



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101663315 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 15

(21) 申请号 200880012937. 3

(22) 申请日 2008. 02. 21

(30) 优先权数据

60/902, 949 2007. 02. 21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2009. 10. 21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2008/000290 2008. 02. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02008/102557 EN 2008. 08. 28

(73) 专利权人 肿瘤疗法科学股份有限公司

地址 日本神奈川县

(72) 发明人 角田卓也 大泽龙司

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 罗天乐

(51) Int. Cl.

C07K 14/00 (2006. 01)

A61K 38/00 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

C07K 11/00 (2006. 01)

C12N 5/10 (2006. 01)

G01N 33/15 (2006. 01)

G01N 33/50 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1781934 A, 2006. 06. 07,

CN 1362263 A, 2002. 08. 07,

CN 1872877 A, 2006. 12. 06,

CN 1073878 A, 1993. 07. 07,

CN 1469926 A, 2004. 01. 21,

审查员 彭郁葱

权利要求书1页 说明书61页

序列表193页 附图18页

(54) 发明名称

用于表达肿瘤相关抗原的癌症的肽疫苗

(57) 摘要

本发明提供了具有如 SEQ ID NO :19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288 所示的氨基酸序列的肽, 以及具有上述氨基酸序列并且其中替换、删除或添加了 1 个、2 个或多个 (例如最多 5 个) 氨基酸的肽, 这些肽具有细胞毒 T 细胞诱导能力。本发明还提供了用于治疗或预防与 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 的过表达相关的疾病 (例如癌症) 的药物, 其含有一种或多种这样的肽作为活性成分。本发明的肽还可以用作疫苗。

1. 由 SEQ ID NO :194 的氨基酸序列组成的肽。
2. 一种诱导具有高的细胞毒 T 细胞诱导能力的抗原呈递细胞的体外方法,所述方法包括使抗原呈递细胞与权利要求 1 的肽相接触的步骤。
3. 诱导细胞毒 T 细胞的体外方法,所述方法包括步骤:
 - (i) 使抗原呈递细胞与权利要求 1 的肽接触,
 - (ii) 将步骤 (i) 的抗原呈递细胞与 CD8⁺T 细胞混合并共培养以诱导细胞毒 T 细胞,和
 - (iii) 从步骤 (ii) 的共培养物收集 CD8⁺T 细胞。
4. 一种分离的细胞毒 T 细胞,其已通过使 T 细胞与权利要求 1 的肽接触而被诱导。
5. 一种抗原呈递细胞,其包含 HLA-A24 与权利要求 1 的肽之间形成的复合体。
6. 通过权利要求 2 的方法诱导的抗原呈递细胞。

用于表达肿瘤相关抗原的癌症的肽疫苗

技术领域

[0001] 本专利申请要求获得 2007 年 2 月 21 日提交的美国临时专利申请 60/902,949 的权利,本文以提述方式并入其全部内容用于所有目的。

[0002] 本发明涉及生物科学领域,更具体地,涉及癌症治疗领域。特别地,本发明涉及新型免疫原性肽,其可极其有效地用作癌症疫苗,本发明还涉及包含这些肽的用于治疗 and 预防肿瘤的药物。

背景技术

[0003] 已经证明,CD8⁺ 细胞毒 T 淋巴细胞 (CTL) 可以识别来源于呈递在 MHC-I 类分子上的肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigens, TAA) 的表位肽,并随后裂解肿瘤细胞。自从第一例 TAA-MAGE 家族被发现以来,使用免疫学方法已经发现了许多其它的 TAA (Boon T. (1993) Int J Cancer 54:177-80.; Boon T. et al., (1996) J Exp Med 183:725-9.; van der Bruggen P et al., (1991) Science 254:1643-7.; Brichard V et al., (1993) J Exp Med 178:489-95.; Kawakami Y et al., (1994) J Exp Med 180:347-52.)。现在,它们中的一些作为免疫治疗的靶标已经用于临床开发。迄今发现的 TAA 包括 MAGE (van der Bruggen P et al., (1991) Science 254:1643-7.)、gp100 (Kawakami Y et al., (1994) J Exp Med 180:347-52.)、SART (Shichijo S et al., (1998) J Exp Med 187:277-88.) 和 NY-ESO-1 (Chen Y. T. et al., (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:1914-8.)。另一方面,某些已经证实肿瘤细胞中在一定程度上特异过表达的基因产物也显示可以被识别作为用于诱导细胞免疫反应的靶标。这些基因产物包括 p53 (Umano Y et al., (2001) Br J Cancer, 84:1052-7.), HER2/neu (Tanaka H et al., (2001) Br J Cancer, 84:94-9.), CEA (Nukaya I et al., (1999) Int. J. Cancer 80, 92-7.) 等。

[0004] 尽管在有关 TAA 的基础和临床研究中已经取得了显著的进展 (Rosenberg SA et al., (1998) Nature Med, 4:321-7.; Mukherji B. et al., (1995) Proc Natl Acad Sci USA, 92:8078-82.; Hu X et al., (1996) Cancer Res, 56:2479-83.), 但是目前可用的适于癌症治疗的候选 TAA 数目非常有限。在癌细胞中大量表达并且其表达仅限于癌细胞的 TAA 应当是免疫治疗靶标的有希望的候选物。

[0005] HLA-A24 和 HLA-A0201 都是日本人和白种人中的常见 HLA 等位基因 (Date Y et al., (1996) Tissue Antigens 47:93-101.; Kondo A et al., (1995) J Immunol 155:4307-12.; Kubo RT et al., (1994) J Immunol 152:3913-24.; Imanishi et al., Proceeding of the eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference Oxford University Press, Oxford, 1065 (1992); Williams F et al., (1997) Tissue Antigen 49:129-33.)。因此,由这些 HLA 等位基因呈递的癌抗原肽在治疗日本人和白种人患者的癌症方面可能特别有用。而且,已知低亲和性 CTL 的体外诱导通常是通过暴露于高浓度的肽,从而在抗原呈递细胞 (APC) 上产生高水平的可以有效激活这些 CTL 的特异肽/MHC 复合物 (Alexander-Miller et al., (1996) Proc Natl Acad Sci USA 93:

4102-7.)。

[0006] 最近,HLA-1 类结合肽序列可以用算法进行预测 (Jounal of Immunological Methods, (1995), Vol.185, pp.181-190, J. Immunol., (1994), Vol.152, pp.163-175, protein science, (2000), Vol.9, pp.1838-1846)。然而,很难说预测的表位肽能够被切割成合适的大小,并在靶细胞表面上与 HLA 分子一起表达,以及被 CTL 识别。而且,所述的算法,例如 BIMAS(http://bimas.dcrt.nih.gov/cgi-bin/molbio/ken_parker_comboform) (Parker KC, et al., (1994) J Immunol. ;152(1):163-75. ;Kuzushima K, et al., (2001) Blood. ;98(6):1872-81.)),虽然能够提示 HLA 分子结合肽,但是所提示的肽并不非常严格 (Bachinsky MM, et. al., Cancer Immun. 2005Mar 22 ;5:6.)。因此,TAA 筛选仍然存在大量挑战和困难。

[0007] 最近在 cDNA 微阵列技术中取得的进展已经使人们能够构建出与正常细胞相比较的恶性细胞的基因表达谱 (Okabe, H. et al., (2001) Cancer Res., 61, 2129-37. ;Lin YM. et al., (2002) Oncogene, 21 ;4120-8. ;Hasegawa S. et al., (2002) Cancer Res 62 : 7012-7.)。借助这种方法能够更全面地理解癌细胞的复杂本质和癌发生的机制,并使得鉴定在肿瘤中表达失调的基因更加容易 (Bienz M. et al., (2000) Cell 103, 311-20.)。在已经鉴定的在癌症中被上调的转录本中,最近发现了 CDH3 (GenBank Accession No. NM_001793 ;SEQ ID Nos. 1, 2), EPHA4 (GenBank Accession No. L36645 ;SEQ ID Nos. 3, 4), ECT2 (GenBank Accession No. AY376439 ;SEQ ID Nos. 5, 6), HIG2 (GenBank Accession No. NM_013332 ;SEQ ID Nos. 7, 8) INHBB (GenBank Accession No. NM_002193 ;SEQ ID Nos. 9, 10), KIF20A (GenBank Accession No. NM_005733 ;SEQ ID Nos. 11, 12), KNTC2 (GenBank Accession No. AF017790 ;SEQ ID Nos. 13, 14), TTK (GenBank Accession No. NM_003318 ;SEQ ID Nos. 15, 16) 和 URLC10 (GenBank Accession No. NM_017527 ;SEQ ID Nos. 17, 18)。这里通过提述方式并入上述引文的全部内容。这些基因在所分析案例 (见下文) 的各种癌组织的肿瘤细胞中被特异上调,本发明人对它们特别感兴趣。因此,衍生自 CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK 和 URLC10 的免疫原性肽可用于选择性杀死表达这些抗原的肿瘤细胞。本发明解决了这个需求,以及别的需求。

[0008] 因为细胞毒药物例如 M-VAC 通常导致严重的不良反应,很明显,基于已得到充分表征的作用机制,细心选择新型的靶分子对于开发副作用风险最小的有效抗癌药物是非常有用的。为了这个目标,前人已经对不同癌症和正常人类组织进行了表达谱分析。这些研究发现了多种在癌症中特异过表达的基因 (Lin YM, et al., Oncogene. 2002 Jun 13 ;21:4120-8. ;Kitahara O, et al., Cancer Res. 2001 May 1 ;61:3544-9. ;Suzuki C, et al., Cancer Res. 2003 Nov 1 ;63:7038-41. ;Ashida S, Cancer Res. 2004 Sep 1 ;64:5963-72. ;Ochi K, et al., Int J Oncol. 2004 Mar ;24(3):647-55. ;Kaneta Y, et al., Int J Oncol. 2003 Sep ;23:681-91. ;Obama K, Hepatology. 2005 Jun ;41:1339-48. ;Kato T, et al., Cancer Res. 2005 Jul 1 ;65:5638-46. ;Kitahara O, et al., Neoplasia. 2002 Jul-Aug ;4:295-303. ;Saito-Hisaminato A et al., DNA Res 2002, 9 : 35-45.)。这些已鉴定出在各种癌症中过表达的基因的实例包括但不限于 CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK 和 URLC10。CDH3 在以前已经被鉴定为在膀胱癌、宫颈癌、胆管细胞癌、结直肠癌、子宫内膜异位、胃癌、弥散型胃癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、胰

腺癌、软组织肿瘤和睾丸肿瘤中过表达。EPA4 已经在膀胱癌、宫颈癌、胆管细胞癌、子宫内膜异位、弥散型胃癌、卵巢癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、胰腺癌、前列腺癌和软组织肿瘤中被鉴定。ECT2 已经在膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管细胞癌、慢性骨髓性白血病 (CML)、结直肠癌、食道癌、NSCLC、淋巴瘤、前列腺癌、肾癌和小细胞肺癌 (SCLC) 中被鉴定。HIG2 已经在肾癌和 SCLC 中被鉴定。INHBB 已经在胆管细胞癌、食道癌、NSCLC、肾癌、SCLC 和软组织肿瘤中被鉴定。KIF20A 已经在膀胱癌、乳腺癌、胆管细胞癌、食道癌、NSCLC、胰腺癌、前列腺癌、肾癌和 SCLC 中被鉴定。KNTC2 已经在膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管细胞癌、CML、结直肠癌、食道癌、NSCLC、淋巴瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、SCLC 和软组织肿瘤中被鉴定。TTK 已经在膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管细胞癌、CML、结直肠癌、食道癌、肝癌、NSCLC、淋巴瘤、骨肉瘤、前列腺癌、SCLC 和软组织肿瘤中被鉴定。URCL10 已经在膀胱癌、宫颈癌、胆管细胞癌、食道癌、胃癌、NSCLC、骨肉瘤、胰腺癌和 SCLC 中被鉴定。

发明概要

[0009] 本发明部分地基于可用于免疫治疗的靶标的发现。因为 TAA 往往不具有免疫原性,所以合适靶标的发现是极其重要的。如上文提到的,已经确认 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 UCL10 出在各种癌症中被上调。更具体地说,这些基因是用全基因组范围的 cDNA 微阵列进行基因表达谱分析而鉴定的。如上文讨论的,已显示 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 UCL10 的表达在从胰腺癌细胞到肾癌的各种肿瘤细胞中被特异上调。如表 1 中所示,CDH3 的表达在 34 例膀胱癌中的 26 例,19 例宫颈癌中的 17 例,所有的 19 例胆管细胞癌、34 例结直肠癌中的 30 例,21 例子宫内膜异位中的 20 例,20 例胃癌中的 13 例,8 例弥散型胃癌中的 7 例,37 例 NSCLC 中的 36 例,全部 16 例胰腺癌,全部 21 例软组织肿瘤和全部 10 例睾丸肿瘤中确实被提高。

[0010] 表 1 进一步证明:

[0011] EPA4 的表达在 34 例膀胱癌中的 14 例,14 例宫颈癌中的 8 例,25 例胆管细胞癌中的 10 例、15 例子宫内膜异位中的 5 例,8 例弥散型胃癌中的 5 例,全部 5 例卵巢癌,全部 14 例胰腺癌,51 例前列腺癌中的 20 例,和 23 例软组织肿瘤中的 14 例中确实被提高。

[0012] ECT2 的表达在 19 例膀胱癌中的 17 例,12 例乳腺癌中的 5 例,全部 14 例宫颈癌,全部 13 例胆管细胞癌,全部 5 例 CML,8 例结直肠癌中的 7 例,16 例食道癌中的 12 例,16 例 NSCLC 中的 6 例,10 例淋巴瘤中的 8 例,1 例胰腺癌中的 1 例,13 例前列腺癌中的 10 例,6 例肾癌中的 3 例,和 13 例 SCLC 癌肿的 12 例中确实被提高。

[0013] HIG2 的表达在 20 例肾癌中的 19 例,和 9 例软组织肿瘤中的 7 例中确实被提高。

[0014] INHBB 的表达在 21 例胆管细胞癌中的 10 例,全部 12 例食道癌,13 例 NSCLC 中的 10 例,24 例肾癌中的 22 例,14 例 SCLC 癌症中的 8 例,和 49 例软组织肿瘤中的 45 例中确实被提高。

[0015] KIF20A 的表达在全部 31 例膀胱癌,61 例乳腺癌中的 38 例,11 例胆管细胞癌中的 10 例,19 例食道癌中的 7 例,22 例 NSCLC 中的 21 例,全部 6 例卵巢癌,36 例前列腺癌中的 17 例,11 例肾癌中的 6 例,和全部 15 例 SCLC 中确实被提高。

[0016] KNTC2 的表达在 32 例膀胱癌中的 30 例,56 例乳腺癌中的 47 例,全部 10 例宫颈癌,22 例胆管细胞癌中的 16 例,37 例 CML 中的 17 例,10 例结直肠癌中的 3 例,46 例食道癌中

的 11 例, 19 例 NSCLC 中的 15 例, 8 例淋巴瘤中的 7 例, 24 例骨肉瘤中的 20 例, 5 例卵巢癌中的 3 例, 全部 2 例胰腺癌, 37 例前列腺癌中的 15 例, 19 例肾癌中的 14 例, 全部 15 例 SCLC, 和 59 例软组织肿瘤中的 40 例中确实被提高。

[0017] TTK 的表达在全部 27 例膀胱癌, 30 例乳腺癌中的 25 例, 16 例宫颈癌中的 15 例, 全部 10 例胆管细胞癌, 7 例 CML 中的 5 例, 10 例结直肠癌中的 6 例, 44 例食道癌中的 24 例, 15 例肝癌中的 8 例, 全部 12 例 NSCLC, 全部 6 例淋巴瘤, 16 例骨肉瘤中的 13 例, 17 例前列腺癌中的 12 例, 全部 15 例 SCLC, 和 33 例软组织肿瘤中的 16 例中确实被提高。

[0018] URLC10 的表达在全部 29 例膀胱癌, 16 例宫颈癌中的 15 例, 全部 7 例胆管细胞癌, 19 例食道癌中的 7 例, 全部 3 例胃癌, 27 例 NSCLC 中的 24 例, 19 例骨肉瘤中的 15 例, 5 例胰腺癌中的 4 例, 43 例软组织肿瘤中的 33 例中确实被提高。

[0019] 本发明至少部分地基于这些基因 (CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 URLC10) 的基因产物的特异表位肽的鉴定, 其具有诱导特异针对相应分子的细胞毒 T 淋巴细胞 (CTL) 的能力。如下文中将详细介绍的, 用衍生自 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 或 URLC10 的、可结合 HLA-A*2402 或 HLA-A*0201 的候选肽刺激健康供体的外周血单个核细胞 (PBMC)。然后建立具有特异针对用每种候选肽冲击 (pulse) 的 HLA-A24 或 HLA-A2 阳性靶细胞的细胞毒性的 CTL 克隆和 / 或细胞系。这些结果证明, 这些肽是 HLA-A24 或 HLA-A2 限制性表位肽, 能够诱导针对表达 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 或 URLC10 的细胞的强力而特异的免疫响应。

[0020] 因此, 本发明提供了用于治疗或预防与 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 或 URLC10 过表达相关的疾病, 例如癌症, 的方法。这些方法涉及向需要的受试者施用本发明 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 多肽的步骤。施用这些肽的结果可导致抗肿瘤免疫的诱导。因此, 本发明提供了用于在受试者体内诱导抗肿瘤免疫的方法, 这些方法涉及向受试者施用 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 多肽的步骤, 本发明还提供了用于治疗或预防与 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 过表达相关的疾病例如癌症的药物组合物, 该药物组合物包含 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 URLC10 多肽。这些癌症的实例包括, 但不限于, 膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管细胞癌、CML、结直肠癌、子宫内膜异位、食道癌、胃癌、弥散型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、SCLC、软组织肿瘤和睾丸肿瘤。

[0021] 本发明进一步提供了用于预防上述疾病的手术后复发的方法。

[0022] 关于上述具体的目标和目的, 本领域的技术人员可以理解, 本发明的一个或多个方面可以满足特定的目的, 而一个或多个其它的方面则可以满足某些其它的目的。各个目标可能不能全面等同地适用于本发明的每一个方面。因此, 对于本发明任一个方面而言, 本文中的目的可以分别地看待。

[0023] 结合附图和实施例阅读下面的详细说明书, 本发明的目的和特征将变得更加清晰明了。然而, 应当理解, 无论是本发明的前述概要还是下文的详细说明书都是优选的实施方案, 并不对本发明或者本发明的其它可选择实施方案构成限制。特别地, 尽管本文是参考大量的具体实施方案对本发明进行介绍, 但是应当意识到, 这些描述只是本发明的举例说明, 不应认为对本发明具有限制。在不背离如附加权利要求中描述的本发明的精神和范围的前

