

1 5

<210> 423

<211

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 423

Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn

1 5

<210> 424

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 424

Lys Leu Asp Leu Ser Asn

1 5

<210> 425

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 425

Leu Asp Leu Ser Asn

1 5

<210> 426

<211> 4

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 426

Asp Leu Ser Asn

1

<210> 427

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 427

Leu Ser Asn

1

<210> 428

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 428

Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val

1 5 10

<210> 429

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 429

Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val

1 5

<210> 430

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 430

Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val

1 5

<210> 431

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 431

Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val

1 5

<210> 432

<211> 6

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 432

Leu Asp Leu Ser Asn Val

1 5

<210> 433

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 433

Asp Leu Ser Asn Val

1 5

<210> 434

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 434

Leu Ser Asn Val

1

<210> 435

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 435

Ser Asn Val

1

<210> 436

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 436

Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln

1 5 10

<210> 437

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 437

Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln

1 5

<210> 438

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 438

Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln

1 5

<210> 439

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 439

Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln

1 5

<210> 440

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 440

Asp Leu Ser Asn Val Gln

1 5

<210> 441

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 441

Leu Ser Asn Val Gln

1 5

<210> 442

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 442

Ser Asn Val Gln

1

<210> 443

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 443

Asn Val Gln

1

<210> 444

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 444

Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser

1 5 10

<210> 445

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 445

Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser

1 5

<210> 446

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 446

Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser

1 5

<210> 447

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 447

Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser

1 5

<210> 448

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 448

Leu Ser Asn Val Gln Ser

1 5

<210> 449

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 449

Ser Asn Val Gln Ser

1 5

<210> 450

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 450

Asn Val Gln Ser

1

<210> 451

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 451

Val Gln Ser

1

<210> 452

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 452

Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys

1 5 10

<210> 453

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 453

Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys

1 5

<210> 454

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 454

Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys

1 5

<210> 455

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 455

Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys

1 5
<210> 456
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 456
Ser Lys Asp Asn Ile Lys

1 5
<210> 457
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<400> 457

Lys Asp Asn Ile Lys
1 5
<210> 458
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 458

Asp Asn Ile Lys
1
<210> 459
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 459

Asn Ile Lys
1
<210> 460

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 460

Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His

1 5 10

<210> 461

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 461

Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His

1 5

<210> 462

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 462

Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His

1 5

<210> 463

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

> 463

Ser Lys Asp Asn Ile Lys His

1 5

<210> 464

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 464

Lys Asp Asn Ile Lys His

1 5

<210> 465

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 465

Asp Asn Ile Lys His

1 5

<210> 466

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 466

Asn Ile Lys His

1

<210> 467

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 467

Ile Lys His

1

<210> 468

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<400> 468
Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val
1 5 10