提下,本领域的技术人员可以进行各种修改和适用。类似地,根据上述概要和下文介绍的某些实施方案,本发明的其它目的、特征、利益和优势是容易想到的,对本领域的技术人员而言也是显而易见的。这些目的、特征、利益和优势在所附的实施例、数据、图表以及其合理的推论(无论是就其本身还是联系本文引用的参考文献)的基础上是容易想到的。

[0024] 附图简述

[0025] 通过联系附图的简要说明和本发明的详细介绍以及下面的优选实施方案,本发明的各个方面和应用对于技术人员而言将变得显而易见。

[0026] [图 1-1]

[0027] 图 1 描述了表位肽的筛选结果,其显示,CDH3-A24-10-332(SEQ ID NO:34)、CDH3-A24-10-470(SEQ ID NO:358)、CDH3-A24-9-513(SEQ ID NO:19)、CDH3-A24-9-406(SEQ ID NO:22)、CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO:30) 和 CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO:344) 显示出强的 IFN- γ 产生。"a" 是阴性肽的实例,其虽然可能具有与 HLA-A*2402 的结合活性,但没有检测出诱导 CTL 的能力。"b" 表现了 CDH3-A24-10-332(SEQ ID NO:34) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 CDH3-A24-10-332(SEQ ID NO:34) 展示了高效的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #4 建立的 CTL 系被证明具有特异针对用表位肽冲击过的靶细胞的响应。"c" 描述了 CDH3-A24-10-470(SEQ ID NO:358) 的 CTL 诱导能力。通过 IFN- γ ELISPOT 测定显示 CDH3-A24-10-470(SEQ ID NO:358) 与对照相比具有强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #4 建立的 CTL 系被证明具有特异针对经表位肽冲击的靶细胞的响应。"d" 描述了 CDH3-A24-9-513(SEQ ID NO:19) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 CDH3-A24-9-513(SEQ ID NO:19) 具有强的 IFN- γ 产生。左图画框的孔所示的 #6 孔证明了针对经表位肽冲击的靶细胞的特异性响应。而且,从中图画框的孔所示的阳性孔 #5 建立的 CTL 系显示了针对经表位肽冲击的靶细胞的特异性响应。"e" 描述了 CDH3-A24-9-406(SEQ ID NO:22) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 CDH3-A24-9-406(SEQ ID NO:22) 显示强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #2 建立的 CTL 系显示了针对经表位肽冲击的靶细胞的特异性响应。

[0028] [图 1-2]

[0029] 图 1 描述了表位肽的筛选结果,其显示,CDH3-A24-10-332(SEQ ID NO:34)、CDH3-A24-10-470(SEQ ID NO:358)、CDH3-A24-9-513(SEQ ID NO:19)、CDH3-A24-9-406(SEQ ID NO:22)、CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO:30) 和 CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO:344) 显示出强的 IFN- γ 产生。"f" 描述了 CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO:30) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定证明,与对照相比,CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO:30) 具有强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #5 建立了 CTL 系和克隆。用所述肽建立的 CTL 克隆显示了针对用全长 CDH3 基因和 HLA-A24 分子二者转染的 COS7 的特异性 CTL 活性(右下图)。另一方面,制备了用全长 CDH3 而没有用 HLA-A24 转染的 COS7 和用 HLA-A24 而没有用全长 CDH3 转染的 COS7 作为阴性对照。所述 CTL 克隆显示出针对用 CDH3 和 HLA-A24 二者转染的 COS7 的高特异性 CTL 活性。"g" 描述了 CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO:344) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO:344) 具有强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #1 建立了 CTL 系和克隆。针

对所述肽产生的建立的 CTL 克隆显示特异针对用全长 CDH3 基因和 HLA-A24 分子二者转染的 COS7 的 CTL 活性（右下图）。另一方面，制备了用全长 CDH3 而没有用 HLA-A24 转染的 COS7 和用 HLA-A24 而没有用全长 CDH3 转染的 COS7 作为阴性对照。所述 CTL 克隆显示出针对用 CDH3 和 HLA-A24 二者转染的 COS7 的高的特异性 CTL 活性。

[0030] [图 2]

[0031] 图 2 描述了表位肽的筛选结果，其显示，Epha4-A24-9-453 (SEQ ID NO :41)、Epha4-A24-9-5 (SEQ ID NO :44)、Epha4-A24-9-420 (SEQ ID NO :48)、Epha4-A24-9-869 (SEQ ID NO :46)、Epha4-A24-10-24 (SEQ ID NO :78) Epha4-A02-9-501 (SEQ ID NO :376) 和 Epha4-A02-9-165 (SEQ ID NO :379) 显示出强的 IFN-gamma 产生。" a " 描述了阴性肽的实例，其虽然可能具有与 HLA 的结合活性，但没有检测出 CTL 诱导能力。" b " 描述了 Epha4-A24-9-453 (SEQ ID NO :41) 的 CTL 诱导能力。IFN-gamma ELISPOT 测定显示与对照相比 Epha4-A24-9-453 (SEQ ID NO :41) 具有强的 IFN-gamma 产生，并且从画框的孔所示的阳性孔 #3 建立的 CTL 系显示特异针对经表位肽冲击的靶细胞的响应。" c " 描述了 Epha4-A24-9-5 (SEQ ID NO :44) 的 CTL 诱导能力。IFN-gamma ELISPOT 测定显示与对照相比 Epha4-A24-9-5 (SEQ ID NO :44) 显示强的 IFN-gamma 产生，并且从画框的孔所示的阳性孔 #2 建立的 CTL 系显示特异针对经该表位肽冲击的靶细胞的响应。" d " 描述了 Epha4-A24-9-420 (SEQ ID NO :48) 的 CTL 诱导能力。IFN-gamma ELISPOT 测定显示与对照相比 Epha4-A24-9-420 (SEQ ID NO :48) 显示强的 IFN-gamma 产生。上图画框的孔所示的 #6 孔证明了特异针对经该表位肽冲击的靶细胞的响应。而且，从中图画框的孔所示的阳性孔 #6 建立的 CTL 系证明了特异针对经表位肽冲击的靶细胞的响应。" e " 描述了 Epha4-A24-9-869 (SEQ ID NO :46) 的 CTL 诱导能力。IFN-gamma ELISPOT 测定显示与对照相比 Epha4-A24-9-869 (SEQ ID NO :46) 具有强的 IFN-gamma 产生，并且从画框的孔所示的阳性孔 #5 建立的 CTL 系证明了特异针对经表位肽冲击的靶细胞的响应。" f " 描述了 Epha4-A24-10-24 (SEQ ID NO :78) 的 CTL 诱导能力。IFN-gamma ELISPOT 测定显示与对照相比 Epha4-A24-10-24 (SEQ ID NO :78) 具有强的 IFN-gamma 产生，并且从画框的孔所示的阳性孔 #4 建立的 CTL 系证明了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。" g " 描述了 Epha4-A02-9-501 (SEQ ID NO :376) 的 CTL 诱导能力。IFN-gamma ELISPOT 测定显示与对照相比 Epha4-A02-9-501 (SEQ ID NO :376) 具有强的 IFN-gamma 产生，并且从画框的孔所示的阳性孔 #8 建立了 CTL 系和克隆。用 Cr 释放测定 (CRA) 测量了所建立的 CTL 系针对用肽冲击的靶细胞的细胞毒活性（下图），CTL 系具有非常强的特异针对用肽冲击的靶细胞的细胞毒活性。" h " 描述了 Epha4-A02-9-165 (SEQ ID NO :379) 的 CTL 诱导能力。IFN-gamma ELISPOT 测定显示与对照相比 Epha4-A02-9-165 (SEQ ID NO :379) 具有强的 IFN-gamma 产生，并且从画框的孔所示的阳性孔 #3 建立了 CTL 系和克隆。用 Cr 释放测定 (CRA) 测量了所建立的 CTL 系针对用肽冲击的靶细胞的细胞毒活性（右图），CTL 系具有非常强的特异针对用肽冲击的靶细胞的细胞毒活性。

[0032] [图 3]

[0033] 图 3 描述了表位肽的筛选结果，其进一步证明，ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO :80)，ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO :100) 和 ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO :101) 显示出强的 IFN-gamma 产生。" a " 描述了阴性肽的实例，其虽然可能具有与 HLA 的结合活性但没有

检测出具有 CTL- 诱导能力。" b" 描述了 ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO :80) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO :80) 显示强的 IFN- γ 产生。左图画框的孔所示的 #5 和 #7 孔显示了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。而且,从第二图中的画框的孔所示的阳性孔 #7 建立的 CTL 系显示了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。通过 Cr 释放测定 (CRA) 测量 CTL 系针对内源表达 ECT2 和 HLA-A24 的癌细胞系 TE6 的细胞毒活性,CTL 克隆具有非常强的针对 TE6 的细胞毒活性。另一方面,效应细胞没有显示 CTL 系针对癌细胞系的细胞毒活性,没有检测出仅表达 ECT2 的 TE5。" c" 描述了 ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO :100) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO :100) 具有强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #2 建立了 CTL 系和克隆。用所述肽产生并建立的 CTL 克隆显示了特异针对用全长 ECT2 基因和 HLA-A24 分子二者转染的 COS7 的 CTL 活性。另一方面,制备了用全长 ECT2 而没有用 HLA-A24 转染的 COS7,用 HLA-A24 和作为全长 ECT2 的替代物的 URLC10 基因转染的 COS7,和用 HLA-A24 转染并用 ECT2-10-101 冲击的 COS7,作为阴性对照。CTL 克隆显示出针对同时用 ECT2 和 HLA-A24 转染的 COS7 的高的特异 CTL 活性。" d" 描述了 ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO :101) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO :101) 具有强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #1 建立了 CTL 系。用所述肽产生并建立的 CTL 克隆显示了特异针对同时用全长 ECT2 基因和 HLA-A24 分子转染的 COS7 的 CTL 活性。制备了用全长 ECT2 而没有用 HLA-A24 转染的 COS7、用 HLA-A24 和作为全长 ECT2 的替代物的 URLC10 基因转染的 COS7、和用 HLA-A24 转染并用 ECT2-10-101 冲击的 COS7,作为阴性对照。CTL 克隆显示出针对同时用 ECT2 和 HLA-A24 转染的 COS7 的高特异 CTL 活性。

[0034] [图 4-1]

[0035] 图 4 描述了表位肽的筛选结果,其进一步证明, HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO :110), HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO :111), HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO :387), HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO :112), HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO :394), HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO :116), HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO :117) 和 HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO :121) 显示出强的 IFN- γ 产生。" a" 描述了阴性肽的实例,其虽然可能具有与 HLA 的结合活性但没有检测出具有 CTL- 诱导能力。" b" 描述了 HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO :110) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO :110) 具有强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #6 建立的 CTL 系显示了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。" c" 描述了 HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO :111) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO :111) 显示强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #7 建立的 CTL 系和克隆证明了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。" d" 描述了 HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO :387) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO :387) 具有强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #5 建立的 CTL 系和克隆证明了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。" e" 描述了 HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO :114) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO :114) 具有强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #10 建立了 CTL 系。用所述肽产生并建立的 CTL 系显示了特异针对同

时用全长 HIG2 基因和 HLA-A02 分子转染的 293T 的 CTL 活性。制备了用全长 HIG2 而没有用 HLA-A02 转染的 293T、用 HLA-A02 和作为全长 HIG2 的替代物的 FoxP3 基因转染的 293T、以及用 HLA-A02 转染并用 HIG2-9-15 冲击的 293T 作为阴性对照。CTL 系针对同时用 HIG2 和 HLA-A02 转染的 293T 显示了高的特异 CTL 活性。

[0036] [图 4-2]

[0037] 图 4 描述了表位肽的筛选结果,其进一步证明, HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO :110), HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO :111), HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO :387), HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO :112), HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO :394), HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO :116), HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO :117) 和 HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO :121) 显示出强的 IFN-gamma 产生。" f " 描述了 HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO :112) 的 CTL 诱导能力。IFN-gamma ELISPOT 测定显示与对照相比 HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO :112) 具有强的 IFN-gamma 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #1 和 #7 建立的 CTL 系或克隆显示了特异针对用该表位肽冲击的靶细胞的响应。" g " 描述了 HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO :394) 的 CTL 诱导能力。IFN-gamma ELISPOT 测定显示与对照相比 HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO :394) 具有强的 IFN-gamma 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #7 建立的 CTL 系和克隆显示了特异针对用该表位肽冲击的靶细胞的响应。" h " 描述了 HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO :116) 的 CTL 诱导能力。IFN-gamma ELISPOT 测定显示与对照相比 HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO :116) 具有强的 IFN-gamma 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #10 建立了 CTL 系。用所述肽产生并建立的 CTL 系显示了特异针对同时用全长 HIG2 基因和 HLA-A02 分子转染的 COS7 的 CTL 活性。制备了用全长 HIG2 而没有用 HLA-A02 转染的 COS7 和用 HLA-A02 转染并用 HIG2-9-8 肽冲击的 COS7,作为阴性对照。CTL 系显示出针对同时用 HIG2 和 HLA-A02 转染的 COS7 的高特异 CTL 活性。

[0038] [图 4-3]

[0039] 图 4 描述了表位肽的筛选结果,其进一步证明, HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO :110), HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO :111), HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO :387), HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO :112), HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO :394), HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO :116), HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO :117) 和 HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO :121) 显示出强的 IFN-gamma 产生。" i " 描述了 HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO :117) 的 CTL 诱导能力。IFN-gamma ELISPOT 测定显示与对照相比 HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO :117) 具有强的 IFN-gamma 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #10 建立了 CTL 系和克隆。用所述肽产生并建立的 CTL 系显示了特异针对同时用全长 HIG2 基因和 HLA-A02 分子转染的 COS7 的 CTL 活性 (中图)。另外,制备了用全长 HIG2 而没有用 HLA-A02 转染的 COS7,用 HLA-A02 和作为全长 HIG2 替代物的 TTK 基因转染的 COS7,和用 HLA-A02 转染并用 HIG2-9-8 冲击的 COS7,作为阴性对照。通过 Cr 释放测定 (CRA) 测量了 CTL 克隆针对同时用全长 HIG2 基因和 HLA-A02 分子转染的 293T 和针对内源表达 HIG2 和 HLA-A02 的癌细胞系 Caki-1 的细胞毒活性 (下图),CTL 克隆针对同时用 HIG2 基因和 HLA-A02 转染的转染子,以及针对 Caki-1 均具有极强的细胞毒活性。另一方面,效应细胞没有显示具有针对仅用 HIG2 或者仅用 HLA-A02 转染的 293T 以及针对仅表达 HIG2 的癌细胞系 A498 的 CTL 系的细胞毒活性。" j " 描述了 HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO :121) 的 CTL- 诱导能力。IFN-gamma ELISPOT 测定显示与对照相比 HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO :121) 具有强的 IFN-gamma 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #9 建立的 CTL 系证明了

特异针对用该表位肽冲击的靶细胞的响应。

[0040] [图 5-1]

[0041] 图 5 描述了表位肽的筛选结果,其进一步证明,INHBB-A24-9-180(SEQ ID NO:395),IBHBB-A24-10-180(SEQ ID NO:133),INHBB-A24-10-305(SEQ ID NO:135),INHBB-A24-10-7(SEQ ID NO:137)和 INHBB-A24-10-212(SEQ ID NO:426)显示出强的 IFN- γ 产生。"a"描述了阴性肽的实例,其虽然可能具有与 HLA 的结合活性但没有检测出具有 CTL 诱导能力。"b"描述了 INHBB-A24-9-180(SEQ ID NO:395)的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 INHBB-A24-9-180(SEQ ID NO:395)显示强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #7 建立了 CTL 系和克隆。通过 Cr 释放测定(CRA)测量所建立的 CTL 克隆针对同时表达 INHBB 和 HLA-A02 的肿瘤细胞 Miapaca2 的 CTL 活性(下图),效应细胞显示出针对 Miapaca2 的高的特异细胞毒活性。另一方面,它没有显示出针对表达 INHBB 而非 HLA-A02 的 Caki-1 的显著特异细胞毒活性。"c"描述了 INHBB-A24-10-180(SEQ ID NO:133)的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 INHBB-A24-10-180(SEQ ID NO:133)具有强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #3 建立了 CTL 系。用所述肽产生并建立的 CTL 系显示了针对同时用全长 INHBB 基因和 HLA-A24 分子转染的 293T 的高的特异 CTL 活性。另外,制备了用全长 INHBB 而没有用 HLA-A24 转染的 293T 和用 HLA-A24 转染并用 INHBB-10-305 肽冲击的 293T,作为阴性对照。

[0042] [图 5-2]

[0043] 图 5 描述了表位肽的筛选结果,其进一步证明,INHBB-A24-9-180(SEQ ID NO:395),INHBB-A24-10-180(SEQ ID NO:133),INHBB-A24-10-305(SEQ ID NO:135),INHBB-A24-10-7(SEQ ID NO:137)和 INHBB-A24-10-212(SEQ ID NO:426)显示出强的 IFN- γ 产生。"d"描述了 INHBB-A24-10-305(SEQ ID NO:135)的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 INHBB-A24-10-305(SEQ ID NO:135)具有强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #2 建立了 CTL 系和克隆。用所述肽产生并建立的 CTL 克隆显示了针对同时用全长 INHBB 基因和 HLA-A24 分子转染的 293T 的高特异 CTL 活性。另外,制备了用全长 INHBB 而没有用 HLA-A24 转染的 293T 和用 HLA-A24 转染并用 INHBB-10-180 肽冲击的 293T,作为阴性对照。"e"描述了 INHBB-A24-10-7(SEQ ID NO:137)的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 INHBB-A24-10-7(SEQ ID NO:137)显示了强的 IFN- γ 产生,并且从上图的画框的孔所示的阳性孔 #8 和下图的画框的孔所示的 #2 建立了 CTL 系。来自 #8 孔的 CTL 系针对同时用全长 INHBB 基因和 HLA-A24 分子转染的 293T 显示了高的特异 CTL 活性。另外,制备了用全长 INHBB 而没有用 HLA-A24 转染的 293T 和用 HLA-A24 转染并用 INHBB-10-40 肽冲击的 293T,作为阴性对照。"f"描述了 INHBB-A24-10-212(SEQ ID NO:426)的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 INHBB-A24-10-212(SEQ ID NO:426)具有强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #1 建立的 CTL 系显示了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。

[0044] [图 6-1]

[0045] 图 6 描述了表位肽的筛选结果,其进一步证明,KIF20A-A24-10-304(SEQ ID NO:186),KIF20A-A24-9-383(SEQ ID NO:178),KIF20A-A24-10-66(SEQ ID NO:194)和

KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO:174) 显示出强的 IFN- γ 产生。" a " 描述了阴性肽的实例,其虽然可能具有与 HLA 的结合活性但没有检测出具有 CTL- 诱导能力。。" b " 描述了 KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO:186) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO:186) 显示强的 IFN- γ 产生。右下图画框的孔所示的 #5 孔证明了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。而且,从左上图中画框的孔所示的阳性孔 #5 建立的 CTL 系和克隆也证明了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。用所述肽产生并建立的 CTL 克隆显示了特异针对用全长 KIF20A 基因转染的 24-LCL 的 CTL 活性。另外,制备了用模拟 (mock) 载体转染的 24-LCL,作为阴性对照。通过 Cr 释放测定 (CRA) 测量了 CTL 克隆针对同时表达 KIF20A 和 HLA-A24 的肿瘤细胞 Miapaca2 的细胞毒活性,CTL 克隆具有非常强的特异针对 Miapaca2 的细胞毒活性 (右下图)。另一方面,没有显示出特异针对表达 KIF20A 而非 HLA-A24 的 PK59 的细胞毒活性。" c " 描述了 KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO:178) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO:178) 显示强的 IFN- γ 产生。右图中画框的孔所示的 #3 和 4 孔证明了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。而且,从左图中画框的孔所示的阳性孔 #3 建立的 CTL 系也证明了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。所建立的 CTL 系证明了针对同时用全长 KIF20A 基因和 HLA-A24 分子转染的 COS7 的高特异 CTL 活性。另外,制备了用全长 KIF20A 而没有用 HLA-A24 转染的 COS7 和用 HLA-A24 转染并用 KIF20A-9-621 肽冲击的 COS7,作为阴性对照。

[0046] [图 6-2]

[0047] 图 6 描述了表位肽的筛选结果,其进一步证明, KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO:186), KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO:178), KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO:194) 和 KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO:174) 显示出强的 IFN- γ 产生。" d " 描述了 KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO:194) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO:194) 具有强的 IFN- γ 产生,并且从左上图中画框的孔所示的阳性孔 #6 和中下图中画框的孔所示的 #3 建立的 CTL 系证明了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。而且,通过有限稀释从来自 #6 孔的 CTL 系选出的 CTL 克隆显示了特异针对靶细胞的 CTL 活性。所建立的 CTL 克隆显示出特异针对同时用全长 KIF20A 基因和 HLA-A24 分子转染的 COS7 的 CTL 活性。另外,制备了用全长 KIF20A 而没有用 HLA-A24 转染的 COS7,用 HLA-A24 和作为全长 KIF20A 的替代物的 URLC10 基因转染的 COS7,以及用 HLA-A24 转染并用 KIF20A-10-308 肽冲击的 COS7,作为阴性对照。" e " 描述了 KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO:174) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO:174) 具有强的 IFN- γ 产生,并且从左上图中画框的孔所示的阳性孔 #2 和中下图中画框的孔所示的 #6 建立的 CTL 系证明了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。而且,通过有限稀释从来自 #2 孔的 CTL 系选出的 CTL 克隆证明了特异针对靶细胞的 CTL 活性。通过 Cr 释放测定 (CRA) 测量了 CTL 克隆针对同时表达 KIF20A 和 HLA-A24 的肿瘤细胞 Miapaca2 的细胞毒活性,CTL 克隆具有非常强的针对 Miapaca2 的细胞毒活性。另一方面,针对表达 KIF20A 而不表达 HLA-A24 的 PK59 没有显示出显著的特异细胞毒活性。

[0048] [图 7-1]

[0049] 图 7 描述了表位肽的筛选结果,其进一步证明,KNTC2-A24-9-309(SEQID NO:196),KNTC2-A24-9-124(SEQ ID NO:202),KNTC2-A24-9-154(SEQID NO:210)KNTC2-A24-9-150(SEQ ID NO:213),KNTC2-A24-10-452(SEQID NO:214),KNTC2-A24-10-227(SEQ ID NO:217)和KNTC2-A24-10-273(SEQ ID NO:223)显示出强的IFN-gamma产生。"a"描述了阴性肽的实例,其虽然可能具有与HLA的结合活性但没有检测出具有CTL-诱导能力。。"b"描述了KNTC2-A24-9-309(SEQ ID NO:196)的CTL诱导能力。IFN-gammaELISPOT测定显示与对照相比KNTC2-A24-9-309(SEQ ID NO:196)具有强的IFN-gamma产生,并且从画框的孔所示的阳性孔#8建立的CTL系证明了特异针对用该表位肽冲击的靶细胞的响应。"c"描述了KNTC2-A24-9-124(SEQ ID NO:202)的CTL诱导能力。IFN-gamma ELISPOT测定显示与对照相比KNTC2-A24-9-124(SEQ ID NO:202)具有强的IFN-gamma产生,并且从画框的孔所示的阳性孔#5建立的CTL系证明了特异针对用该表位肽冲击的靶细胞的响应。"d"描述了KNTC2-A24-9-154(SEQ ID NO:210)的CTL诱导能力。IFN-gamma ELISPOT测定显示与对照相比KIF20A-A24-9-154(SEQID NO:210)具有强的IFN-gamma产生,并且从画框的孔所示的阳性孔#5建立的CTL系和克隆证明了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。"e"描述了KNTC2-A24-9-150(SEQ ID NO:213)的CTL诱导能力。IFN-gammaELISPOT测定显示与对照相比KNTC2-A24-9-150(SEQ ID NO:213)具有强的IFN-gamma产生,并且从画框的孔所示的阳性孔#7建立的CTL系证明了特异针对用该表位肽冲击的靶细胞的响应。

[0050] [图 7-2]

[0051] 图 7 描述了表位肽的筛选结果,其进一步证明,KNTC2-A24-9-309(SEQID NO:196),KNTC2-A24-9-124(SEQ ID NO:202),KNTC2-A24-9-154(SEQID NO:210)KNTC2-A24-9-150(SEQ ID NO:213),KNTC2-A24-10-452(SEQID NO:214),KNTC2-A24-10-227(SEQ ID NO:217)和KNTC2-A24-10-273(SEQ ID NO:223)显示出强的IFN-gamma产生。"f"描述了KNTC2-A24-10-452(SEQ ID NO:214)的CTL诱导能力。IFN-gammaELISPOT测定显示与对照相比KNTC2-A24-10-452(SEQ ID NO:214)具有强的IFN-gamma产生,并且从左上图中画框的孔所示的阳性孔#4和中图中画框孔#5建立的CTL系和克隆显示了特异针对用该表位肽冲击的靶细胞的响应。而且,通过有限稀释来自#5孔的CTL系选出的CTL克隆证明了特异针对靶细胞的CTL活性。从#4孔建立的CTL系显示出特异针对同时用全长KNTC2基因和HLA-A24分子转染的HEK293的CTL活性。另外,制备了用全长KNTC2而没有用HLA-A24转染的HEK293,用HLA-A24而没有用全长KNTC2转染的HEK293,和用HLA-A24转染并用KNTC-9-309肽冲击的HEK293,作为阴性对照。"g"描述了KNTC2-A24-10-227(SEQ IDNO:217)的CTL诱导能力。IFN-gamma ELISPOT测定显示与对照相比KNTC2-A24-10-227(SEQ ID NO:217)具有强的IFN-gamma产生,并且从画框的孔所示的阳性孔#1建立的CTL系证明了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。"h"描述了KNTC2-A24-10-273(SEQ ID NO:223)的CTL诱导能力。IFN-gamma ELISPOT测定显示与对照相比KNTC2-A24-10-273(SEQ IDNO:223)具有强的IFN-gamma产生,并且从画框的孔所示的阳性孔#8建立的CTL系证明了特异针对用该表位肽冲击的靶细胞的响应。

[0052] [图 8-1]

[0053] 图 8 描述了表位肽的筛选结果,其进一步证明,TTK-A02-9-462(SEQ IDNO:227),

TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO :233), TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO :228) 和 TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO :254) 显示出强的 IFN- γ 产生。" a" 描述了阴性肽的实例,其虽然可能具有与 HLA 的结合活性但没有检测出具有 CTL- 诱导能力。" b" 描述了 TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO :227) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO :227) 具有强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #4 建立的 CTL 系和两个克隆证明了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。所建立的 CTL 克隆显示出针对同时用 TTK 基因和 HLA-A02 分子转染的 COS7 的高特异 CTL 活性。另外,制备了用全长 TTK 而没有用 HLA-A02 转染的 COS7,用 HLA-A02 而没有用全长 TTK 转染的 COS7,和用 HLA-A02 转染并用 TTK-9-547 肽冲击的 TTK,作为阴性对照。" c" 描述了 TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO :233) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO :233) 具有强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #1 建立了 CTL 系和克隆。所建立的 CTL 系针对同时用全长 TTK 基因和 HLA-A02 分子转染的 COS7 显示出高的特异 CTL 活性。另外,制备了用全长 TTK 而没有用 HLA-A02 转染的 COS7 以及用 HLA-A02 和作为全长 TTK 的替代物的 HIG2 基因转染的 COS7,作为阴性对照。

[0054] [图 8-2]

[0055] 图 8 描述了表位肽的筛选结果,其进一步证明,TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO :227), TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO :233), TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO :228) 和 TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO :254) 显示出强的 IFN- γ 产生。" d" 描述了 TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO :228) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO :228) 具有强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #2 建立了 CTL 系和克隆。所建立的 CTL 系显示出针对同时用全长 TTK 基因和 HLA-A02 分子转染的 COS7 的高特异 CTL 活性。另外,制备了用全长 TTK 而没有用 HLA-A02 转染的 COS7,用 HLA-A02 而没有用全长 TTK 转染的 COS7,和用 HLA-A02 转染并用 TTK-10-462 冲击的 COS7,作为阴性对照。

[0056] [图 8-3]

[0057] 图 8 描述了表位肽的筛选结果,其进一步证明,TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO :227)、TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO :233)、TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO :228) 和 TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO :254) 显示出强的 IFN- γ 产生。" e" 描述了 TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO :254) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO :254) 具有强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #8 建立了 CTL 系和 3 个克隆。所建立的 CTL 克隆显示出针对同时用全长 TTK 基因和 HLA-A02 分子转染的 COS7 的高特异 CTL 活性。另外,制备了用全长 TTK 而没有用 HLA-A02 转染的 COS7,用 HLA-A02 而没有用全长 TTK 转染的 COS7,和用 HLA-A02 转染并用 TTK-9-547 肽冲击的 COS7,作为阴性对照。

[0058] [图 9-1]

[0059] 图 9 描述了表位肽的筛选结果,其进一步证明,URLC10-A02-9-206 (SEQ ID NO :271), URLC10-A02-9-212 (SEQ ID NO :272) 和 URLC10-A02-10-211 (SEQ ID NO :288) 显示出强的 IFN- γ 产生。" a" 描述了阴性肽的实例,其虽然可能具有与 HLA 的结合活性但没有检测出具有 CTL- 诱导能力。" b" 描述了 URLC10-A02-9-206 (SEQ ID NO :271) 的 CTL 诱导能力。IFN- γ ELISPOT 测定显示与对照相比 URLC10-A02-9-206 (SEQ ID NO :271) 具有强的 IFN- γ 产生,并且从画框的孔所示的阳性孔 #7 建立的 CTL 系显示了特异针对

用表位肽冲击的靶细胞的响应。" c" 描述了 URLC10-A02-9-212 (SEQ ID NO:272) 的 CTL 诱导能力。IFN-gamma ELISPOT 测定显示与对照相比 URLC10-A02-9-212 (SEQ ID NO:272) 具有强的 IFN-gamma 产生, 并且从画框的孔所示的阳性孔 #3 建立的 CTL 系证明了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。" d" 描述了 URLC10-A02-10-211 (SEQ ID NO:288) 的 CTL 诱导能力。IFN-gamma ELISPOT 测定显示与对照相比 URLC10-A02-10-211 (SEQ ID NO:288) 具有强的 IFN-gamma 产生, 并且从画框的孔所示的阳性孔 #5 建立的 CTL 系证明了特异针对用表位肽冲击的靶细胞的响应。

[0060] [图 9-2]

[0061] 图 9 描述了表位肽的筛选结果, 其进一步证明, URLC10-A02-9-206 (SEQ ID NO:271), URLC10-A02-9-212 (SEQ ID NO:272) 和 URLC10-A02-10-211 (SEQ ID NO:288) 显示出强的 IFN-gamma 产生。" 续 d", 所建立的 CTL 克隆显示出针对同时用全长 URLC10 基因和 HLA-A02 分子转染的 COS7、HEK293 和 293T 的高特异 CTL 活性。另外, 制备了用全长 URLC10 而没有用 HLA-A02 转染的 HEK293 或 293T, 和用 HLA-A02 转染并用 URLC10-10-64 冲击的 COS7、HEK293 或 293T, 作为阴性对照。在本附图中, " + " 表示经肽冲击的靶物, " - " 表示无肽冲击的靶物, " R " 表示响应物 (Responder), " S " 表示刺激物 (Stimulator), " E " 表示效应物 (Effector), " T " 表示靶物 (Target)。

[0062] 发明详细说明

[0063] 除非特别指出, 否则本文使用的词语 " 一 "、" 一个 " 和 " 该 " 的意思是指 " 至少一个 "。

[0064] 除非特别定义, 否则本文使用的全部科技术语具有与本发明所述领域普通技术人员所共同理解的相同的意思。

[0065] 本发明部分地基于可用于免疫治疗的靶标的发现。新 TAA 特别是可诱导强力而特异的抗肿瘤免疫响应的 TAA 的鉴定, 为进一步开发肽疫苗策略在各种类型癌症中的临床应用提供了依据 (Boon T et al., (1996) J Exp Med 183:725-9.; van der Bruggen P et al., (1991) Science 254:1643-7.; Brichard V et al., (1993) J Exp Med 178:489-95.; Kawakami Y et al., (1994) J Exp Med 180:347-52.; Shichijo S et al., (1998) J Exp Med 187:277-88.; Chen YT et al., (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:1914-8.; Harris CC, (1996) J Natl Cancer Inst 88:1442-55.; Butterfield LH et al., (1999) Cancer Res 59:3134-42.; Vissers JL et al., (1999) Cancer Res 59:5554-9.; van der Burg SH et al., (1996) J. Immunol 156:3308-14.; Tanaka F et al., (1997) Cancer Res 57:4465-8.; Fujie T et al., (1999) Int J Cancer 80:169-72.; Kikuchi M et al., (1999) Int J Cancer 81:459-66.; Oiso M et al., (1999) Int J Cancer 81:387-94.)。由于 TAA 往往没有免疫原性, 所以发现合适的靶标是极其重要的课题。

[0066] 如上文指出的,

[0067] CDH3 (GenBank 登录号 NM_001793; SEQ ID Nos. 1, 2),

[0068] EPHA4 (GenBank 登录号 L36645; SEQ ID Nos. 3, 4),

[0069] ECT2 (GenBank 登录号 AY376439; SEQ ID Nos. 5, 6),

[0070] HIG2 (GenBank 登录号 NM_013332; SEQ ID Nos. 7, 8)

[0071] INHBB (GenBank 登录号 NM_002193; SEQ ID Nos. 9, 10),

[0072] KIF20A (GenBank 登录号 NM_005733 ;SEQ ID Nos. 11,12),

[0073] KNTC2 (GenBank 登录号 AF017790 ;SEQ ID Nos. 13,14), TTK (GenBank 登录号 NM_003318 ;SEQ ID Nos. 15,16) 和

[0074] URLC10 (GenBank 登录号 NM_017527 ;SEQ ID Nos. 17,18) 在先前已经通过 cDNA 微阵列技术被鉴定为在各种癌症中过表达。

[0075] 在本发明中,衍生自 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 或 URLC10 的肽被证明是 HLA-A24 和 HLA-A2 限制性的 TAA 表位,其中 HLA-A24 和 HLA-A2 是在日本人和白种人群中普遍发现的 HLA 等位基因。具体地,利用它们对 HLA-A24 或 HLA-A2 的结合亲和性,鉴定出了衍生自 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 或 URLC10 的、可结合 HLA-A24 或 HLA-A2 的肽候选物。通过在体外用负载有这些肽的树突细胞 (DC) 对 T 细胞进行刺激之后,使用如下的肽成功地建立了 CTL。

[0076] CDH3-A24-9-513 (SEQ ID NO :19),

[0077] CDH3-A24-9-406 (SEQ ID NO :22),

[0078] CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO :30),

[0079] CDH3-A24-10-332 (SEQ ID NO :34),

[0080] CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO :344),

[0081] CDH3-A24-10-470 (SEQ ID NO :358),

[0082] EphA4-A24-9-453 (SEQ ID NO :41),

[0083] EphA4-A24-9-5 (SEQ ID NO :44),

[0084] EphA4-A24-9-869 (SEQ ID NO :46),

[0085] EphA4-A24-9-420 (SEQ ID NO :48),

[0086] EphA4-A24-10-24 (SEQ ID NO :78),

[0087] EphA4-A02-9-501 (SEQ ID NO :376),

[0088] EphA4-A02-9-165 (SEQ ID NO :379),

[0089] ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO :80),

[0090] ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO :100),

[0091] ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO :101),

[0092] HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO :110),

[0093] HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO :111),

[0094] HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO :387),

[0095] HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO :112),

[0096] HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO :394),

[0097] HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO :114),

[0098] HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO :116),

[0099] HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO :117),

[0100] HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO :121),

[0101] INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO :395),

[0102] INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO :133),

[0103] INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO :135),

- [0104] INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO :137),
[0105] INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO :426),
[0106] KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO :174),
[0107] KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO :178),
[0108] KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO :186),
[0109] KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO :194),
[0110] KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO :196),
[0111] KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO :202),
[0112] KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO :210),
[0113] KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO :213),
[0114] KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO :214),
[0115] KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO :217),
[0116] KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO :223),
[0117] TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO :227),
[0118] TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO :228),
[0119] TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO :233),
[0120] TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO :254),
[0121] URLC-A02-9-206 (SEQ ID NO :271),
[0122] URLC-A02-9-212 (SEQ ID NO :272) 和
[0123] URLC-A02-10-211 (SEQ ID NO :288)

[0124] 这些肽是每种 HLA-A24 或 HLA-A2 限制性 TTA 的表位肽。因为这些抗原在大多数癌症中过表达并且与肿瘤细胞增殖相关,因此它们可以用作针对癌症的免疫治疗靶标。癌症实例包括,但不限于,膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管细胞癌、CML、结直肠癌、子宫内膜异位、食道癌、胃癌、弥散型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、SCLC、软组织肿瘤和睾丸肿瘤。

[0125] 因此,本发明进一步提供了治疗或预防受试者体内与 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 过表达相关的疾病例如癌症的方法,这些方法包括向受试者施用小于大约 40 个氨基酸的免疫原性肽的步骤,其经常小于大约 20 个氨基酸,通常小于大约 15 个氨基酸,并且具有如下的氨基酸序列:SEQ ID NO :19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288。

[0126] 或者,免疫原性肽可以具有如下提出的氨基酸序列,SEQ ID NO :19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288,且其中有 1 个、2 个或数个(例如最多 5 个)氨基酸被替换、删除或添加,只要所得的变体肽保留免疫原活性即可(也就是可诱导特异针对表达 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 的细胞例如癌细胞的 CTL 的能力)。