<210> 469

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 469

Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val
1 5

<210> 470

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 470

Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val
1 5

<210> 471

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 471

Lys Asp Asn Ile Lys His Val
1 5

<210> 472

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 472

Asp Asn Ile Lys His Val

1 5

<210> 473

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 473

Asn Ile Lys His Val

1 5

<210> 474

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 474

Ile Lys His Val

1

<210> 475

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 475

Lys His Val

1

<210> 476

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 476

Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro

1 5 10

<210> 477

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 477

Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro

1 5

<210> 478

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 478

Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro

1 5

<210> 479

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 479

Asp Asn Ile Lys His Val Pro

1 5

<210> 480

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 480

Ile Lys His Val Pro

1 5

<210> 481

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 481

Lys His Val Pro

1

<210> 482

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 482

His Val Pro

1

<210> 483

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 483

Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly

1 5 10

<210> 484

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 484

Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly

1 5

<210> 485

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 485

Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly

1 5

<210> 486

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 486

Asn Ile Lys His Val Pro Gly

1 5

<210> 487

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 487

Ile Lys His Val Pro Gly

1 5

<210> 488

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 488

Lys His Val Pro Gly

1 5

<210> 489

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 489

His Val Pro Gly

1

<210> 490

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 490

Val Pro Gly

1

<210> 491

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 491

Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly

1 5 10

<210> 492

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 492

Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly

1 5

<210> 493

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 493

Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly

1 5

<210> 494

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400

> 494

Ile Lys His Val Pro Gly Gly

1 5

<210> 495

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 495

Lys His Val Pro Gly Gly

1 5

<210> 496

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 496

Val Pro Gly Gly

1

<210> 497

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 497

Pro Gly Gly

1

<210> 498

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 498

Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly

1 5 10

<210> 499

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 499

Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly

1 5

<210> 500

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 500

Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly

1 5

<210> 501

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 501

Val Pro Gly Gly Gly

1 5

<210> 502

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 502

Pro Gly Gly Gly

1

<210> 503

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 503

Gly Gly Gly

1

<210> 504

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 504

Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 505

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 505

Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 506

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 506

Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 507

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 507

His Val Pro Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 508

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 508

Val Pro Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 509

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 509

Pro Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 510

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 510

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 511

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 511

Gly Gly Ser

1

<210> 512

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 512

Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val

1 5 10

<210> 513

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 513

Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val

1 5

<210> 514

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 514

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val

1 5

<210> 515

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 515

Val Pro Gly Gly Gly Ser Val

1 5

<210> 516

<211> 6

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 516

Pro Gly Gly Gly Ser Val

1 5

<210> 517

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 517

Gly Gly Gly Ser Val

1 5

<210> 518

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 518

Gly Gly Ser Val

1

<210> 519

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 519

Gly Ser Val

1

<210> 520

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 520

Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln

1 5 10

<210> 521

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 521

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln

1 5

<210> 522

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 522

Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln

1 5

<210> 523

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 523

Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln

1 5

<210> 524

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 524

Gly Gly Gly Ser Val Gln

1 5

<210> 525

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 525

Gly Gly Ser Val Gln

1 5

<210> 526

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 526

Gly Ser Val Gln

1

<210> 527

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 527

Ser Val Gln

1

<210> 528

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 528

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile

1

5

10

<210> 529

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 529

Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile

1

5

<210> 530

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 530

Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile

1

5

<210> 531

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 531

Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile

1 5

<210> 532

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 532

Gly Gly Ser Val Gln Ile

1 5

<210> 533

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 533

Gly Ser Val Gln Ile

1 5

<210> 534

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 534

Ser Val Gln Ile

1

<210> 535

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 535

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser

1 5 10

<210> 536

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 536

Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser

1 5

<210> 537

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 537

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser

1 5

<210> 538

<211>

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 538

Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser

1 5

<210> 539

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 539

Gln Ile Val Tyr Lys Ser

1 5

<210> 540

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 540

Ile Val Tyr Lys Ser

1 5

<210> 541

<211> 4

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 541

Val Tyr Lys Ser

1

<210> 542

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 542

Tyr Lys Ser

1

<210> 543

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 543

Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val

1 5 10

<210> 544

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 544

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val

1 5

<210> 545

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 545

Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val

1 5

<210> 546

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 546

Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val

1 5

<210> 547

<211> 6

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 547

Ile Val Tyr Lys Ser Val

1 5

<210> 548

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 548

Val Tyr Lys Ser Val

1 5

<210> 549

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 549

Tyr Lys Ser Val

1

<210> 550

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 550

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp

1 5 10

<210> 551

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 551

Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp

1 5

<210> 552

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<400> 552
Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp
1 5
<210> 553
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<400> 553
Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp
1 5
<210> 554
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<400> 554
Val Tyr Lys Ser Val Asp
1 5
<210> 555
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<400> 555
Tyr Lys Ser Val Asp
1 5
<210> 556
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 556

Lys Ser Val Asp

1

<210> 557

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 557

Ser Val Asp

1

<210> 558

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 558

Val Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu

1 5 10

<210> 559

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 559

Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu

1 5

<210> 560

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 560

Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu

1 5
<210> 561
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 561

Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu

1 5
<210> 562
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 562

Tyr Lys Ser Val Asp Leu

1 5
<210> 563
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 563

Lys Ser Val Asp Leu

1 5
<210> 564
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 564

Ser Val Asp Leu

1
<210> 565

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 565

Gln Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser

1 5 10

<210> 566

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 566

Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser

1 5

<210> 567

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 567

Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser

1 5

<210> 568

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 568

Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser

1 5

<210> 569

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 569

Lys Ser Val Asp Leu Ser

1 5

<210> 570

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 570

Ser Val Asp Leu Ser

1 5

<210> 571

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 571

Ile Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys

1 5 10

<210> 572

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 572

Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys

1 5

<210> 573

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 573

Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys

1 5

<210> 574

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 574

Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys

1 5

<210> 575

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 575

Val Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys Val

1 5 10

<210> 576

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 576

Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys Val

1 5

<210> 577

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 577

Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys Val

1 5

<210> 578

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 578

Ser Val Asp Leu Ser Lys Val

1 5

<210> 579

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 579

Tyr Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys Val Thr

1 5 10

<210> 580

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 580

Lys Ser Val Asp Leu Ser Lys Val Thr

1 5

<210> 581

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 581

Ser Val Asp Leu Ser Lys Val Thr

1 5

<210> 582

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 582

Asp Leu Ser Lys Val Thr

1 5

<210> 583

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 583

Leu Ser Lys Val Thr

1 5

<210> 584

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 584

Ser Lys Val Thr

1

<210> 585

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 585

Lys Val Thr

1

<210> 586

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 586

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val

1 5 10

<210> 587

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 587

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val

1 5

<210> 588

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 588

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val

1 5

<210> 589

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 589

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val Val

1 5 10

<210> 590

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 590

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val Val

1 5

<210> 591

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 591

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val Val

1 5

<210> 592

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

> 592

Ile Val Tyr Lys Ser Val Val

1 5

<210> 593

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 593

Val Tyr Lys Ser Val Val

1 5

<210> 594

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 594

Tyr Lys Ser Val Val

1 5

<210> 595

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 595

Lys Ser Val Val

1

<210> 596

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 596

Ser Val Val

1

<210> 597

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 597

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val Val Ser

1 5 10

<210> 598

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 598

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val Val Ser

1 5

<210> 599

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 599

Ile Val Tyr Lys Ser Val Val Ser

1 5

<210> 600

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 600

Val Tyr Lys Ser Val Val Ser

1 5

<210> 601

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 601

Tyr Lys Ser Val Val Ser

1 5

<210> 602

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 602

Lys Ser Val Val Ser

1 5

<210> 603

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 603

Ser Val Val Ser

1

<210> 604

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 604

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly

1 5 10

<210> 605

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 605

Ile Val Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly

1 5

<210> 606

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 606

Val Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly

1 5

<210> 607

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 607

Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly

1 5

<210> 608

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 608

Lys Ser Val Val Ser Gly

1 5

<210> 609

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 609

Ser Val Val Ser Gly

1 5

<210> 610

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 610

Val Val Ser Gly

1

<210> 611

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 611

Val Ser Gly

1

<210> 612

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 612

Ile Val Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly Asp

1 5 10

<210> 613

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 613

Val Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly Asp

1 5

<210> 614

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 614

Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly Asp

1 5

<210> 615

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 615

Lys Ser Val Val Ser Gly Asp

1 5

<210> 616

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 616

Ser Val Val Ser Gly Asp

1 5

<210> 617

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 617

Val Val Ser Gly Asp

1 5

<210> 618

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 618

Val Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly Asp Thr

1 5 10

<210> 619

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 619

Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly Asp Thr

1 5

<210> 620

<211> 8

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 620

Lys Ser Val Val Ser Gly Asp Thr

1 5

<210> 621

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 621

Ser Val Val Ser Gly Asp Thr

1 5

<210> 622

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 622

Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5 10

<210

> 623

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 623

Lys Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5
<210> 624
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 624
Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5
<210> 625
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 625
Tyr Lys Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5 10
<210> 626
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 626
Lys Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5
<210> 627
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 627
Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5
<210> 628

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

> 628

Val Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5

<210> 629

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 629

Lys Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro

1 5 10

<210> 630

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 630

Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro

1 5

<210> 631

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 631

Ser Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg

1 5 10

<210> 632

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 632

Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro

1 5 10

<210> 633

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 633

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro

1 5

<210> 634

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 634

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro

1 5

<210> 635

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 635

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro

1 5

<210> 636

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 636

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val

1 5 10

<210> 637

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 637

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val

1 5

<210> 638

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 638

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val

1 5

<210> 639

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 639

Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val Val

1 5 10

<210> 640

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 640

Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val Val

1 5

<210> 641

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 641

Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val Val

1 5

<210> 642

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

> 642

Ile Val Tyr Lys Pro Val Val

1 5

<210> 643

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 643

Val Tyr Lys Pro Val Val

1 5

<210> 644

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 644

Tyr Lys Pro Val Val

1 5
<210> 645
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 645
Lys Pro Val Val

1
<210> 646
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 646
Ala Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val Val Ser

1 5 10
<210> 647
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 647
Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val Val Ser