[0127] 被替换、删除或添加的残基的数目一般为 5 个氨基酸或者更少,优选地 4 个氨基酸

或更少,更优选地 3 个氨基酸或者更少,再更加优选地 1 个或 2 个氨基酸。预期的癌症包括,但不限于,膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管细胞癌、CML、结直肠癌、子宫内膜异位、食道癌、胃癌、弥散型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、SCLC、软组织肿瘤和睾丸肿瘤。而且,本发明提供了用于防止上述这些疾病的手术后复发的方法。

[0128] 已知变体肽(即通过向原始氨基酸序列替换、删除或添加 1 个、2 个或多个氨基酸残基修饰使氨基酸序列而得的肽)可以保持原来的生物活性(Mark DF et al., (1984) Proc Natl Acad Sci USA 81:5662-6.; Zoller MJ and Smith M, (1982) Nucleic Acids Res 10:6487-500.; Dalbadie-McFarland G et al., (1982) Proc Natl Acad Sci USA 79:6409-13.)。在本发明的语境中,优选地,氨基酸修饰的结果是保留原始氨基酸侧链的性质(该过程被称作保守氨基酸替换)。氨基酸侧链性质的实例包括疏水氨基酸(A、I、L、M、F、P、W、Y、V),亲水氨基酸(R、D、N、C、E、Q、G、H、K、S、T),和具有如下共有功能基团或特征的侧链:脂肪族侧链(G、A、V、L、I、P);含有羟基的侧链(S、T、Y);含有硫原子的侧链(C、M);含有羧酸和氨基的侧链(D、N、E、Q);含有碱基的侧链(R、K、H);和含有芳香基的侧链(H、F、Y、W)。注意,插入字母表示的是氨基酸的单字母编码。

[0129] 在优选实施方案中,免疫原性肽是九肽(9 聚体)或十肽(10 聚体)。

[0130] 本发明进一步提供在受试者体内诱导针对与 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 的过表达相关的疾病(例如癌症)的抗肿瘤免疫的方法,这样的方法包括向需要的受试者施用本发明免疫原性肽,即具有 SEQ ID NO:19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288 的氨基酸序列的肽或其变体(即包含 1 个、2 个或数个(例如最多 5 个)氨基酸的替换、删除或添加)的步骤。预期的癌症包括,但不限于,膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管细胞癌、CML、结直肠癌、子宫内膜异位、食道癌、胃癌、弥散型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、SCLC、软组织肿瘤和睾丸肿瘤。

[0131] 在本发明的语境中,受试者优选是哺乳动物。哺乳动物的实例包括,但不限于,例如人、非人灵长动物、小鼠、大鼠、狗、猫、马或牛。

[0132] 在本发明中,肽可以通过体内或离体(ex vivo)程序施用给受试者。而且,本发明还提供了九肽或十肽用于制造用于治疗或预防与 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 的过表达相关的疾病(例如癌症)的免疫原性组合物的应用,所述九肽或十肽从具有如下氨基酸序列的肽中选出:SEQ ID NO:19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288(以及其变体)。预期的癌症包括,但不限于,膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管细胞癌、CML、结直肠癌、子宫内膜异位、食道癌、胃癌、弥散型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、SCLC、软组织肿瘤和睾丸肿瘤。

[0133] 下列肽的同源性分析证明,它们与来源于任何已知人类基因产物的肽均没有显著的同源性。

[0134] CDH3-A24-9-513(SEQ ID NO:19),

[0135] CDH3-A24-9-406(SEQ ID NO:22),

- [0136] CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO :30),
- [0137] CDH3-A24-10-332 (SEQ ID NO :34),
- [0138] CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO :344),
- [0139] CDH3-A24-10-470 (SEQ ID NO :358),
- [0140] EphA4-A24-9-453 (SEQ ID NO :41),
- [0141] EphA4-A24-9-5 (SEQ ID NO :44),
- [0142] EphA4-A24-9-869 (SEQ ID NO :46),
- [0143] EphA4-A24-9-420 (SEQ ID NO :48),
- [0144] EphA4-A24-10-24 (SEQ ID NO :78),
- [0145] EphA4-A02-9-501 (SEQ ID NO :376),
- [0146] EphA4-A02-9-165 (SEQ ID NO :379),
- [0147] ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO :80),
- [0148] ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO :100),
- [0149] ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO :101),
- [0150] HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO :110),
- [0151] HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO :111),
- [0152] HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO :387),
- [0153] HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO :112),
- [0154] HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO :394),
- [0155] HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO :114),
- [0156] HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO :116),
- [0157] HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO :117),
- [0158] HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO :121),
- [0159] INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO :395),
- [0160] INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO :133),
- [0161] INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO :135),
- [0162] INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO :137),
- [0163] INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO :426),
- [0164] KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO :174),
- [0165] KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO :178),
- [0166] KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO :186),
- [0167] KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO :194),
- [0168] KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO :196),
- [0169] KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO :202),
- [0170] KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO :210),
- [0171] KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO :213),
- [0172] KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO :214),
- [0173] KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO :217),
- [0174] KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO :223),

[0175] TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO :227),
[0176] TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO :228),
[0177] TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO :233),
[0178] TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO :254),
[0179] URLC-A02-9-206 (SEQ ID NO :271),
[0180] URLC-A02-9-212 (SEQ ID NO :272) 和
[0181] URLC-A02-10-211 (SEQ ID NO :288)

[0182] 因此,针对这些分子的免疫治疗导致未知或不良免疫响应的可能性显著降低。

[0183] 关于 HLA 抗原,这里提供的数据显示,A-24 型或 A-2 型抗原(它们据称在日本人中高表达)有利于获得有效的结果。更加优选使用 A-2402 和 A-0201 等亚型。典型地,在临床上,预先对需要治疗的患者的 HLA 抗原类型进行检查,这样就有可能选择具有针对患者抗原的高水平的结合亲和性,或者具有通过抗原呈递诱导细胞毒 T 细胞 (CTL) 的能力的合适的肽。而且,为了获得具有高的结合亲和性和 CTL 诱导能力的肽,可以在天然存在的 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 URLC10 的部分肽的氨基酸序列的基础上进行 1 个、2 个或数个(例如最多 5 个)氨基酸的替换、删除或添加。这里,术语“数个”是指 5 个或者更少,更优选地 3 个或者更少。而且,除了自然被展示的肽之外,由于通过与 HLA 抗原结合而展示的肽的序列的规则性已经知晓 (Kubo RT,et al.,(1994)J. Immunol.,152,3913-24.;Rammensee HG,et al.,(1995)Immunogenetics.41:178-228.;Kondo A,et al.,(1995)J. Immunol. 155 :4307-12.),所以可以根据这些规则性对本发明的免疫原性肽进行修饰。例如,可以优选地使用 N 端第二个氨基酸被苯丙氨酸、酪氨酸、甲硫氨酸或色氨酸替换的、具有高 HLA-24 结合亲和性的肽。类似地,也可以有利地使用 C 端氨基酸被苯丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、色氨酸或甲硫氨酸替换的肽。另一方面,可以有利地使用 N 端第二个氨基酸被亮氨酸或甲硫氨酸替换,或者 C 端氨基酸被缬氨酸或亮氨酸替换的、具有高 HLA-A2 结合亲和性的肽。替换不仅可以在末端氨基酸上进行,也可以在肽的潜在 TCR 识别位点处进行。许多研究已经证明,肽 内氨基酸替换可以等同于或者优于原来的肽,例如 CAP1, p53₍₂₆₄₋₂₇₂₎, Her-2/neu₍₃₆₉₋₃₇₇₎ or gp 100₍₂₀₉₋₂₁₇₎ (Zaremba et al.Cancer Res. 57,4570-4577, 1997, T.K.Hoffmann et al.J Immunol. (2002)Feb 1;168(3):1338-47., S.O.Dionne et al.Cancer Immunol immunother. (2003)52:199-206 和 S.O.Dionne et al.Cancer Immunology, Immunotherapy (2004)53,307-314)。而且,可以向肽的 N 端和 / 或 C 端添加 1 到 2 个氨基酸。

[0184] 然而,当肽序列与具有不同功能的内源或外源蛋白质的氨基酸序列的一部分相同时,可能会诱发副作用,例如自身免疫紊乱或者针对特定物质的过敏综合症。因此,优选地要避免免疫原序列与已知蛋白的氨基酸序列匹配的情况。这种情况可以通过用可获得的数据库进行同源性检索加以避免。如果同源性检索确认,其中有 1 个、2 个或数个不同氨基酸被替换的肽在自然界不存在,那么为了例如增加与 HLA 抗原的结合亲和性和 / 或增加 CTL 诱导性进行的上述氨基酸序列的修饰的危险就能够避免。

[0185] 尽管与上述 HLA 抗原具有高结合亲和性的肽被预期可高度有效地作为癌症疫苗,但是必须对根据以高结合亲和性的存在为指标选出的候选肽进行检验,考察其 CTL 诱导能力的实际存在。CTL 诱导能力可以通过下述方式常规地加以确认:诱导携带有人 MHC 抗原的

抗原呈递细胞（例如B淋巴细胞、巨噬细胞和树突细胞），或者更具体地，衍生自人外周血单核白细胞的树突细胞，在用目标肽刺激之后，与 CD8 阳性细胞进行混合，并测量针对靶细胞的细胞毒活性。作为反应系统，可以使用可表达人 HLA 抗原的转基因动物（例如在下列文献中介绍的，BenMohamed L, et al., (2000) Hum. Immunol. ;61(8) :764-79 相关文献、书籍、链接）。例如，可以用 ^{51}Cr 等放射性同位素标记靶细胞，并且可以根据靶细胞释放的放射性计算细胞毒活性。或者，可以通过测量在携带有固定化肽的抗原呈递细胞的存在下由 CTL 产生并释放的 IFN- γ ，并用抗 -IFN- γ 单克隆抗体使培养基上的抑制区可视化来加以检验。

[0186] 作为检查上述肽 CTL 诱导能力的结果，发现与 HLA 抗原具有高结合亲和性的肽不一定具有高诱导能力。然而，从具有由下列肽表示的氨基酸序列的肽构成的群组中选择的九肽或十肽则显示出特别高的 CTL 诱导能力。

- [0187] CDH3-A24-9-513 (SEQ ID NO :19),
- [0188] CDH3-A24-9-406 (SEQ ID NO :22),
- [0189] CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO :30),
- [0190] CDH3-A24-10-332 (SEQ ID NO :34),
- [0191] CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO :344),
- [0192] CDH3-A24-10-470 (SEQ ID NO :358),
- [0193] EphA4-A24-9-453 (SEQ ID NO :41),
- [0194] EphA4-A24-9-5 (SEQ ID NO :44),
- [0195] EphA4-A24-9-869 (SEQ ID NO :46),
- [0196] EphA4-A24-9-420 (SEQ ID NO :48),
- [0197] EphA4-A24-10-24 (SEQ ID NO :78),
- [0198] EphA4-A02-9-501 (SEQ ID NO :376),
- [0199] EphA4-A02-9-165 (SEQ ID NO :379),
- [0200] ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO :80),
- [0201] ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO :100),
- [0202] ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO :101),
- [0203] HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO :110),
- [0204] HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO :111),
- [0205] HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO :387),
- [0206] HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO :112),
- [0207] HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO :394),
- [0208] HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO :114),
- [0209] HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO :116),
- [0210] HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO :117),
- [0211] HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO :121),
- [0212] INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO :395),
- [0213] INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO :133),
- [0214] INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO :135),

- [0215] INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO :137),
[0216] INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO :426),
[0217] KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO :174),
[0218] KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO :178),
[0219] KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO :186),
[0220] KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO :194),
[0221] KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO :196),
[0222] KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO :202),
[0223] KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO :210),
[0224] KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO :213),
[0225] KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO :214),
[0226] KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO :217),
[0227] KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO :223),
[0228] TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO :227),
[0229] TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO :228),
[0230] TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO :233),
[0231] TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO :254),
[0232] URLC-A02-9-206 (SEQ ID NO :271),
[0233] URLC-A02-9-212 (SEQ ID NO :272) 和
[0234] URLC-A02-10-211 (SEQ ID NO :288)

[0235] 如上文指出的,本发明提供了具有细胞毒 T 细胞诱导能力的肽,即,具有 SEQ ID NO :19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288 的氨基酸序列的肽或其变体(即有 1 个、2 个或数个氨基酸被替换、删除或添加的那些)。

[0236] 优选地,由在下列序列中表示的 9 个或 10 个氨基酸所构成的氨基酸序列或它们的变体不与任何其它内源蛋白质相关的氨基酸序列相匹配:SEQID NO :19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288。

[0237] 特别地,从 N 端起第二个氨基酸处变为亮氨酸或甲硫氨酸的氨基酸替换,C 端氨基酸变为缬氨酸或亮氨酸的氨基酸替换,和 N 端和 / 或 C 端处 1 到 2 个氨基酸的氨基酸添加,是优选变体的实例。

[0238] 本领域的技术人员会认识到,除了氨基酸替换和添加之外,肽的免疫学活性片段也可以在本发明的方法中使用。用于确定活性片段的方法是本领域众所周知的。用经过修饰的肽刺激获得的 CTL 克隆能够识别原来的肽,并对表达原来的肽的细胞造成损伤。

[0239] 本发明的肽可以用众所周知的技术制备。例如,肽可以合成制备,使用重组 DNA 技术或者化学合成。本发明的肽可以单独合成,或者作为包含 2 个或更多个肽的较长多肽合成。本发明的肽优选地是分离的,即,基本上没有其它天然存在的宿主细胞蛋白质及其片段。

[0240] 本发明的肽可以含有修饰,例如糖基化、侧链氧化或磷酸化;只要该修饰不破坏本文所述的肽的生物活性即结合 HLA 抗原并诱导 CTL 的能力即可。其它的修饰包括掺入 D 氨基酸或其它氨基酸模拟物,它们可以例如用来增加肽的血清半衰期。

[0241] 而且,本发明可以包含筛选有 1 个、2 个或数个氨基酸被替换的肽的方法,其中所述肽包含选自下组的氨基酸序列,SEQ ID NO:19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、80、100、101、110、111、387、112、394、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217 或 223,所述方法包括如下步骤:

[0242] (a) 确认对含有 1 个、2 个或数个氨基酸的替换物的整个序列没有显著的序列同源性;

[0243] (b) 测量候选替换物肽的 CTL 诱导能力;和

[0244] (c) 选择 CTL 诱导能力等于或者高于原始肽的肽。

[0245] 例如,在优选实施方案中,本发明提供了一种方法用于鉴定能够诱导针对表达至少一种肿瘤相关抗原的细胞的 CTL 的肽,其中该肿瘤相关抗原是选自下组的抗原:CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 URLC10,所述方法包括如下步骤:

[0246] (i) 提供或产生至少一个候选序列,其包含通过向原始氨基酸序列替换、删除或添加 1 个、2 个或数个氨基酸残基而被修饰的氨基酸序列,其中该原始氨基酸序列选自下组:SEQ ID NO:19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、80、100、101、110、111、387、112、394、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217 或 223;

[0247] (ii) 选择与衍生自除所述肿瘤相关抗原之外的任何已知人基因产物的肽均无实质显著同源性的候选序列;

[0248] (iii) 使由从步骤 (ii) 中选出的候选序列组成的肽与抗原呈递细胞接触;

[0249] (iv) 使步骤 (iii) 中的抗原呈递细胞与 T 细胞接触,以评估肽刺激 T 细胞的能力;和

[0250] (v) 鉴定 CTL 诱导能力等于或高于由原始氨基酸序列组成的肽的肽。

[0251] 优选地,氨基酸被替换为保守该氨基酸侧链性质的不同氨基酸(该过程称作保守氨基酸替换)。氨基酸侧链性质的实例有疏水氨基酸(A、I、L、M、F、P、W、Y、V),亲水氨基酸(R、D、N、C、E、Q、G、H、K、S、T),和具有如下共有功能基团或特征的侧链:脂肪族侧链(G、A、V、L、I、P);含有羟基的侧链(S、T、Y);含有硫原子的侧链(C、M);含有羧酸和氨基的侧链(D、N、E、Q);含有碱基的侧链(R、K、H);和含有芳香基的侧链(H、F、Y、W)。注意,插入字母表示的是氨基酸的单字母编码。在本发明中,实质显著的同源性是,例如,与所比较的已知人基因产物有超过 90%,优选地 95%,更优选地 99%或 100%的同一性。

[0252] 本发明的肽可以制备为包括本发明的 2 个或数个肽的组合,用作与 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 的过表达相关的疾病(例如癌症)的疫苗,这种疫苗可体内诱导 CTL。预期的癌症包括,但不限于,膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管细胞癌、CML、结直肠癌、子宫内膜异位、食道癌、胃癌、弥漫型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、SCLC、软组织肿瘤和睾丸肿瘤。这些肽可以构成合剂(cocktail),或者可以通过标准技术彼此偶联。例如,这些肽可以表达成单个多肽序列。组合中的肽可以是相同的也可以是不同的。

[0253] 通过施用本发明的肽,肽被高密度地呈递在抗原呈递细胞的 HLA 抗原上,其进一

步诱导可特异地与在所展示肽和 HLA 抗原之间形成的复合体进行反应的 CTL。或者,可以用本发明的肽刺激在细胞表面上具有本发明固定化肽的抗原呈递细胞。将这些细胞再次施用给相应受试者可诱导 CTL,结果,可以提高针对靶细胞的攻击性。

[0254] 更具体地,本发明提供了用于治疗 and / 或预防与 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 过表达相关疾病(例如癌症)的增殖、转移等的药物,其包括一种或多种本发明的肽或者编码这些肽的多核苷酸。本发明的肽或多核苷酸特别有用于治疗 CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK 和 / 或 URLC10 相关疾病,例如癌症。预期的癌症包括,但不限于,膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管细胞癌、CML、结直肠癌、子宫内膜异位、食道癌、胃癌、弥散型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、SCLC、软组织肿瘤和睾丸肿瘤。

[0255] 本发明的肽可以作为用传统制剂方法配制的药物组合物直接施用给受试者。在这种情况下,除了本发明的肽之外,还可以视情况包含通常用于药物的载体、赋形剂等,但没有特殊的限制。本发明的免疫原性组合物可以用于治疗和预防与 CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK 和 / 或 URLC10 的过表达相关的疾病,例如癌症。预期的癌症包括,但不限于,膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管细胞癌、CML、结直肠癌、子宫内膜异位、食道癌、胃癌、弥散型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、SCLC、软组织肿瘤和睾丸肿瘤。

[0256] 包含一种或多种本发明的肽作为活性成分的用于治疗 and / 或预防与 CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK 和 / 或 URLC10 的过表达相关的疾病(例如癌症)的免疫原性组合物,还可以进一步包含佐剂,以便有效地建立细胞免疫。或者,它们可以和其它活性成分例如抗癌剂一起施用。