1 5
<210> 648
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 648

Ile Val Tyr Lys Pro Val Val Ser
1 5

<210> 649

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 649

Val Tyr Lys Pro Val Val Ser

1 5

<210> 650

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 650

Tyr Lys Pro Val Val Ser

1 5

<210> 651

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 651

Lys Pro Val Val Ser

1 5

<210> 652

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 652

Glu Ile Val Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly

1 5 10

<210> 653

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 653

Ile Val Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly

1 5

<210> 654

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 654

Val Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly

1 5

<210> 655

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 655

Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly

1 5

<210> 656

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 656

Lys Pro Val Val Ser Gly

1 5

<210> 657

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 657

Ile Val Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly Asp

1 5 10

<210> 658

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 658

Val Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly Asp

1 5

<210> 659

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 659

Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly Asp

1 5

<210> 660

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 660

Lys Pro Val Val Ser Gly Asp

1 5

<210> 661

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 661

Val Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly Asp Thr

1 5 10

<210> 662

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 662

Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly Asp Thr

1 5

<210> 663

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 663

Lys Pro Val Val Ser Gly Asp Thr

1 5

<210> 664

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 664

Tyr Lys Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5 10

<210> 665

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 665

Lys Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5

<210> 666

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 666

Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5

<210> 667

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 667

Val Val Ser Gly Asp Thr Ser

1 5

<210> 668

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 668

Lys Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro

1 5 10

<210> 669

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 669

Cys Asn Ile Lys

1

<210> 670

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 670

Cys Asn Ile Lys His

1 5

<210> 671

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 671

Cys Asn Ile Lys His Val

1 5

<210> 672

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 672

Cys Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly

1 5

<210> 673

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 673

Cys Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly

1 5 10

<210> 674

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 674

Cys Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 675

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 675

Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly

1 5 10

<210> 676

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 676

Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly

1 5

<210> 677

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 677

Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly

1 5

<210> 678

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 678

Lys His Gln Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 679

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 679

His Gln Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 680

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 680

Gln Pro Gly Gly Gly
1 5

<210> 681

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 681

Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly
1 5 10

<210> 682

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 682

Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly

1 5

<210> 683

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 683

Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly

1 5

<210> 684

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 684

Leu Lys His Gln Pro Gly Gly

1 5

<210> 685

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 685

Lys His Gln Pro Gly Gly

1 5

<210> 686

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 686

His Gln Pro Gly Gly

1 5

<210> 687

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 687

Gln Pro Gly Gly

1

<210> 688

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 688

Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly

1 5

<210> 689

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 689

Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly

1 5

<210> 690

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 690

Asn Leu Lys His Gln Pro Gly

1 5

<210> 691

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 691

Leu Lys His Gln Pro Gly

1 5

<210> 692

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 692

Lys His Gln Pro Gly

1 5

<210> 693

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 693

His Gln Pro Gly

1

<210> 694

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 694

Gln Pro Gly

1

<210> 695

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 695

Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro

1 5

<210> 696

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 696

Glu Asn Leu Lys His Gln Pro

1 5

<210> 697

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 697

Asn Leu Lys His Gln Pro

1 5

<210> 698

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 698

Leu Lys His Gln Pro

1 5

<210> 699

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 699

Lys His Gln Pro

1

<210> 700

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 700

His Gln Pro

1

<210> 701

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 701

Thr Glu Asn Leu Lys His Gln

1 5

<210> 702

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 702

Glu Asn Leu Lys His Gln

1 5

<210> 703

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 703

Asn Leu Lys His Gln

1 5

<210> 704

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 704

Leu Lys His Gln

1

<210> 705

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 705

Lys His Gln

1

<210> 706

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 706

Thr Glu Asn Leu Lys His

1 5

<210> 707

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 707

Glu Asn Leu Lys His

1 5
<210> 708
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 708
Asn Leu Lys His

1
<210> 709
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 709
Leu Lys His

1
<210> 710
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 710
Thr Glu Asn Leu Lys

1 5
<210> 711
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 711
Glu Asn Leu Lys

1
<210> 712

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 712

Asn Leu Lys

1

<210> 713

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 713

Thr Glu Asn Leu

1

<210> 714

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 714

Glu Asn Leu

1

<210> 715

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 715

Thr Glu Asn

1

<210> 716

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 716

Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly

1 5 10

<210> 717

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 717

Lys Asp Asn Ile

1

<210> 718

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 718

Lys Asp Asn

1

<210> 719

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 719

Ile Lys His Val Gly Gly Gly

1 5

<210> 720

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 720

Ile Lys His Val Gly Gly

1 5

<210> 721

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 721

Ile Lys His Val Gly

1 5

<210> 722

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 722

Lys His Val Gly Gly Gly

1 5

<210> 723

<211> 5

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 723

Lys His Val Gly Gly

1 5

<210> 724

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 724

Lys His Val Gly

1

<210> 725

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 725

Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly

1 5 10

<210> 726

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 726

Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly

1 5 10

<210> 727

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 727

Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly

1 5

<210> 728

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 728

Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly

1 5

<210> 729

<211>

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 729

His His Lys Pro Gly Gly Gly

1 5

<210> 730

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 730

Lys Pro Gly Gly Gly

1 5

<210> 731

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 731

Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly

1 5 10

<210>

732

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 732

Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly

1 5

<210> 733

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 733

Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly

1 5

<210> 734

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 734

Ile His His Lys Pro Gly Gly

1 5

<210> 735

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 735

His His Lys Pro Gly Gly

1 5

<210> 736

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 736

Lys Pro Gly Gly

1

<210> 737

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 737

Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly

1 5

<210> 738

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 738

Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly

1 5

<210> 739

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 739

Asn Ile His His Lys Pro Gly

1 5

<210> 740

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 740

Ile His His Lys Pro Gly

1 5

<210> 741

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 741

His His Lys Pro Gly

1 5

<210> 742

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 742

His Lys Pro Gly

1

<210> 743

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 743

Lys Pro Gly

1

<210> 744

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 744

Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro

1 5

<210> 745

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 745

Gly Asn Ile His His Lys Pro

1 5

<210> 746

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 746

Asn Ile His His Lys Pro

1 5

<210> 747

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 747

Ile His His Lys Pro

1 5

<210> 748

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 748

His His Lys Pro

1

<210> 749

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 749

His Lys Pro

1

<210> 750

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 750

Leu Gly Asn Ile His His Lys

1 5

<210> 751

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 751

Gly Asn Ile His His Lys

1 5

<210> 752

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 752

Asn Ile His His Lys

1 5

<210> 753

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 753

Ile His His Lys

1

<210> 754

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 754

His His Lys

1

<210> 755

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 755

Leu Gly Asn Ile His His

1

5

<210> 756

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 756

Gly Asn Ile His His

1

5

<210> 757

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 757

Asn Ile His His

1

<210> 758

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 758
Ile His His
1
<210> 759
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 759
Leu Gly Asn Ile His
1 5
<210> 760
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 760
Gly Asn Ile His
1
<210> 761
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<400> 761
Asn Ile His
1
<210> 762
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 762

Leu Gly Asn Ile

1

<210> 763

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 763

Gly Asn Ile

1

<210> 764

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 764

Leu Gly Asn

1

<210> 765

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 765

Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly

1

5

10

<210> 766

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 766

Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly

1 5 10

<210> 767

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 767

Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly

1 5

<210> 768

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 768

Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly

1 5

<210> 769

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 769

Thr His Val Pro Gly Gly Gly

1 5

<210> 770

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 770

Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly

1 5 10

<210> 771

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 771

Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly

1 5

<210> 772

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 772

Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly

1 5

<210> 773

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

> 773

Ile Thr His Val Pro Gly Gly

1 5

<210> 774

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 774

Thr His Val Pro Gly Gly

1 5

<210> 775

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 775

Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly

1 5

<210> 776

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 776

Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly

1 5

<210> 777

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 777

Asn Ile Thr His Val Pro Gly

1 5

<210> 778

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 778

Ile Thr His Val Pro Gly

1 5

<210> 779

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 779

Thr His Val Pro Gly

1 5

<210> 780

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 780

Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro

1 5

<210> 781

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 781

Asp Asn Ile Thr His Val Pro

1 5

<210> 782

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

782

Asn Ile Thr His Val Pro

1 5

<210> 783

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 783

Ile Thr His Val Pro

1 5

<210> 784

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 784

Thr His Val Pro

1

<210> 785

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 785

Leu Asp Asn Ile Thr His Val

1 5

<210> 786

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 786

Asp Asn Ile Thr His Val

1 5

<210> 787

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 787

Asn Ile Thr His Val

1 5
<210> 788
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 788
Ile Thr His Val

1
<210> 789
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<400> 789
Thr His Val

1
<210> 790
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 790
Leu Asp Asn Ile Thr His

1 5
<210> 791
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 791
Asp Asn Ile Thr His