[0257] 预期的癌症包括,但不限于,膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管细胞癌、CML、结直肠癌、子宫内膜异位、食道癌、胃癌、弥散型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、SCLC、软组织肿瘤和睾丸肿瘤。合适的制剂包括颗粒(granules)。合适的佐剂在文献中有介绍(Johnson AG. (1994) Clin. Microbiol. Rev., 7:277-89.)。

[0258] 佐剂实例包括,但不限于,磷酸铝、氢氧化铝和明矾。而且,可以方便地使用脂质体制剂、药物结合于数 μm 直径球珠的颗粒制剂、和脂质与肽结合的制剂。施用的方法可以是口服、皮内、皮下、静脉内注射等,并可以包括系统施用或针对靶肿瘤附近的局部施用。

[0259] 本发明肽的剂量可以根据所治疗的疾病、患者的年龄、体重、施用方法等进行合适的调节。尽管剂量一般为 0.001mg-1000mg,优选地 0.01 mg-100mg,更优选地 0.1mg-10mg,优选地从数天到数月施用一次,本领域的技术人员可以容易地选择合适的剂量和施用方法,这些参数的选择和优化完全在本领域的常规技术范围之内。

[0260] 本发明进一步提供了称作外来体(exosomes)的细胞外囊泡,其在表面上呈递由本发明肽和 HLA 抗原之间形成的复合体。外来体可以通过使用,例如,在已公开的国际申请日文翻译特表平 11-510507 号和特表 2000-512161 中详细介绍的方法来制备,更优选地,用从治疗和 / 或预防所针对的受试者获得的抗原呈递细胞来制备。与本发明的肽相似,本发明的外来体可以作为癌症疫苗进行预防注射。

[0261] 所用 HLA 抗原的类型必须与需要治疗和 / 或预防的受试者的类型相匹配。例如,在日本人群中,HLA-A24 或 HLA-A2,特别是 HLA-A2402 或 HLA-A0201,经常是合适的。

[0262] 在一些实施方案中,本发明的药剂包括可初始化(prime)细胞毒 T 淋巴细胞的成分。脂质已被确认为是在体内针对病毒抗原初始化 CTL 的作用剂。例如,可以将棕榈酸残基附接到赖氨酸残基的 ϵ -和 α -氨基,然后连接到本发明的免疫原性肽上。然后可以将脂质化的肽或是直接在胶束或颗粒中施用,或者掺入到脂质体中施用,或者在佐剂中乳化后施用。作为 CTL 应答的脂质初始化的另一个实例,大肠杆菌脂蛋白,例如三棕榈酰-S-甘油酰半胱氨酸酰丝氨酸-丝氨酸(P3CSS),在共价附接到合适的肽后,可以用来初始化 CTL(见例如 Deres et al., Nature 342:561,1989)。

[0263] 本发明的免疫原性组合还可以包括编码本文公开的一种或多种免疫原性肽的核酸。见例如 Wolff JA et al., (1990) Science 247:1465-8;美国专利 Nos. 5,580,859;5,589,466;5,804,566;5,739,118;5,736,524;5,679,647;和 W098/04720。基于 DNA 的输送技术的实例包括“裸 DNA,辅助(布比卡因(bupivacaine)、聚合物、肽介导)输送,阳离子脂质体复合体,和颗粒介导的(基因枪)或压力介导的输送(见例如美国专利 No. 5,922,687)。

[0264] 本发明的肽还可以用病毒或细菌载体表达。合适的表达载体的实例包括减毒的病毒宿主,例如痘苗(vaccinia)或禽痘(fowlpox)。这种方法涉及使用例如痘苗病毒作为载体来表达编码该肽的核苷酸序列。一旦引入到宿主内,重组的痘苗病毒表达免疫原性肽,借此引发免疫应答。在免疫方案中有用的痘苗载体和方法在下列文献中有介绍,例如美国专利 4,722,848。另一种载体是 BCG(卡介苗)。BCG 载体在 Stover et al., Nature 351:456-60,1991 中有介绍。很多其他的可用于治疗性给药或免疫的载体,例如腺病毒和腺伴随病毒载体、逆转录病毒载体、伤寒沙门氏菌(Salmonella typhi)载体、脱毒的炭疽毒素载体等,是本领域中已知的。见例如 Shata et al., Mol Med Today 6:66-71,2000;Shedlock et al. J Leukoc Biol 68:793-806,2000;Hipp et al., In Vivo 14:571-85,2000。

[0265] 本发明还提供了使用一种或多种本发明的肽诱导抗原呈递细胞的方法。抗原呈递细胞的诱导可以通过下述方式实现:从外周血单核细胞诱导树突细胞,然后在体外、离体或体内使本发明的一种或多种肽接触(刺激)它们。当向受试者施用本发明的肽时,在受试者体内诱导出固定有本发明肽的抗原呈递细胞。或者,可以在将本发明的肽固定到抗原呈递细胞之后,将细胞作为疫苗施用给受试者。例如,离体施用可以包括如下步骤:

[0266] a:从受试者收集抗原呈递细胞,和

[0267] b:使步骤 a 的抗原呈递细胞与本发明的肽接触。

[0268] 或者,根据本发明,提供了本发明的肽在制造可诱导抗原呈递细胞的药物组合中的应用。进一步,本发明还提供了用于诱导抗原呈递细胞的本发明的肽。通过步骤 b 获得的抗原呈递细胞可以作为疫苗施用给受试者。

[0269] 本发明还提供了用于诱导具有高水平的细胞毒 T 细胞诱导能力的抗原呈递细胞的方法,其中该方法包括在体外向抗原呈递细胞转化基因的步骤,该基因包括编码本发明一种或多种肽的多核苷酸。所引入的基因可以是 DNA 或 RNA 的形式。关于引入的方法,没有特殊的限制,可以恰当地使用本领域通常进行的各种方法,例如脂质体转染、电穿孔和磷酸钙方法。更具体地,转染可以按照下列文献中的描述来实施:Reeves ME, et al., (1996) Cancer Res., 56:5672-7.; Butterfield LH, et al., (1998) J. Immunol., 161:5607-13.; Boczkowski D, et al., (1996) J. Exp. Med., 184:465-72.; 已公开国际申请的日文翻译

No. 2000-509281。通过将基因转化到抗原呈递细胞,基因在细胞内经历转录、翻译等,然后所得的蛋白质被 MHC-I 或 -II 类加工,并通过呈递途径呈递部分肽。

[0270] 本发明进一步提供了使用本发明的一种或多种肽来诱导 CTL 的方法。当向受试者施用本发明的肽时,在受试者体内诱导出 CTL,藉此提高免疫系统靶定肿瘤组织中表达 CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK 和 / 或 URLC10 的细胞(例如癌细胞)的强度。

[0271] 预期的癌症包括,但不限于,膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管细胞癌、CML、结直肠癌、子宫内膜异位、食道癌、胃癌、弥散型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、SCLC、软组织肿瘤和睾丸肿瘤。或者,本发明的肽可以用于离体治疗方法的语境中,其中在体外使本发明的一种或多种肽接触(刺激)从受试者来源的抗原呈递细胞和 CD8 阳性细胞或外周血单核白细胞,诱导 CTL 之后,将细胞返回到受试者体内。例如,该方法可以包括如下步骤:

[0272] a:从受试者收集抗原呈递细胞,

[0273] b:使步骤 a 的抗原呈递细胞与本发明的肽接触,

[0274] c:将步骤 b 的抗原呈递细胞与 CD⁸⁺T 细胞混合并共培养,从而诱导细胞毒 T 细胞;和

[0275] d:从步骤 c 的共培养物中收集 CD⁸⁺T 细胞。

[0276] 或者,根据本发明,提供了本发明的肽在制造可诱导 CTL 的药物组合物中的应用。进一步,本发明还提供了用于诱导 CTL 的本发明的肽。通过步骤 d 获得的具有细胞毒活性的 CD8⁺T 细胞可以作为疫苗施用给受试者。

[0277] 本发明进一步提供了用本发明的肽诱导的分离的细胞毒 T 细胞。通过用呈递有一种或多种本发明的肽的抗原呈递细胞进行刺激而诱导出的细胞毒 T 细胞优选地来源于作为治疗和 / 或预防对象的受试者,这些细胞毒 T 细胞能够单独地施用,或与其它药物,包括本发明的一种或多种肽或具有抗肿瘤活性的外来体,组合施用。所得的细胞毒 T 细胞特异针对呈递有本发明肽,或者优选地,呈递有与用于诱导的肽相同的肽,的靶细胞发挥作用。靶细胞可以是内源表达 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 的细胞,或者是被 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 基因转染的细胞。由于受本发明的肽的刺激而在细胞表面上呈递这些肽的细胞也可以成为攻击的靶标。

[0278] 本发明还提供了可呈递由 HLA 抗原和本发明一种或多种肽之间形成的复合物的抗原呈递细胞。该抗原呈递细胞通过与本发明的肽或编码这些肽的核苷酸接触而获得,其优选地来源于治疗和 / 或预防所针对的受试者,并能够作为疫苗单独地施用或与其它药物包括本发明的肽、外来体或细胞毒 T 细胞组合施用。

[0279] 本发明还提供了包含编码能够形成 T 细胞受体 (TCR) 的亚单位的多肽的核酸的组合物,并提供了其使用方法。TCR 亚单位具有形成 TCR 的能力,所述 TCR 为 T 细胞提供针对呈递 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 或 URLC10 的肿瘤细胞的特异性。通过使用本领域已知的方法,可以鉴定被一种或多种本发明的肽诱导的 CTL 的 TCR 亚单位的 α -和 β -链核酸 (WO2007/032255 和 Morgan et al., J Immunol, 171, 3288 (2003))。衍生的 TCR 优选地结合以高亲和力展示 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK

或 URLC10 的靶细胞,且任选地在体内或体外介导对呈递 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 或 URLC10 肽的靶细胞的有效杀伤。

[0280] 编码 TCR 亚单位的核酸可以被整合到合适的载体内,例如逆转录病毒载体。这些载体是本领域众所周知的。核酸或含有它们的载体可以被有用地转染进 T 细胞,该 T 细胞优选地来自患者。有利地,本发明提供了制成的 (off-the-shelf) 组合物,其允许对患者自身的 T 细胞 (或者其它哺乳动物的 T 细胞) 进行快速的修饰,从而快速而容易地产生具有优异的癌细胞杀伤性质的修饰 T 细胞。

[0281] 另外,本发明提供了这样的 CTL,它们是通过用编码 TCR 亚单位多肽的核酸进行转导而制备的,所述 TCR 亚单位多肽可以在 HLA-A24 或 HLA-A2 的背景下结合 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 或 URLC10 肽,例如 SEQ ID NO:19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288。转染的 CTL 能够在体内归巢到 (homing to) 癌细胞,并能通过众所周知的体外培养方法 (例如, Kawakami et al., J Immunol., 142, 3452-3461 (1989)) 进行扩增。本发明的 T 细胞可用于形成免疫组合物,用于治疗或预防需要治疗或保护的受试者体内的癌症 (W02006/031221)。

[0282] 在本发明的语境中,术语“疫苗”(也称作免疫原性组合物)是指在接种到动物体内时可诱导抗肿瘤免疫或抑制癌症的物质。根据本发明,具有 SEQ ID NO:19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、80、100、101、110、111、387、112、394、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217 或 223 氨基酸序列多肽被提议是 HLA-A24 限制性表位肽,而具有 SEQ ID NO:376、379、114、116、117、121、227、228、233、254、271、272 或 288 的氨基酸序列的多肽被提议是 HLA-A2 限制性表位肽,其可以诱导针对表达 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 的细胞,例如表达 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 的癌细胞,的强而特异的免疫响应。预期的癌症包括,但不限于,膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管细胞癌、CML、结直肠癌、子宫内膜异位、食道癌、胃癌、弥散型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、SCLC、软组织肿瘤和睾丸肿瘤。

[0283] 因此,本发明还包括用具有 SEQ ID NO:19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288 的氨基酸序列的多肽或其变体 (即包含 1 个、2 个或数个 (例如最多 5 个) 氨基酸替换、删除或添加) 诱导抗肿瘤免疫的方法。一般地,抗肿瘤免疫包括如下的免疫响应:

[0284] - 针对含有表达 CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK 和 / 或 URLC10 的细胞的肿瘤的细胞毒淋巴细胞的诱导,

[0285] - 可识别含有表达 CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK 和 / 或 URLC10 的细胞的肿瘤的抗体的诱导,和

[0286] - 抗肿瘤细胞因子的产生的诱导。

[0287] 因此,当某种肽在接种到动物体内时可诱导这些免疫响应中的任何一种时,则可以确定该肽具有诱导抗肿瘤免疫的效果。肽的抗肿瘤免疫诱导作用可以通过在体内或体外

观察宿主免疫系统针对该肽的响应来检测。

[0288] 例如,用于检测细胞毒 T 淋巴细胞的诱导的方法是众所周知的。进入活体的外来物质通过抗原呈递细胞 (APC) 的作用被呈递给 T 细胞和 B 细胞。由于受抗原的刺激,以抗原特异性的方式响应由 APC 呈递的抗原的 T 细胞分化成细胞毒 T 细胞 (也称作细胞毒 T 淋巴细胞或 CTL),然后增殖;这个过程在本文中称作 T 细胞的“激活”。因此,由特定的肽所致的 CTL 诱导作用可以通过由 APC 向 T 细胞呈递该肽然后检测 CTL 的诱导来加以评估。而且,APC 具有激活 CD4+T 细胞、CD8+T 细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和 NK 细胞的作用。因为 CD4+T 细胞在抗肿瘤免疫中也是重要的,所以肽的抗肿瘤免疫诱导作用可以用这些细胞的激活效应作为指标来进行评估。

[0289] 使用树突细胞 (DC) 作为 APC 用于评估 CTL 诱导作用的方法是本领域众所周知的。DC 是一种代表性的 APC,在 APC 中具有最强的 CTL 诱导作用。在本方法中,最初使测试多肽与 DC 接触,然后使该 DC 与 T 细胞接触。在与 DC 接触之后,如果检测到具有针对目标细胞的细胞毒作用的 T 细胞,则显示测试多肽具有诱导细胞毒 T 细胞的活性。CTL 针对肿瘤的活性可以用例如 ^{51}Cr 标记的肿瘤细胞的裂解作为指标进行检测。或者,众所周知可以使用 ^3H -胸苷摄取活性或 LDH (乳糖脱氢酶) 释放作为指标来评估肿瘤细胞破坏的程度。而且,还可以通过测量在携带有固定化肽的抗原呈递细胞的存在下由 CTL 产生和释放的 IFN- γ 来进行检查,其中利用抗 IFN- γ 抗体使 IFN- γ 可视化,例如 ELISPOT 测定。

[0290] 除了 DC,还可以使用外周血单核细胞 (PBMC) 作为 APC。已有报道,通过在 GM-CSF 和 IL-4 的存在下培养 PBMC 可以提高 CTL 的诱导。类似地,已显示通过在钥孔戚血蓝蛋白 (KLH) 和 IL-7 的存在下培养 PBMC 可以诱导 CTL。

[0291] 通过这些方法确认具有 CTL 诱导活性的测试多肽是具有 DC 激活效应和随后的 CTL 诱导活性的多肽。因此,可诱导针对表达 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 的细胞的 CTL 的多肽可以用作针对与 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 相关的疾病 (例如癌症) 的疫苗。而且,通过与所述多肽接触而获得了诱导针对 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 的过表达相关的疾病 (例如癌症) 的 CTL 的能力的 APC,也可用作针对该疾病的疫苗。而且,由于 APC 呈递多肽抗原而获得了细胞毒性的 CTL 也可用作针对 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 相关疾病 (例如癌症) 的疫苗。这些利用由 APC 和 CTL 导致的抗肿瘤免疫来治疗 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 相关疾病 (例如癌症) 的方法被称作细胞免疫治疗。预期的癌症包括,但不限于,膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管细胞癌、CML、结直肠癌、子宫内膜异位、食道癌、胃癌、弥漫型胃癌、肝癌、NSCLC、淋巴瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、SCLC、软组织肿瘤和睾丸肿瘤。

[0292] 一般地,当使用多肽进行细胞免疫治疗时,通过组合多种具有不同结构的多肽并使它们与 DC 接触可以提高诱导 CTL 的效力。因此,当用蛋白片段刺激 DC 时,使用多种类型片段的混合物是有利的。

[0293] 多肽对抗肿瘤免疫的诱导可以进一步通过观察针对肿瘤的抗体产生的诱导来加以确认。例如,当在用某种多肽免疫的实验动物体内诱导出针对该多肽的抗体时,并且当肿瘤细胞的生长、增殖和 / 或转移被那些抗体抑制时,则可以确定该多肽可诱导抗肿瘤免疫。

[0294] 通过施用本发明的疫苗可以诱导抗肿瘤免疫,而抗肿瘤免疫的诱导有为治疗和预防与 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 过表达相关的疾病,例如癌症提供了可能。针对与 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 的过表达相关的疾病(例如癌症)的治疗或者其发生的预防可以包括抑制表达 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 的细胞(例如癌细胞)的生长,使这些细胞退化(involution),和抑制这些细胞(例如癌细胞)的出现,在疾病(例如癌症)的治疗或预防还包括降低患有 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 相关疾病(例如癌症)的个体的死亡率,减少血液中的疾病标志,减轻与该疾病相伴的可检测症状等。这些治疗和预防效果优选地是统计学显著的,例如以 5% 或更低的显著水平观察,其中将疫苗针对与 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 相关的疾病(例如癌症)的治疗或预防效果与没有疫苗施用的对照进行比较。例如,可以使用 Student's t- 检验、Mann-Whitney U- 检验或 ANOVA 来确定统计学显著性。

[0295] 由于本发明提供了用于治疗或预防与 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 的过表达相关的疾病(例如癌症)的方法,可以向患有疾病或具有发生该疾病的危险(或者易于发生疾病)的受试者预防性或治疗性地施用治疗化合物或组合物。这些受试者可以用标准的临床方法加以鉴定。在本发明的语境中,预防性施用发生在表现出明显的疾病症状之前,从而使疾病或疾患被防止,或者其进程被延迟。在医学领域中,术语“预防”包括任何可减轻由疾病造成的死亡率或发病率负荷的活动。预防可以在一级、二级和三级预防水平上发生。一级预防可以避免疾病的发展,而二级和三级水平的预防包括旨在防止疾病发展和症状出现、以及通过恢复功能和减少疾病相关并发症来减轻已经确立的疾病的负面影响的活动。

[0296] 在癌症治疗中,术语“有效的”是指治疗可以导致受试者体内癌症的大小(size)、广泛性(prevalence)或转移潜力降低。当预防性地进行处理时,“有效”的意思是该处理可延缓或防止癌症的出现或者减轻癌症的临床症状。癌症的评价可以用标准临床规程进行。而且,可以结合任何用于诊断或治疗癌症的已知方法来确定治疗的有效性。例如,可以通过组织病理学诊断或者通过鉴定症状上的异常(symptomatic anomalies)来诊断癌症。