1 5
<210> 792

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 792

Asn Ile Thr His

1

<210> 793

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 793

Ile Thr His

1

<210> 794

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 794

Leu Asp Asn Ile Thr

1 5

<210> 795

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 795

Asp Asn Ile Thr

1

<210> 796

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 796

Asn Ile Thr

1

<210> 797

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 797

Leu Asp Asn Ile

1

<210> 798

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 798

Leu Asp Asn

1

<210> 799

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 799

Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr

1

5

10

<210> 800

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 800

Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr

1 5

<210> 801

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 801

Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr

1 5

<210> 802

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

> 802

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr

1 5

<210> 803

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 803

Ser Lys Ile Gly Ser Thr

1 5

<210> 804

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 804

Lys Ile Gly Ser Thr

1 5

<210> 805

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 805

Ile Gly Ser Thr

1

<210> 806

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 806

Gly Ser Thr

1

<210> 807

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 807

Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu

1 5 10

<210> 808

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 808

Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu

1 5

<210> 809

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 809

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu

1 5

<210> 810

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 810

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu

1 5

<210> 811

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 811

Lys Ile Gly Ser Thr Glu

1 5

<210> 812

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 812

Ile Gly Ser Thr Glu

1 5

<210> 813

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 813

Gly Ser Thr Glu

1

<210> 814

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 814

Ser Thr Glu

1

<210> 815

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 815

Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn

1 5 10

<210> 816

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 816

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn

1 5

<210> 817

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 817

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn

1 5

<210> 818

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 818

Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn

1 5

<210> 819

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 819

Ile Gly Ser Thr Glu Asn

1 5

<210> 820

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 820

Gly Ser Thr Glu Asn

1 5

<210> 821

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 821

Ser Thr Glu Asn

1

<210> 822

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 822

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu

1

5

10

<210> 823

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 823

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu

1

5

<210> 824

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 824

Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu

1

5

<210> 825

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 825

Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu

1 5

<210> 826

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 826

Gly Ser Thr Glu Asn Leu

1 5

<210> 827

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 827

Ser Thr Glu Asn Leu

1 5

<210> 828

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 828

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys

1 5 10

<210> 829

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 829

Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys

1 5

<210> 830

<211> 8

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 830

Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys

1 5

<210> 831

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 831

Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys

1 5

<210> 832

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 832

Ser Thr Glu Asn Leu Lys

1 5

<210> 833

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 833

Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His

1 5 10

<210> 834

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 834

Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His

1 5

<210> 835

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 835

Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His

1 5

<210> 836

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 836

Ser Thr Glu Asn Leu Lys His

1 5

<210> 837

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 837

Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln

1 5 10

<210> 838

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 838

Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln

1 5

<210> 839

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 839

Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln

1 5

<210> 840

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 840

Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro

1 5 10

<210> 841

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 841

Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro

1 5

<210> 842

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 842

Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly

1 5 10

<210> 843

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 843

Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys

1 5 10

<210> 844

<211> 9

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 844

Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys

1 5

<210> 845

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 845

Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys

1 5

<210> 846

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 846

Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys

1 5

<210>

> 847

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 847

Ser Lys Cys Gly Ser Lys

1 5

<210> 848

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 848

Lys Cys Gly Ser Lys

1 5

<210> 849

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 849

Cys Gly Ser Lys

1

<210> 850

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 850

Gly Ser Lys

1

<210> 851

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 851

Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp

1 5 10

<210> 852

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 852

Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp

1 5

<210> 853

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 853

Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp

1 5

<210> 854

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 854

Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp

1 5
<210> 855
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 855

Lys Cys Gly Ser Lys Asp

1 5
<210> 856
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<400> 856

Cys Gly Ser Lys Asp

1 5
<210> 857
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 857

Gly Ser Lys Asp

1
<210> 858
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 858

Ser Lys Asp

1
<210> 859

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 859

Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn

1 5 10

<210> 860

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 860

Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn

1 5

<210> 861

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 861

Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn

1 5

<210> 862

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

> 862

Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn

1 5

<210> 863

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 863

Cys Gly Ser Lys Asp Asn

1 5

<210> 864

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 864

Gly Ser Lys Asp Asn

1 5

<210> 865

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 865

Ser Lys Asp Asn

1

<210> 866

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 866

Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile

1 5 10

<210> 867

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 867

Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile

1 5

<210> 868

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 868

Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile

1 5

<210> 869

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 869

Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile

1 5

<210> 870

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 870

Gly Ser Lys Asp Asn Ile

1 5

<210> 871

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 871

Ser Lys Asp Asn Ile

1 5

<210> 872

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 872

Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu

1 5 10

<210> 873

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 873

Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu

1 5

<210> 874

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 874

Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu

1 5

<210> 875

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 875

Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu

1 5

<210> 876

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 876

Ser Lys Cys Gly Ser Leu

1 5

<210> 877

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 877

Lys Cys Gly Ser Leu

1 5

<210> 878

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 878

Cys Gly Ser Leu

1

<210> 879

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 879

Gly Ser Leu

1

<210> 880

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 880

Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly

1 5 10

<210> 881

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 881

Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly

1 5

<210> 882

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 882

Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly

1 5

<210> 883

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 883

Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly

1 5

<210> 884

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 884

Lys Cys Gly Ser Leu Gly

1 5

<210> 885

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 885

Cys Gly Ser Leu Gly

1 5

<210> 886

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 886

Gly Ser Leu Gly

1

<210> 887

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 887

Ser Leu Gly

1

<210> 888

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 888

Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn

1 5 10

<210> 889

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 889

Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn

1 5

<210> 890

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 890

Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn

1 5

<210> 891

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 891

Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn

1 5

<210> 892

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 892

Cys Gly Ser Leu Gly Asn

1 5

<210> 893

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 893

Gly Ser Leu Gly Asn

1 5

<210> 894

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 894

Ser Leu Gly Asn

1

<210> 895

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 895

Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile

1 5 10

<210> 896

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 896

Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile

1 5

<210> 897

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 897

Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile

1 5

<210> 898

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 898

Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile

1 5

<210> 899

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 899

Gly Ser Leu Gly Asn Ile

1 5

<210> 900

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 900

Ser Leu Gly Asn Ile

1 5

<210> 901

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 901

Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His

1 5 10

<210> 902

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic peptide

<400> 902

Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His

1 5

<210> 903

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 903

Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His

1 5

<210> 904

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 904

Gly Ser Leu Gly Asn Ile His

1 5

<210> 905

<211> 6

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 905

Ser Leu Gly Asn Ile His

1 5

<210> 906

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 906

Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His

1 5 10

<210> 907

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 907

Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His

1 5

<210>

908

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 908

Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His

1 5

<210> 909

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 909

Ser Leu Gly Asn Ile His His

1 5

<210> 910

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 910

Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys

1 5 10

<210> 911

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 911

Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys

1 5

<210> 912

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 912

Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys

1 5

<210> 913

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 913

Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro

1 5 10

<210> 914

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 914

Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro

1 5

<210> 915

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 915

Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly

1 5 10

<210> 916

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 916

Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu

1 5 10

<210> 917

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 917

Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu

1 5

<210> 918

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 918

Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu

1 5

<210> 919

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 919

Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu

1 5

<210> 920

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 920

Ser Lys Ile Gly Ser Leu

1 5

<210> 921

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 921

Lys Ile Gly Ser Leu

1 5

<210> 922

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 922

Ile Gly Ser Leu

1

<210> 923

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 923

Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp

1 5 10

<210> 924

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 924

Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp

1 5

<210> 925

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 925

Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp

1 5

<210> 926

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 926

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp

1 5

<210> 927

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 927

Lys Ile Gly Ser Leu Asp

1 5

<210> 928

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 928

Ile Gly Ser Leu Asp

1 5

<210> 929

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 929

Gly Ser Leu Asp

1

<210> 930

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 930

Ser Leu Asp

1

<210> 931

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 931

Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn

1

5

10

<210> 932

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 932

Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn

1

5

<210> 933

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 933

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn

1

5

<210> 934

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 934

Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn

1 5

<210> 935

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 935

Ile Gly Ser Leu Asp Asn

1 5

<210> 936

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 936

Gly Ser Leu Asp Asn

1 5

<210> 937

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 937

Ser Leu Asp Asn

1

<210> 938

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 938

Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile

1 5 10

<210> 939

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 939

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile

1 5

<210> 940

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 940

Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile

1 5

<210> 941

<211>

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 941

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile

1 5

<210> 942

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 942

Gly Ser Leu Asp Asn Ile

1 5

<210> 943

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 943

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr

1 5 10

<210> 944

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 944

Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr

1 5

<210> 945

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 945

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr

1 5

<210> 946

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 946

Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr

1 5

<210> 947

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 947

Ser Leu Asp Asn Ile Thr

1 5

<210> 948

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 948

Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His

1 5 10

<210> 949

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 949

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His

1 5

<210> 950

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 950

Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His

1 5

<210> 951

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 951

Ser Leu Asp Asn Ile Thr His

1 5

<210> 952

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 952

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val

1 5 10

<210> 953

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 953

Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val

1 5

<210> 954

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 954

Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val

1 5

<210> 955

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 955

Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro

1 5 10

<210> 956

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 956

Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro

1 5

<210> 957

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 957

Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly

1 5 10

<210> 958

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 958

Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser

1 5

<210> 959

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 959

Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys

1 5

<210> 960

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 960

Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile

1 5

<210> 961

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 961

Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly

1 5

<210> 962

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 962

Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser

1 5

<210> 963

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 963

Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys

1 5

<210> 964

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 964

Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys

1 5

<210> 965

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 965

Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly

1 5

<210> 966

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 966

Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser

1 5

<210> 967

<211> 8

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 967

Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser

1 5

<210> 968

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 968

Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys

1 5

<210> 969

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 969

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys

1 5

<210> 970

<

211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 970

Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly

1 5

<210> 971

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 971

Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser

1 5

<210> 972

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 972
Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln
1 5

<210> 973
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 973
Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser
1 5

<210> 974
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 974
Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys
1 5

<210> 975
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 975
Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile
1 5

<210> 976
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 976

Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly

1 5

<210> 977

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 977

Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser

1 5

<210> 978

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 978

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His

1 5 10

<210> 979

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 979

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Ile Lys His

1 5 10

<210> 980

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 980

Ser Lys Ile Gly Ser Lys Asp Asn Leu Lys His

1 5 10

<210> 981

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 981

Ser Lys Ile Gly Ser Lys Glu Asn Ile Lys His

1 5 10

<210> 982

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 982

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Glu Asn Leu Lys His

1 5 10

<210> 983

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 983

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Glu Asn Ile Lys His

1 5 10

<210> 984

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 984

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Asp Asn Leu Lys His

1 5 10
 <210> 985
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 985

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Asp Asn Ile Lys His

1 5 10
 <210> 986
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400>

> 986

Ser Lys Ile Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His

1 5 10
 <210> 987
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 987

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Leu Lys His

1 5 10
 <210> 988
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 988

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Lys His

1 5 10
 <

210> 989

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 989

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Gly Asn Leu Lys His

1 5 10

<210> 990

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 990

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Gly Asn Ile Lys His

1 5 10

<210> 991

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

991

Ser Lys Ile Gly Ser Lys Gly Asn Leu Lys His

1 5 10

<210> 992

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 992

Ser Lys Ile Gly Ser Lys Gly Asn Ile Lys His

1 5 10

<210> 993

<211> 11

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 993
 Ser Lys Ile Gly Ser Leu Gly Asn Leu Lys His
 1 5 10

<210

> 994

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 994

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Gly Asn Ile Lys His
 1 5 10

<210> 995

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is I or C

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is T or K or L

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is E or D or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is L or I
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is K or H or T
 <400> 995
 Lys Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Asn Xaa Xaa His
 1 5 10
 <210> 996
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa can be Q or E
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)

<223> Xaa can be S or P
 <400> 996
 Xaa Ile Val Tyr Lys Xaa
 1 5
 <210> 997
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 997
 Gln Ile Val Tyr Lys Ser
 1 5
 <210> 998
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<400> 998

Glu Ile Val Tyr Lys Ser

1 5

<210> 999

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 999

Glu Ile Val Tyr Lys Pro

1 5

<210> 1000

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1000

Cys Asn Ile Lys His Val Pro Gly

1 5

<210> 1001

<400> 1001

000

<210> 1002

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1002

Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala

1 5 10

<210> 1003

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 1003
Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe
1 5