[0297] 上述具有免疫活性的肽或者编码这样的肽的多核苷酸或载体可以和佐剂组合。佐剂是指在与具有免疫活性的肽一起(或者顺次)施用时能够提高针对该肽的免疫反应的化合物。合适的佐剂的实例包括霍乱毒素、沙门氏菌毒素、明矾等,但并不仅限于此。而且,本发明的疫苗可以适当地与药学可接受的载体组合。这些载体的实例有灭菌水、生理盐水、磷酸盐缓冲液、培养液等。而且,疫苗可以根据需要含有稳定剂、悬浮剂、防腐剂、表面活性剂等。疫苗可以系统或局部给药。疫苗施用可以是单次施用或者通过多次施用进行加强。

[0298] 在使用 APC 或 CTL 作为本发明的疫苗时,可以通过例如离体方法治疗或预防与 CDH3、EPA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 的过表达相关的疾病(例如癌症)。更具体地,收集接受治疗或预防的受试者的 PBMC,在离体条件下使之与本发明的肽接触。在 APC 或 CTL 诱导之后,可以将细胞施用给受试者。APC 还可以通过离体地将编码该肽的载体引入到 PBMC 中进行诱导。体内诱导的 APC 或 CTL 可以在施用之前被克隆。通过克隆和培养具有高靶细胞损伤活性的细胞,可以更有效地进行细胞免疫治疗。而且,以

这种方式分离的 APC 和 CTL 不仅可以用于针对细胞所来源的个体进行细胞免疫治疗,还可以针对其它个体中相似类型的疾病进行细胞免疫治疗。

[0299] 下列实施例描述了本发明的各个方面。提供这些实施例仅仅是为了举例说明本发明并帮助普通技术人员制作和使用它们。这些实施例不以任何方式对本发明的范围构成限制。

[0300] 尽管在实践或测试本发明时可以使用与本文所介绍的相似或等价的方法和材料,但是下文介绍了合适的方法和材料。

实施例

[0301] 下文中,通过下面的实施例对本发明进行举例说明,但本发明不受这些实施例的限制。然而,这里描述的材料和方法等仅仅是用来例证本发明的不同方面,并不意图以任何方式对本发明的范围构成限制。因此,在实践或测试本发明时可以使用与本文描述的相似或等价的材料、方法等。

[0302] 材料和方法

[0303] 细胞系

[0304] A24-LCL 细胞 (HLA-A24),人 B 成淋巴细胞系是通过用 Epstein-bar 病毒转化建立的。T2 细胞, COS7, A498, Caki-2 和 HEK 293 从 ATCC 购得。Caki-1 和 MIAPaca-2 购于 JCRB。PK-45P, PK-59, TE-5 和 TE-6 购于 TKG。293T 购于 GenHunter。

[0305] CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK 和 URLC10 衍生肽的候选物筛选

[0306] 使用结合预测软件 " BIMAS " (http://bimas.dcrt.nih.gov/cgi-bin/molbio/ken_parker_comboform) (Parker KC, et al., (1994) J Immunol. ;152(1):163-75.; Kuzushima K, et al., (2001) Blood. ;98(6):1872-81.) 预测了衍生自 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 或 URLC10 的可结合 HLA-A*2402 或 HLA-A*0201 分子的 9 聚体和 10 聚体肽。这些肽由 Sigma (日本札幌) 根据标准固相合成方法合成,并用反相 HPLC 纯化。肽的纯度 (> 90%) 和身份分别用分析 HPLC 和质谱分析确定。肽溶解在二甲基亚砜 (DMSO) 中,浓度为 20mg/ml,并存储于 -80 摄氏度。

[0307] 体外 CTL 诱导

[0308] 使用单核细胞衍生的树突细胞 (DC) 作为抗原呈递细胞 (APC),诱导针对 被呈递在 HLA 上的肽的 CTL 响应。DC 是根据别处介绍的方法 (Nukaya I et al., (1999) Int. J. Cancer 80,92-7., Tsai V et al., (1997) J. Immunol 158:1796-802.) 在体外产生的。简而言之,将外周血单个核细胞 (PBMC) [它们是使用 Ficoll-Paque (Pharmacia) 溶液从正常志愿者 (HLA-A*2402 和 / 或 HLA-A*0201) 分离的] 通过附着到塑料组织培养瓶 (Becton Dickinson) 进行分离,从而富集单核细胞组分。将富集了单核细胞的群体在含有 2% 热失活自体同源血清 (AS) 的 AIM-V (Invitrogen) 中、在 1000U/ml GM-CSF (Genzyme) 和 1000U/ml IL-4 (Genzyme) 的存在下进行培养。培养 7 天后,在 3 μ g/ml 的 β 2-微球蛋白的存在下,用 20 μ g/ml 本发明的合成肽在 20°C 的 AIM-V 中对这些细胞因子产生的 DC 冲击 4 个小时。然后用 MMC (30 μ g/ml, 30min) 使这些经肽冲击的 DC 失活,并将它们以 1 : 20 的比例与自体同源 CD8⁺T 细胞混合,其中自体同源 CD8⁺T 细胞是通过用 Dynabeads M-450CD8 (Dyna1) 和

DETAChA BEAD™(Dyna1) 进行阳性筛选获得的。将这些培养物置于在 48 孔板 (Corning) 中; 每个孔含有 1.5×10^4 个经过肽冲击的 DC, 3×10^5 CD8⁺ 个 T 细胞和 10ng/ml IL-7 (Genzyme), 溶于 0.5ml AIM-V/2% AS 中。3 天后, 向这些培养物补充 IL-2 (CHIRON) 至终浓度为 20IU/ml。在第 7 天和第 14 天, 用经过自体同源肽冲击的 DC 再次刺激 T 细胞。每次通过与上述相同的方法制备 DC。在第 21 天, 经过第 3 轮的肽刺激后, 针对经肽冲击的 A24-LCL 细胞或 T2 细胞检验 CTL。

[0309] CTL 扩增程序

[0310] 使用与 Riddell SR 等所介绍的相似方法 (Walter EA et al., (1995) N Engl J Med 333:1038-44.; Riddell SR, et al., (1996) Nature Med. 2:216-23.) 在培养物中扩增 CTL。在 40ng/ml 抗 -CD3 单克隆抗体 (Pharmingen) 的存在下, 将总共 5×10^4 个 CTL 与已利用 MMC 使之失活的两种人 B 成淋巴细胞系一起重新悬浮在 25ml AIM-V/5% AS 中。开始培养 1 天之后, 向培养物添加 120IU/ml IL-2。在第 5、8 和 11 天, 向培养物添加含有 30IU/ml IL-2 的新鲜 AIM-V/5% AS。

[0311] CTL 克隆的建立

[0312] 在 96 孔圆底微滴定板 (Nalge Nunc International) 上进行稀释, 使每孔含有 0.3 个、1 个、和 3 个 CTL。在总共 150 μ l / 孔的含有 5% AS 的 AIM-V 中, 将 CTL 与 7×10^4 个细胞 / 孔的两种人 B 成淋巴细胞系、30ng/ml 的抗 -CD3 抗体和 125U/ml 的 IL-2 共培养。10 天后, 向培养基添加 50 微升 / 孔的 IL-2, 使 IL-2 的终浓度为 125U/ml。在第 14 天, 对 CTL 的 CTL 活性进行检验, 用和上述相同的方法进行 CTL 克隆的扩增。

[0313] 特异 CTL 活性

[0314] 为了检验特异 CTL 活性, 进行了 IFN- γ ELISPOT 测定和 IFN- γ ELISA 测定。简而言之, 制备了经肽冲击的 A24-LCL 或 T2 细胞 (1×10^4 个 / 孔) 作为刺激细胞。将在 48 孔板中培养后的细胞或经过有限稀释后的 CTL 克隆作为响应细胞。IFN- γ ELISPOT 测定和 ELISA 测定按照制造商的程序进行。

[0315] 强制表达靶基因和 HLA-A02 或 HLA-A24 中之一或二者的细胞的建立

[0316] 通过 PCR 扩增编码靶基因或 HLA-A02 或 HLA-A24 的开放阅读框的 cDNA。将该 PCR 扩增产物克隆到 pcDNA3.1myc-His 载体 (Invitrogen) 中。用 LIPOFECTAMINE (Invitrogen) 根据制造商推荐的程序将这些质粒转染进入靶细胞, 没有 HLA-A02 和 HLA-A24 的正常人细胞系 COS7 或 293T 中。或者, 利用 GenePulserII (Biorad) 通过电穿孔将含有靶基因的质粒转染进入 A24-LCL 中。简而言之, 在 140V 和 1000 μ F 下, 用 10mcg 质粒冲击 2.5×10^6 个 A24-LCL 细胞。转染 2 天后, 用细胞裂解液处理被转染的细胞, 并用作 CTL 活性测定的靶细胞。

[0317] 细胞毒测定

[0318] 通过 4 小时 ^{51}Cr 释放测定评估细胞毒活性。用浓度为 20 μ g/mL 的肽过夜冲击靶细胞。在 37°C 用 100 μ Ci 的 $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ 标记靶细胞 1 小时, 然后用 RPMI1640 冲洗 3 次。将靶细胞 (1×10^4 个 / 100 μ L) 和 100 μ L 的不同数目的效应细胞置于圆底 96 孔微滴定板 (Corning) 中, 总体积为 200 μ L, 在 37°C CO₂ 培养箱中培养 4 小时。培养后, 从每孔收集 100 微升上清, 用 gamma 计数器测量放射性。自发释放是指在没有效应细胞时培养基中的靶细胞的放射性, 最大释放是用 1M HCl 处理情况下的靶细胞的放射性。

- [0319] 百分比特异放射性是根据如下的公式计算确定的：
- [0320] $\% \text{特异性溶解} = [(\text{实验释放} - \text{自发释放}) / (\text{最大释放} - \text{自发释放})] \times 100。$
- [0321] 结果
- [0322] 癌症中被提高的 CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK 和 URLC10 的表达
- [0323] 用 cDNA- 微阵列从各种癌症中获得的全基因表达谱数据显示, 如下基因的表达被提高。
- [0324] CDH3 (GenBank 登录号 NM_001793 ;SEQ ID Nos. 1, 2),
- [0325] EPHA4 (GenBank 登录号 L36645 ;SEQ ID Nos. 3, 4),
- [0326] ECT2 (GenBank 登录号 AY376439 ;SEQ ID Nos. 5, 6),
- [0327] HIG2 (GenBank 登录号 NM_013332 ;SEQ ID Nos. 7, 8),
- [0328] INHBB (GenBank 登录号 NM_002193 ;SEQ ID Nos. 9, 10),
- [0329] KIF20A (GenBank 登录号 NM_005733 ;SEQ ID Nos. 11, 12),
- [0330] KNTC2 (GenBank 登录号 AF017790 ;SEQ ID Nos. 13, 14),
- [0331] TTK (GenBank 登录号 NM_003318 ;SEQ ID Nos. 15, 16) 和
- [0332] URLC10 (GenBank 登录号 NM_017527 ;SEQ ID Nos. 17, 18)
- [0333] 与相应的正常组织相比, CDH3 的表达在如下的癌症中确实被提高。
- [0334] 34 例膀胱癌中的 26 例,
- [0335] 19 例宫颈癌中的 17 例,
- [0336] 19 例胆管细胞癌中的 19 例,
- [0337] 34 例结直肠癌中的 30 例,
- [0338] 21 例子宫内膜异位中的 20 例,
- [0339] 20 例胃癌中的 13 例,
- [0340] 8 例弥散型胃癌中的 7 例,
- [0341] 37 例 NSCLC 中的 36 例,
- [0342] 16 例胰腺癌中的 16 例,
- [0343] 21 例软组织肿瘤中的 21 例, 和
- [0344] 10 例睾丸肿瘤中的 10 例。
- [0345] 与相应的正常组织相比, EPHA4 的表达在如下的癌症中确实被提高。34 例膀胱癌中的 14 例,
- [0346] 14 例宫颈癌中的 8 例,
- [0347] 25 例胆管细胞癌中的 10 例、
- [0348] 15 例子宫内膜异位中的 5 例,
- [0349] 8 例弥散型胃癌中的 5 例,
- [0350] 5 例卵巢癌中的 5 例,
- [0351] 14 例胰腺癌中的 14 例,
- [0352] 51 例前列腺癌中的 20 例, 和
- [0353] 23 例软组织肿瘤中的 14 例。
- [0354] 与相应的正常组织相比, ECT2 的表达在如下的癌症中确实被提高。

- [0355] 19 例膀胱癌中的 17 例，
[0356] 21 例乳腺癌中的 5 例，
[0357] 14 例宫颈癌中的 14 例，
[0358] 13 例胆管细胞癌中的 13 例，
[0359] 5 例 CML 中的 5 例，
[0360] 8 例结直肠癌中的 7 例，
[0361] 16 例食道癌中的 12 例，
[0362] 16 例 NSCLC 中的 6 例，
[0363] 10 例淋巴瘤中的 8 例，
[0364] 1 例胰腺癌中的 1 例，
[0365] 13 例前列腺癌中的 10 例，
[0366] 6 例肾癌中的 3 例，和
[0367] 13 例 SCLC 癌肿的 12 例。
[0368] 与相应的正常组织相比，HIG2 的表达在 20 例肾癌中的 19 例，和 9 例软组织肿瘤中的 7 例中确实被提高。
[0369] 与相应的正常组织相比，INHBB 的表达在如下癌症中确实被提高。21 例胆管细胞癌中的 10 例，
[0370] 12 例食道癌中的 12 例，
[0371] 13 例 NSCLC 中的 10 例，
[0372] 24 例肾癌中的 22 例，
[0373] 14 例 SCLC 癌肿的 8 例，和
[0374] 49 例软组织肿瘤中的 45 例。
[0375] 与相应的正常组织相比，KIF20A 的表达在如下癌症中确实被提高。
[0376] 31 例膀胱癌中的 31 例，
[0377] 61 例乳腺癌中的 38 例，
[0378] 11 例胆管细胞癌中的 10 例，
[0379] 19 例食道癌中的 7 例，
[0380] 22 例 NSCLC 中的 21 例，
[0381] 6 例卵巢癌中的 6 例，
[0382] 36 例前列腺癌中的 17 例，
[0383] 11 例肾癌中的 6 例，和
[0384] 15 例 SCLC 中的 15 例。
[0385] 与相应的正常组织相比，KNTC2 的表达在如下癌症中确实被提高。
[0386] 32 例膀胱癌中的 30 例，
[0387] 56 例乳腺癌中的 47 例，
[0388] 10 例宫颈癌中的 10 例，
[0389] 22 例胆管细胞癌中的 16 例，
[0390] 37 例 CML 中的 17 例，
[0391] 10 例结直肠癌中的 3 例，

- [0392] 46 例食道癌中的 11 例，
[0393] 19 例 NSCLC 中的 15 例，
[0394] 8 例淋巴瘤中的 7 例，
[0395] 24 例骨肉瘤中的 20 例，
[0396] 5 例卵巢癌中的 3 例，
[0397] 2 例胰腺癌中的 2 例，
[0398] 37 例前列腺癌中的 15 例，
[0399] 19 例肾癌中的 14 例，
[0400] 15 例 SCLC 中的 15 例，和
[0401] 59 例软组织肿瘤中的 40 例。
[0402] 与相应的正常组织相比，TTK 的表达在如下癌症中确实被提高。27 例膀胱癌中的 27 例，
[0403] 30 例乳腺癌中的 25 例，
[0404] 16 例宫颈癌中的 15 例，
[0405] 10 例胆管细胞癌中的 10 例，
[0406] 7 例 CML 中的 5 例，
[0407] 10 例结直肠癌中的 6 例，
[0408] 44 例食道癌中的 24 例，
[0409] 15 例肝癌中的 8 例，
[0410] 12 例 NSCLC 中的 12 例，
[0411] 6 例淋巴瘤中的 6 例，
[0412] 16 例骨肉瘤中的 13 例，
[0413] 17 例前列腺癌中的 12 例，
[0414] 15 例 SCLC 中的 15 例，和
[0415] 33 例软组织肿瘤中的 16 例。
[0416] 与相应的正常组织相比，URLC10 的表达在如下癌症中确实被提高。29 例膀胱癌中的 29 例，
[0417] 16 例宫颈癌中的 15 例，
[0418] 7 例胆管细胞癌中的 7 例，
[0419] 19 例食道癌中的 7 例，
[0420] 3 例胃癌中的 3 例，
[0421] 27 例 NSCLC 中的 24 例，
[0422] 19 例骨肉瘤中的 15 例，
[0423] 5 例胰腺癌中的 4 例，
[0424] 43 例软组织肿瘤中的 33 例。
[0425] [表 1] 与相应的正常组织相比，在癌组织中观察到的 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 或 URLC10 被上调的病例的比率

[0426]

	CDH3	EPHA4	ECT2	HIG2	INHBB
膀胱癌	26/34	14/34	17/19	-	-
乳腺癌	-	-	5/12	-	-
宫颈癌	17/19	8/14	14/14	-	-
胆管细胞癌	19/19	10/25	13/13	-	10/21
CML	-	-	5/5	-	-
结直肠癌	30/34	-	7/8	-	-
子宫内膜异位	20/21	5/15	-	-	-
食道癌	-	-	12/16	-	12/12
胃癌	13/20	-	-	-	-
弥散型胃癌	7/8	5/8	-	-	-
肝癌	-	-	-	-	-
非小细胞肺癌	36/37	-	6/16	-	10/13
淋巴瘤	-	-	8/10	-	-
骨肉瘤	-	-	-	-	-
卵巢癌	-	5/5	-	-	-
胰腺癌	16/16	14/14	1/1	-	-
前列腺癌	-	20/51	10/13	-	-
肾癌	-	-	3/6	19/20	22/24
小细胞肺癌	-	-	12/13	-	8/14
软组织肿瘤	21/21	14/23	-	7/9	45/49
睾丸肿瘤	10/10	-	-	-	-

[0427]

KIF20A KNTC2 TTK URLC10

[0428]

膀胱癌	31/31	30/32	27/27	29/29
乳腺癌	38/61	47/56	25/30	-
宫颈癌	-	10/10	15/16	15/16
胆管细胞癌	10/11	16/22	10/10	7/7
CML	-	17/37	5/7	-
结直肠癌	-	3/10	6/10	-
子宫内膜异位	-	-	-	-
食道癌	7/19	11/46	24/44	7/19
胃癌	-	-	-	3/3
弥散型胃癌	-	-	-	-
肝癌	-	-	8/15	-
非小细胞肺癌	21/22	15/19	12/12	24/27
淋巴瘤	-	7/8	6/6	-
骨肉瘤	-	20/24	13/16	15/19
卵巢癌	-	3/5	-	-
胰腺癌	6/6	2/2	-	4/5
前列腺癌	17/36	15/37	12/17	-
肾癌	6/11	14/19	-	-
小细胞肺癌	15/15	15/15	15/15	-
软组织肿瘤	-	40/59	16/33	33/43
睾丸肿瘤	-	-	-	-