<210> 1004

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1004

Val His His Gln Lys Leu Val Phe
1 5

<210> 1005

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1005

Val His His Gln Lys Leu Val
1 5

<210>

1006

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1006

Val His His Gln Lys Leu
1 5

<210> 1007

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1007
His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu
1 5 10

<210> 1008
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 1008
His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala
1 5

<210> 1009
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 1009
His His Gln Lys Leu Val Phe Phe
1 5

<210> 1010
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 1010
His His Gln Lys Leu Val Phe
1 5

<210> 1011
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 1011
His His Gln Lys Leu Val

1 5

<210> 1012

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1012

His His Gln Lys Leu

1 5

<210> 1013

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1013

His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp

1 5 10

<210> 1014

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1014

His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu

1 5

<210> 1015

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1015

His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala

1 5

<210> 1016

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1016

His Gln Lys Leu Val Phe Phe

1 5

<210> 1017

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1017

His Gln Lys Leu Val Phe

1 5

<210> 1018

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1018

His Gln Lys Leu Val

1 5

<210> 1019

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1019

His Gln Lys Leu

1

<210> 1020

<211> 10

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 1020
Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val
1 5 10
<210> 1021

<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 1021
Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp
1 5

<210> 1022
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 1022

Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu
1 5

<210> 1023
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 1023

Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala
1 5

<210> 1024
<211> 6
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 1024
Gln Lys Leu Val Phe Phe
1 5

<210> 1025
<211> 5
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 1025
Gln Lys Leu Val Phe
1 5

<210> 1026
<211> 4
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 1026
Gln Lys Leu Val
1

<210> 1027
<211> 3
<212> PRT

<

213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 1027
Gln Lys Leu
1

<210> 1028
<211> 10
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 1028
Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly
1 5 10

<210> 1029
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 1029
Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val
1 5

<210> 1030
<211> 8

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 1030
Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp
1 5

<210> 1031
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 1031
Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu
1 5

<210> 1032
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 1032
Lys Leu Val Phe Phe Ala

1 5

<210> 1033

<211

> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1033

Lys Leu Val Phe Phe

1 5

<210> 1034

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1034

Lys Leu Val Phe

1

<210> 1035

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1035

Lys Leu Val Phe

1

<210> 1036

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Synthetic peptide

<400> 1036

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly

1 5

<210> 1037

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1037

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val

1 5

<210> 1038

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1038

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp

1 5

<210> 1039

<211> 6

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1039

Leu Val Phe Phe Ala Glu

1 5

<210> 1040

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1040

Leu Val Phe Phe Ala

1 5

<210> 1041

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1041

Leu Val Phe Phe

1

<210> 1042

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1042

Leu Val Phe

1

<210> 1043

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1043

Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly

1

5

<210> 1044

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1044

Val Phe Phe Ala Glu Asp Val

1

5

<210> 1045

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1045

Val Phe Phe Ala Glu Asp

1 5

<210> 1046

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1046

Val Phe Phe Ala Glu

1 5

<210> 1047

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1047

Val Phe Phe Ala

1

<210> 1048

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1048

Val Phe Phe

1

<210> 1049

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1049

Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly

1 5

<210> 1050

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1050

Phe Phe Ala Glu Asp Val

1 5

<210> 1051

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1051

Phe Phe Ala Glu Asp

1 5

<210> 1052

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1052

Phe Phe Ala Glu

1

<210> 1053

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1053

Phe Phe Ala

1

<210> 1054

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1054

Phe Ala Glu Asp Val Gly

1 5

<210> 1055

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1055

Phe Ala Glu Asp Val

1 5

<210> 1056

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1056

Phe Ala Glu Asp

1

<210> 1057

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1057

Phe Ala Glu

1

<210> 1058

<211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 1058
 Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr
 1 5 10 15

Glu Arg Arg Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Cys
 20 25 30

<210> 1059
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 1059
 Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Glu Asn Leu Lys His Gln Pro
 1 5 10 15

Gly Arg Arg Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Gly Gly Cys
 20 25 30

<210> 1060
 <211> 29
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 1060
 Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu
 1 5 10 15

Arg Arg Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Cys
 20 25

<210> 1061
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1061

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Glu Asn Leu Lys His Gln Pro

1 5 10 15

Gly Arg Arg Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Gly Gly Cys

20 25

<210> 1062

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 1062

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Ser Lys Ile Gly Ser Lys Asp

1 5 10 15

Asn Ile Lys His Arg Arg Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Gly Gly

20 25 30

Cys

<210> 1063

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 1063

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr

1 5 10 15

Glu Arg Arg Ser Lys Ile Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Gly Gly

20 25 30

Cys

<210> 1064

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 1064

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 1065

<211

> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 1065

Gly Gly Gly Gly Ser

1

5