[0429] 衍生自 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 或 URLC10 的 HLA-A24 或 HLA-A2 结合肽的预测

[0430] 表 2 按照结合亲和性顺序给出了 CDH3 的 HLA-A*2402 结合肽。表 2A 给出了衍生自 CDH3 的 9 聚体,表 2B 给出了衍生自 CDH3 的 10 聚体。

[0431] 表 3 按照结合亲和性顺序给出了 EPHA4 的 HLA-A*2402 结合肽和 HLA-A*0201 结合

肽。表 3A 给出了衍生自 EPHA4 的 9 聚体的 HLA-A*2402 结合肽,表 3B 显示了衍生自 EPHA4 的 10 聚体的 HLA-A*2402 结合肽。表 3C 显示了衍生自 EPHA4 的 9 聚体的 HLA-A*0201 结合肽。

[0432] 表 4 按照结合亲和性顺序给出了 ECT2 的 HLA-A*2402 结合肽。表 4A 给出了衍生自 ECT2 的 9 聚体肽,表 4B 显示了衍生自 ECT2 的 10 聚体肽。

[0433] 表 5 给出了 HIG2 的 HLA-A*2402 结合肽和 HLA-A*0201 结合肽。表 5A 给出了衍生自 HIG2 的 9 聚体 HLA-A*2402 结合肽,表 5B 给出了衍生自 HIG2 的 10 聚体 HLA-A*2402 结合肽,表 5C 显示了衍生自 HIG2 的 9 聚体 HLA-A*0201 结合肽,表 5D 显示了衍生自 HIG2 的 10 聚体 HLA-A*0201 结合肽。

[0434] 表 6 给出了 INHBB 的 HLA-A*2402 结合肽和 HLA-A*0201 结合肽。表 6A 显示了衍生自 INHBB 的 9 聚体 HLA-A*2402 结合肽,表 6B 给出了衍生自 INHBB 的 10 聚体 HLA-A*2402 结合肽,表 6C 显示了衍生自 INHBB 的 9 聚体 HLA-A*0201 结合肽,表 6D 显示了衍生自 INHBB 的 10 聚体 HLA-A*0201 结合肽。

[0435] 表 7 按照结合亲和性顺序给出了 KIF20A 的 HLA-A*2402 结合肽。表 7A 给出了衍生自 KIF20A 的 9 聚体肽,表 7B 显示了衍生自 KIF20A 的 10 聚体肽。

[0436] 表 8 按照结合亲和性顺序给出了 KNTC2 的 HLA-A*2402 结合肽。表 8A 给出了衍生自 KNTC2 的 9 聚体肽,表 8B 给出了衍生自 KNTC2 的 10 聚体肽。

[0437] 表 9 按照结合亲和性顺序给出了 TTK 的 HLA-A*0201 结合肽。表 9A 给出了衍生自 TTK 的 9 聚体肽,表 9B 给出了衍生自 TTK 的 10 聚体肽。

[0438] 表 10 按照结合亲和性顺序给出了 URLC10 的 HLA-A*0201 结合肽。表 10A 给出了衍生自 URLC10 的 9 聚体肽,表 10B 给出了衍生自 URLC10 的 10 聚体肽。

[0439] 关于表中术语的解释和定义

[0440] 起始位置 (Start position),是指从 N 端起算的氨基酸编号。

[0441] 结合得分 (Binding score),来源于“材料和方法”中介绍的“BIMAS”。

[0442] 阳性供体数 (Positive donor number),是指其 CD8⁺-T 细胞可以通过用抗原呈递细胞的离体刺激被诱导成为特异 CTL 的供体的数目。这表示为 (阳性供体数 / 全部供体数)。

[0443] 阳性孔数 (Positive well number),是指通过 IFN- γ ELISPOT 测定可以检测出特异 IFN- γ 产生的孔的数目。从一个供体可以制备 4-8 个孔。这显示为 (阳性孔数 / IFN- γ ELISPOT 测定所检测的孔数)。

[0444] 阳性 CTL 系,是指从阳性孔建立的 CTL 系的数目。CTL 的产生通过 ELISA 确定。这显示为 (已建立的 CTL 系数 / IFN- γ ELISPOT 测定检测的阳性孔数)。

[0445] 无阳性供体,不是指没有可检测的阳性孔,而是指没有建成的 CTL 系。

[0446] 表中用粗体字显示的肽具有 T 细胞刺激活性。

[0447] 在阳性供体编号、阳性孔编号和阳性 CTL 系中用“-”表示无数据,意思是出于任何原因导致这些肽不能被合成。

[0448] [表 2A-1] 衍生自 CDH3 的 HLA-A*2402 结合 9 聚体肽

[0449]

起始位置	氨基酸序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
Strat position	Amino acid sequence	Binding Score	Positive donor number	Positive well number	Positive CTL line	SEQ ID NO.
513	IYEVMVLAM	37.5	1/3			19
667	LFLLLVLLL	36	-	-	-	20
30	VFREAETL	24	0/3	1/22	0/1	21
406	LYVEVTNEA	16.632	1/3			22
332	KYEAHVPEN	16.5	0/3	1/22	0/1	23
180	KYELFGHAV	15	0/3	1/22	0/1	24
85	RSLKERNPL	14.4	0/3	1/22	0/1	25
5	RGPLASLL	12	0/3	2/22	0/2	26
652	KGGFILPVL	11.2	0/3	0/22	-	27
248	TYNGVVAYS	10.5	0/3	2/22	0/2	28
65	LFSTDNDDF	10	0/3	0/22	-	29
94	KIFPSKRIL	9.6	0/1	0/8	-	306
221	RGSVLEGVL	9.6	0/1	0/8	-	307
668	FLLLVL	8.4	-	-	-	308
754	IGNFIENL	8.4	-	-	-	309
311	TAVAVVEIL	8.4	0/1	0/8	-	310
557	NQSPVRQVL	8.064	0/1	0/8	-	311
611	KQDTYDVHL	8	0/1	0/8	-	312
781	DYEGSGSDA	7.5	0/1	0/8	-	313
165	GWLLLNKPL	7.2	0/1	0/8	-	314

[0450] [表 2A-2]

[0451]

656	ILPVLGAVL	7.2	0/1	0/8	-	315
770	TAPPYDTLL	7.2	0/1	0/8	-	316
602	VVLSLKKFL	7.2	0/1	0/8	-	317
665	ALLFLLLVL	7.2	-	-	-	318
410	VTNEAPFVL	7.2	0/1	0/8	-	319
662	AVLALLFLL	7.2	-	-	-	320
613	DTYDVHLSL	6.72	0/1	0/8	-	321
6	GPLASLLLL	6	0/1	0/8	-	322
564	VLNITDKDL	6	0/1	0/8	-	323
159	AVEKETGWL	6	0/1	0/8	-	324
511	NNIYEVML	6	0/1	0/8	-	325
11	LLLQVCWL	6	-	-	-	326
57	GCPGQEPAL	6	0/1	0/8	-	327
293	EYTLTIQAT	6	0/1	0/8	-	328
79	ETVQERRSL	6	0/1	0/8	-	329
475	SYRILRDP	6	0/1	0/8	-	330
493	GQVTAVGTL	6	0/1	0/8	-	331
661	GAVLALLFL	6	0/1	0/8	-	332
388	GILTTRKGL	6	0/1	0/8	-	333
382	HPESNQGIL	6	0/1	0/8	-	334
663	VLALLFLLL	5.76	-	-	-	335
598	EGDTVVL	5.6	0/1	0/8	-	336
278	TISVISSGL	5.6	0/1	2/8	0/2	337
659	VLGAVLALL	5.6	0/1	0/8	-	338
811	EWGSRFKKL	5.28	0/1	0/8	-	339
445	KVVEVQEGI	5.04	0/1	0/8	-	340
614	TYDVHLSLS	5	0/1	0/8	-	341
142	FYSITGPGA	5	0/1	0/8	-	342
246	IYTYNGVVA	5	0/1	0/8	-	343

[0452] [表 2B-1] 衍生自 CDH3 的 HLA-A*2402 结合 10 聚体肽

[0453]

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
807	DYLNeWGSRF	150	1/3			30
248	TYNGvVAYSI	105	0/3	4/22	0/4	31
667	LFLlVLLLL	42	-	-	-	32
397	DfEAKNQHTL	30	0/3	2/22	0/2	33
332	KYEAbVPENA	21	1/3			34
180	KYELFGHAVS	15	0/3	2/22	0/2	35
510	RNNIYEVmVL	12	0/3	4/22	0/4	36
5	RGPLASLLLL	12	0/3	1/22	0/1	37
477	RILRDPAGWL	12	0/3	1/22	0/1	38
556	CNQSPVRQVL	10.08	0/3	2/22	0/2	39
655	FILPvLGAVL	8.64	1/3			344
662	AVLAILFLLL	8.64	-	-	-	345

[0454] [表 2B-2]

[0455]

277	GTISvISSGL	8.4	0/3	0/20	-	346
781	DYEGsGSDAA	7.5	0/3	0/20	-	347
601	TVVLsLKKFL	7.2	0/3	3/20	0/3	348
158	FAVEketGWL	7.2	0/3	0/20	-	349
665	ALLFILLVLL	7.2	-	-	-	350
259	SQEPkDPHDL	7.2	0/3	0/20	-	351
664	LALLfLLVL	7.2	-	-	-	352
42	GAEQePGQAL	7.2	0/3	1/20	0/1	353
661	GAVLaLLFLL	7.2	-	-	-	354
595	VNEEGDTVVV	7.2	0/2	0/12	-	355
340	NAVGHVQRL	7.2	0/2	0/12	-	356
411	TNEApFVLKL	6.6	0/2	0/12	-	357
470	ENQKsSYRIL	6	1/2			358
10	SLLLIQVCWL	6	0/2	1/12	0/1	359
721	GLEApPEVVL	6	0/2	2/12	0/2	360
345	EVQRITVTDL	6	0/2	4/12	0/4	361
2	GLPRgPLASL	6	0/2	3/12	0/3	362
657	LPVLgAVLAL	6	-	-	-	363
563	QVLNITDKDL	6	0/2	1/12	0/1	364
159	AVEKeTGWLL	6	0/2	2/12	0/2	365
492	SGQVtAVGTL	6	0/2	-	-	366
387	QGILtTRKGL	6	0/2	-	-	367
525	SPPTtGTGTL	6	0/2	2/12	0/2	368
358	NSPAwRATYL	6	0/2	2/12	0/2	369
122	GPFPqRLNQL	5.76	0/2	3/12	0/3	370
753	EIGNfIENL	5.6	0/2	1/12	0/1	371
310	TTAVaVVEIL	5.6	-	-	-	372
246	IYTYnGVVAY	5	0/2	2/12	0/2	373
805	DYDYINEWGS	5	0/2	0/12	-	374

[0456] [表 3A] 衍生自 EPHA4 的 HLA-A*2402 结合 9 聚体肽

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
97	VYIEIKFTL	504	0/2	1/16	0/1	40
453	RYSVALAWL	400	2/3			41
25	VYPANEVTL	300	0/3	0/22	-	42
384	HYTPQQNGL	288	0/3	1/22	0/1	43
5	FYFALFSCl	288	1/2			44
519	GYGDFSEPL	240	0/3	3/22	0/3	45
869	KFGQIVNML	67.2	1/3			46
777	AYTTRGGKI	55	0/3	1/22	0/1	47
420	KYNPNPDQS	18	1/3			48
749	RNlLVNSNL	16.8	0/3	1/22	0/1	49
734	KYlSDMSYV	15	0/3	0/22	-	50
879	KLIRNPNSL	14.4	0/3	0/22	-	51
926	RYKDNFTAA	14.4	0/3	0/22	-	52
834	KAIEEGYRL	14.4	0/3	0/22	-	53
574	KYSKAKQEA	13.2	0/3	0/22	-	54
184	AFQDVGACI	12.6	0/3	1/22	0/1	55
252	WLVPIGNCL	12.096	0/3	0/22	-	56
326	RPPSAPLNL	12	0/3	0/22	-	57
203	KCPLTVRNL	12	0/3	0/22	-	58
360	SYNVVCKKC	11.55	0/3	0/22	-	59

[0457] [表 3B] 衍生自 EPHA4 的 HLA-A*2402 结合 10 聚体肽

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
25	VYPANEVTLL	300	0/3	0/22	-	60
244	MYCGADGEWL	200	0/3	1/22	0/1	61
657	GYTDKQRRDF	120	0/3	1/22	0/1	62
5	FYFAIFSCLF	100	-	-	-	63
102	KFTLRDCNSL	48	0/3	1/22	0/1	64
818	SYGERPYWDM	30	0/3	2/22	0/2	65
4	IFYFALFSC	28.8	-	-	-	66
808	SYGIVMWEVM	25	-	-	-	67
630	EFGEVCSGRL	24	0/3	0/22	-	68
420	KYNPNPDQSV	21.6	0/3	0/22	-	69
930	NFTAAGYTTL	20	0/2	0/16	-	70
675	QFDHPNIIHL	20	0/3	0/22	-	71
708	AFLRKNDGRF	15	0/3	0/22	-	72
579	KQEADEEKHL	12	0/3	1/22	0/1	73
727	RGIGSGMKYL	12	0/3	0/22	-	74
96	RVYIEIKFTL	11.2	0/2	1/16	0/1	75
507	SYVFHVRART	10.5	0/3	1/22	0/1	76
251	EWLVPIGNCL	10.08	0/3	0/22	-	77
24	RVYPANEVTL	9.6	1/3			78
699	EYMENGSLDA	9	0/3	0/22	-	79

[0460] [表 3C] 衍生自 EPHA4 的 HLA-A*0201 结合 9 聚体肽

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
8	ALFSCFLGI	514.942	-	-	-	375
501	GLNPLTSYV	382.536	1/1			376
12	CLFGICDAV	126.098	0/1	1/5	0/1	377
977	QMHGRMVPV	115.534	0/1	1/5	0/1	378
165	KLNTEIRDV	111.979	1/1			379
252	WLVPIGNCL	98.267	0/1	1/5	0/1	380
879	KLIRNPNSL	74.768	0/1	1/5	0/1	381
559	VVILIAAFV	56.902	-	-	-	382
812	VMWEVMSYG	39.386	0/1	0/5	-	383
728	GIGSGMKYL	37.157	0/1	0/5	-	384
750	NILVNSNLV	35.385	0/1	1/5	0/1	385
937	TITLEAVVHV	33.705	0/1	1/5	0/1	386

[0462] [表 4A] 衍生自 ECT2 的 HLA-A*2402 结合 9 聚体肽

[0463]

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
515	TYPPFVNFF	216	1/1			80
140	LYCTSMNNL	200	0/1	0/8	-	81
298	LYVVKQEWf	150	0/1	0/8	-	82
435	NYVNILATI	105	0/1	0/8	-	83
773	IYTADPESF	100	0/1	0/8	-	84
110	LYKADCRVI	50	0/1	0/8	-	85
739	SFQMTSDEL	33	0/1	0/8	-	86
504	IFLKYSKDL	30	0/1	0/8	-	87
867	FFERRSHTL	30	0/1	0/8	-	88
178	DFNSKVTHL	30	0/1	0/8	-	89
61	KQEELIKAL	17.28	0/1	0/8	-	90
657	RGEQVTLFL	16.8	0/1	2/8	0/2	91
568	RLPSVALLL	16.8	0/1	0/8	-	92
550	KPECGRQSL	14.4	0/1	0/8	-	93
470	IFGSIPDIF	14	0/1	0/8	-	94
116	RVIGPPVVL	12	0/1	0/8	-	95
507	KYSKDLVKT	11	0/1	0/8	-	96
223	DFYAAVDDF	10	0/1	0/8	-	97

[0464] [表 4B] 生自 ECT2 的 HLA-A*2402 结合 10 聚体肽

[0465]

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
322	LYEKaNTPEL	330	0/1	0/8	-	98
435	NYVNILATII	90	0/1	0/8	-	99
40	SYVEeEMPQI	90	1/1			100
101	DFQDsVFNDL	72.576	1/1			101
866	SFFErRSHTL	24	0/1	0/8	-	102
811	SFSKtPKRAL	20	0/1	1/8	0/1	103
268	KYLPiGDERC	18	0/1	0/8	-	104
84	EFEGIDSPEF	16.5	0/1	1/8	0/1	105
236	KVPPfQDCIL	14.4	0/1	0/8	-	106
728	RPPTeQANVL	14.4	0/1	0/8	-	107
507	KYSKdLVKTY	12	0/1	0/8	-	108
281	VVEEnIVKDL	10.08	0/1	0/8	-	109

[0466] [表 5A] 衍生自 HIG2 的 HLA-A*2402 结合 9 聚体肽

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
[0467] 19	IFVRVMESL	42	1/3			110
22	RVMESLEGL	14.4	1/3			111
8	YLLGVVLTLL	8.4	1/3			387
7	LYLLGVVLT	7.5	0/2	3/15	0/3	388
23	VMESLEGLL	7.2	0/2	0/16	-	389
9	LLGVVLTLL	5.6	-	-	-	390

[0468] [表 5B] 衍生自 HIG2 的 HLA-A*2402 结合 10 聚体肽

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
[0469] 7	LYLLGVVLTLL	420	1/3			112
22	RVMESLEGLL	17.28	0/3	4/24	0/4	113
8	YLLGVVLTLL	8.4	-	-	-	391
5	LNLYLLGVVL	7.2	0/2	0/12	-	392
46	LANTPTKGL	6	0/2	0/14	-	393
18	SIFVRVMESL	5.6	1/2			394

[0470] [表 5C] 衍生自 HIG2 的 HLA-A*0201 结合 9 聚体肽

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
[0471] 8	YLLGVVLTLL	836.253	1/1			114
13	VTLLSIFV	650.311	0/1	0/12	-	115
15	TLLSIFVRV	488.951	1/1			116
4	VLNLYLLGV	271.948	1/1			117
9	LLGVVLTLL	83.527	0/1	0/12	-	118
22	RVMESLEGL	31.957	0/1	0/12	-	119
6	NLYLLGVVL	28.027	0/1	0/12	-	120

[0472] [表 5D] 衍生自 HIG2 的 HLA-A*0201 结合 10 聚体肽

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
8	YLLGvVLTL	836.253	1/1			121
12	VVLTLISIFV	210.538	-	-	-	122
29	GLLEsPSPGT	113.047	0/1	0/12	-	123
6	NLYLIGVVLT	54.847	-	-	-	124
4	VLNLyLLGVV	14.495	0/1	0/12	-	125
15	TLLSiFVRVM	13.174	0/1	0/12	-	126
18	SIFVrVMESL	12.248	0/1	0/12	-	127
14	LTLLsIFVRV	11.545	-	-	-	128

[0474] [表 6A] INHBB 来源的 HLA-A*2402 结合 9 聚体肽

[0475]

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
383	LYFDDEYNI	60	0/3	0/20	-	129
238	LFERGERRL	30	0/3	1/19	0/1	130
7	RALGAACLL	12	0/3	0/21	-	131
388	EYNIVKRDV	10.5	0/3	0/18	-	132
180	LYLKLLPYV	9	1/2			395
163	ISNEGNQNL	8.64	0/1	0/8	-	396
223	RSGWHTFPL	8	0/1	0/6	-	397
176	ASLWLYLKL	7.92	0/1	0/7	-	398
338	AYLAGVPGS	7.5	0/1	1/7	0/1	399
213	NMVEKRVDL	7.2	0/1	0/8	-	400
102	AMVTALRKL	6.6	0/1	0/8	-	401
250	VQCDSCQEL	6.336	0/1	0/8	-	402
369	NSCCPTKL	6.16	0/1	0/8	-	403
330	NYCEGSCPA	6	0/1	0/7	-	404
172	FVVQASLWL	6	0/1	0/8	-	405
355	VNQYRMRL	6	0/1	0/8	-	406
307	QFFIDFRLI	6	0/1	0/7	-	407
14	LLLLAAGWL	6	-	-	-	408
306	QFFIDFRL	5.6	0/1	0/6	-	409
170	NLFVVQASL	5.6	0/1	0/7	-	410
327	YYGNYCEGS	5	0/1	1/8	0/1	411

[0476] [表 6B] 衍生自 INHBB 的 HLA-A*2402 结合 10 聚体肽

[0477]

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
180	LYLKLLPYVL	360	1/3			133
171	LFVVQASLWL	30	-	-	-	134
305	RQQFFIDFRL	16.8	1/3			135
73	DFLEAVKRHI	12.6	0/3	4/20	0/4	136
7	RALGAACLLL	12	1/3			137
273	RPFVVVQARL	11.2	0/3	1/20	0/1	138
338	AYLAGVPGSA	10	0/3	2/20	0/2	139
169	QNLFvVQASL	8.4	0/1	1/6	0/1	412
249	DVQCdSCQEL	7.92	0/1	4/6	0/4	413
173	VVQAsLWLYL	7.2	0/1	0/6	-	414
383	LYFDdEYNIV	7.2	0/1	0/6	-	415
229	FPLTeAIQAL	7.2	0/1	1/6	0/1	416
299	RTNLcCRQQF	7.2	0/1	5/6	0/5	417
101	AAMVtALRKL	6.6	0/1	2/6	0/2	418
368	VNSCcIPTKL	6.16	0/1	2/6	0/2	419
13	CLLLIAAGWL	6	-	-	-	420
354	VVNQyRMRGL	6	0/1	0/6	-	421
150	DGLAsSRVRL	6	0/1	2/6	0/2	422
293	GLECdGRTNL	6	0/1	0/6		423
330	NYCEgSCPAY	6	0/1	1/6	0/1	424
176	ASLWIYLKLL	6	0/1	1/6	0/1	425
212	WNMVeKRVDL	6	1/1			426
74	FLEAvKRHIL	6	0/1	2/6	0/2	427
331	YCEGsCPAYL	6	0/1	1/6	0/1	428
77	AVKRhILSRL	5.6	0/1	1/6	0/1	429
175	QASLwLYLKL	5.28	0/1	2/6	0/2	430
326	GYYGnYCEGS	5	0/1	1/6	0/1	431
159	LYFFiSNEGN	5	0/1	4/6	0/4	432
327	YYGNyCEGSC	5	0/1	1/6	0/1	433

[0478] [表 6C] 衍生自 INHBB 的 HLA-A*0201 结合 9 聚体肽

[0479]

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
177	SLWLYLKLL	407.808	0/1	0/8		140
14	LLLLAAGWL	96.074	-	-	-	141
170	NLFVVQASL	79.041	0/1	0/8		142
213	NMVEKRVDL	63.256	0/1	0/8		143
172	FVVQASLWL	47.291	0/1	0/8		144
306	QQFFIDFRL	46.48	0/1	0/8		145
281	RLGDSRHRI	42.774	0/1	0/8		146
174	VQASLWLYL	34.427	0/1	0/8		147
257	ELAVVPVFFV	28.69	0/1	1/8	0/1	148
313	RLIGWNDWI	28.116	0/1	1/8	0/1	149
139	RVSEIISFA	22.546	0/1	3/8	0/3	150
151	GLASSRVRL	21.362	0/1	0/8		151
8	ALGAACLLL	21.362	0/1	1/8	0/1	152
250	VQCDCQEL	15.096	0/1	1/8	0/1	153

[0480] [表 6D] 衍生自 INHBB 的 HLA-A*0201 结合 10 聚体肽

[0481]

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
179	WLYLKLLPYV	12951.1	0/1	1/8	0/1	154
301	NLCCRQQFFI	332.806	0/1	0/8		155
237	ALFERGERRL	64.814	0/1	0/8		156
382	MLYFDDEYNI	56.754	0/1	0/8		157
13	LLLLLAAGWL	56.514	-	-	-	158
8	ALGAACLLL	49.134	-	-	-	159
313	RLIGWNDWII	32.081	0/1	0/8		160
173	VVQASLWLYL	29.711	0/1	2/8	0/2	161
256	QELAVVPVFFV	27.521	0/1	0/8		162
162	FISNEGNQNL	13.512	0/1	1/8	0/1	163
305	RQQFFIDFRL	12.562	0/1	0/8		164
362	GLNPGTVNSC	11.426	0/1	0/7		165
85	RLQMRGRPNI	10.433	0/1	1/8	0/1	166
69	RVDGDFLEAV	10.425	0/1	0/8		167

[0482] [表 7A] 衍生自 KIF20A 的 HLA-A*2402 结合 9 聚体肽

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
308	IYNELLYDL	432	0/2	0/14	-	168
621	MYEEKLNIL	432	0/2	0/14	-	169
67	VYLRVRPLL	420	0/2	0/14	-	170
499	KFSAIASQL	56	0/2	0/14	-	171
304	SFFEIYNEL	44.352	0/2	0/14	-	172
187	IFNSLQGQL	36	0/2	0/14	-	173
305	FFEIYNELL	30	1/2			174
23	MFESTAADL	30	0/2	0/14	-	175
256	SFDSGLAGL	20	0/2	0/14	-	176
298	RFSIWISFF	20	-	-	-	177
383	IFSIRILHL	20	1/2			178
647	KIEELEALL	17.28	0/2	0/14	-	179
625	KLNILKESL	14.4	0/2	0/14	-	180
695	KLQQCKAEL	13.2	0/2	0/14	-	181
726	FTIDVDKKL	11.088	0/2	0/14	-	182
688	QLQEVKAKL	11.088	0/2	0/14	-	183

[0484] [表 7B] 衍生自 KIF20A 的 HLA-A*2402 结合 10 聚体肽

[0485]

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
308	IYNEILYDLL	432	0/2	0/14	-	184
182	RSLAIFNSL	24.192	0/2	1/14	0/1	185
304	SFFEIYNELL	24	1/2			186
742	RLLRtELQKL	15.84	0/2	0/14	-	187
739	KNIRILRTEL	15.84	0/2	0/14	-	188
218	RQEEmKKLSL	14.4	0/2	2/14	0/2	189
70	RVRPILPSEL	12.672	0/2	0/14	-	190
871	RILRsRRSPL	12	0/2	0/14	-	191
89	RIENvETLVL	12	0/2	1/14	0/1	192
364	KNQSfASTHL	12	0/2	0/14	-	193
66	KVYLrVRPLL	11.2	1/2			194
60	DSMEkVKVYL	10.08	0/2	0/14	-	195

[0486] [表 8A] 衍生自 KNTC2 的 HLA-A*2402 结合 9 聚体肽

[0487]

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
309	KYQAYMSNL	600	1/3			196
457	VYVPLKELL	432	0/3	0/18	-	197
414	EYHKLARKL	264	0/3	0/18	-	198
139	SYELPDTKF	165	0/3	0/18	-	199
629	KYEKKATLI	150	0/3	0/18	-	200
400	KYARGKEAI	100	0/3	1/18	0/1	201
124	DFLKIFTFL	50.4	1/3			202
134	GFLCPSYEL	33	0/3	0/18	-	203
257	LFNVDAFKL	33	0/3	0/18	-	204
242	SFDEMNAEL	26.4	0/3	0/18	-	205
128	IFTFLYGFL	24	0/3	0/18	-	206
146	KFEEVPRI	18	0/3	1/18	0/1	207
368	RINHERNEL	15.84	0/3	1/18	0/1	208
235	SFMSGADSF	15	0/3	0/18	-	209
154	IFKDLGYPF	14.4	1/3			210
563	EYQLVVQTT	12.6	0/3	0/18	-	211
474	KALNKKMGL	12	0/3	1/18	0/1	212
150	EVPRIFKDL	10.08	1/3			213

[0488] [表 8B] 衍生自 KNTC2 的 HLA-A*2402 结合 10 聚体肽

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
452	KYRAQVYVPL	560	2/3			214
610	EYEECMSEDL	360	0/3	1/18	0/1	215
360	KYSVADIERI	100	0/3	0/18	-	216
227	DYTIKCYESF	100	1/3			217
[0489] 146	KFEEVPRI	50.4	0/3	0/18	-	218
90	AFIQQCIRQL	30	0/3	0/18	-	219
20	RSQDVNKQGL	17.28	0/3	1/18	0/1	220
501	RTLKEEVQKL	15.84	0/3	0/18	-	221
403	RGKEAIETQL	13.44	0/3	1/18	0/1	222
273	RALNEQIARL	12	1/3			223
563	EYQLVVQTTT	10.5	0/3	3/22	0/3	224
467	ETEEEINKAL	10.08	0/3	1/22	0/1	225
541	LLESTVNQGL	10.08	0/3	1/22	0/1	226

[0490] [表 9A] TTK 来源的 HLA-A*0201 结合 9 聚体肽

[0491]

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
462	YMSCFRTPV	878.055	1/1			227
547	KQIYAIKYV	312.218	1/1			228
630	NMLEAVHTI	262.897	0/1	1/8	0/1	229
278	LLNSPDCDV	118.238	0/1	1/8	0/1	230
498	ILATPLQNL	83.527	0/1	0/8	-	231
811	YVLGQLVGL	73.172	0/1	0/8	-	232
719	SLGCILYYM	62.845	1/2			233
670	QMOPDTTSV	50.232	0/1	0/8	-	234
804	GTTEEMKYV	50.102	0/1	0/8	-	235
654	LIVDGMKLK	47.088	0/1	1/8	0/1	236
363	SLLAKLEET	31.074	0/1	0/8	-	237
790	YVQIQTHPV	27.995	0/1	0/8	-	238
785	LLAHPYVQI	26.604	0/1	0/8	-	239
86	KLIGRYSQA	26.082	0/1	0/8	-	240
186	NLNLQKKQL	21.362	0/1	0/8	-	241
671	MQPDTTSVV	20.152	0/1	0/8	-	242
577	KLQQHSDKI	17.892	0/1	0/8	-	243
142	FAFVHISFA	14.856	0/1	0/8	-	244
322	CELRNLKSV	11.509	0/1	0/8	-	245
824	SILKAAKTL	10.868	0/1	0/8	-	246

[0492] [表 9B] 衍生自 TTK 的 HLA-A*0201 结合 10 聚体肽

[0493]

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
68	LLLKLEKNSV	437.482	0/1	0/8	-	247
277	NLLNSPDCDV	257.342	0/1	0/8	-	248
653	FLIVDGMLKL	226.014	0/1	0/8	-	249
423	TTFEQPVFSV	195.487	0/1	0/8	-	250
542	VLNEKKQIYA	190.448	0/1	0/8	-	251
658	GMLKLIDFGI	161.697	0/1	0/8	-	252
194	LLSEEEKKNL	148.896	0/1	0/8	-	253
462	YMSCFRTPVV	94.738	1/1			254
57	MMANNPEDWL	70.685	0/1	0/8	-	255
600	MVMECGNIDL	48.205	0/1	0/8	-	256
689	YMPPEAIKDM	37.961	0/1	0/8	-	257
86	KLIGRYSQAI	36.515	0/1	0/8	-	258
669	NQMCPDTSV	26.092	0/1	1/8	0/1	259
497	QILATPLQNL	24.997	0/1	0/8	-	260
654	LIVDGMLKLI	22.997	0/1	0/8	-	261
186	NLNLQKKQLL	21.362	0/1	1/8	0/1	262
670	QMCPDTSVV	20.595	0/1	0/8	-	263
803	KGTTTEEMKYV	20.102	0/1	0/8	-	264
11	LTIDSIMNKV	15.486	0/1	0/8	-	265
577	KLQQHSDKII	14.971	0/1	0/8	-	266

[0494] [表 10A] 衍生自 URLC10 的 HLA-A*0201 结合 9 聚体肽

[0495]

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
131	KIFPRFFMV	1364.78	0/1	0/8	-	267
204	GLWLAILLL	407.808	0/1	0/8	-	268
65	LLVVALPRV	271.948	0/1	0/8	-	269
60	ALLALLLV	242.674	-	-	-	270
206	WLAILLLA	52.561	1/1			271
212	LLASIAAGL	36.316	1/1			272
210	LLLLASIAA	31.249	0/1	0/8	-	273
137	FMVAKQCSA	16.505	0/1	2/8	0/2	274
58	TMALLALL	15.428	0/1	2/8	0/2	275
59	MALLALLV	13.975	0/1	2/8	0/2	276
209	ILLLLASIA	12.812	0/1	0/8	-	434
208	AILLLLASI	12.208	-	-	-	277
69	ALPRVWTD	8.446	0/1	0/8	-	278
197	SMGESCGGL	8.223	0/1	0/8	-	279
61	LLALLLVVA	7.964	-	-	-	280
67	VVALPRVWT	6.097	0/1	0/8	-	281
72	RVWTDANLT	5.412	0/1	0/8	-	282
160	FLLEPMMPF	5.2	0/1	1/8	0/1	283
62	LALLLVVAL	4.292	0/1	0/8	-	284
57	GTMALLALL	2.525	0/1	1/8	0/1	285

[0496] [表 10B] 衍生自 URLC10 的 HLA-A*0201 结合 10 聚体肽

起始位置	序列	结合得分	阳性供体数	阳性孔数	阳性 CTL 系	
strat position	sequence	Binding Score	positive donor number	positive well number	positive CTL line	SEQ ID NO
64	LLLVVALPRV	1006.21	0/1	0/8	-	286
204	GLWLAILLLL	407.808	0/1	1/8	0/1	287
211	LLLASIAAGL	134.369	1/1			288
258	TMALLALLLV	115.534	-	-	-	289
61	LLALLLVVAL	83.527	-	-	-	290
160	FLLEPMPPFF	65.782	0/1	0/8	-	291
209	ILLLLASIAA	31.249	0/1	0/8	-	292
131	KIFPRFFMVA	26.186	0/1	0/8	-	293
[0497] 60	ALLALLLVVA	17.334	-	-	-	294
66	LVVALPRVWT	6.097	0/1	0/8	-	295
59	MALLALLLVV	5.73	-	-	-	296
2	RLQRPRQAPA	4.968	0/1	1/8	0/1	297
112	CQNPRRCKWT	4.156	0/1	0/8	-	298
72	RVWTDANLTA	3.608	0/1	0/8	-	299
53	WAPLGTMALL	3.139	0/1	0/8	-	300
121	TEPYCVIAAV	3.111	0/1	0/8	-	301
162	LEEPMPFFYL	2.739	0/1	1/8	0/1	302
181	LEGPPINSSV	2.299	0/1	2/8	0/2	303
170	YLKCKKIRYC	2.024	0/1	0/8	-	304
130	VKIFPRFFMV	1.81	0/1	0/8	-	305

[0498] 利用来自 CDH3 的 HLA-A*2402 限制性预测肽对 T 细胞的刺激和 CDH3 衍生肽刺激的 CTL 系的建立

[0499] 根据上文“材料和方法”中说明的方案产生针对 CDH3 衍生肽的 CTL。IFN- γ ELISPOT 测定确定, 所得的 CTL 具有可检测的特异 CTL 活性, 如图 1 所示。特别地, 通过 IFN- γ ELISPOT 测定证明, CDH3-A24-9-513 (SEQ ID NO:19), CDH3-A24-9-406 (SEQ ID NO:22), CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO:30), CDH3-A24-10-332 (SEQ ID NO:34), CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO:344) 和 CDH3-A24-10-470 (SEQ ID NO:358) 与对照相比显示强的 IFN- γ 产生, 并且对如下孔编号中的细胞进行扩增并建立了 CTL 系: 用 SEQ ID NO:19 刺激的 #5, 用 SEQ ID NO:22 刺激的 #2, 用 SEQ ID NO:30 刺激的 #5, 用 SEQ ID NO:34 刺激的 #4, 用 SEQ ID NO:344 刺激的 #1, 和用 SEQ ID NO:358 刺激的 #4。通过 ELISA 确定了与针对没有经过肽冲击的靶标的活性相比对经过肽冲击的靶标具有高的特异 CTL 活性的 CTL 系。结果如图 1 所示。然而, 表 2 所示的其它肽虽然可能具有对 HLA-A*2402 的结合活性, 但未能建立 CTL 系。例如, 图 1a 中显示了典型的阴性肽 (CDH3-A24-10-248)。在本发明中, 选择能够建立 CTL 系的肽作为强的 CTL 刺激肽。

[0500] CDH3 衍生肽刺激的 CTL 克隆的建立

[0501] 进一步, 根据上文“材料和方法”中提出的方案对这些 CTL 系进行有限稀释。来自 CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO:30) #5 和 CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO:344) #1 的 CTL 系的 CTL 克隆的建立如图 1f 和 g 所示。与针对没有经过肽冲击的靶标的活性相比, CTL 克隆对

经过肽冲击的靶标具有强力而特异的 CTL 活性。

[0502] 针对表达 CDH3 和 HLA-A*2402 的细胞的特异 CTL 活性

[0503] 对用这些肽而产生并建立 CTL 系测试了它们识别表达 CDH3 和 HLA-A*2402 的靶细胞的能力。利用全长 CDH3 基因和 HLA-A*2402 分子转染的 COS7 作为内源表达 CDH3 和 HLA-A*2402 的靶细胞的特异性模型,使用针对 CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO:30) 和 CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO:344) 产生的 CTL 系作为效应细胞检验了针对上述 COS7 的特异 CTL 活性。制备用全长 CDH3 而没有用 HLA-A*2402 转染的 COS7 和用 HLA-A*2402 而没有用全长 CDH3 转染的 COS7 作为对照。结果显示对 COS7 具有最高特异性 CTL 活性的 CTL 克隆是同时被 CDH3 和 HLA-A2402 转染的克隆(图 1f 和 g)。

[0504] 这些结果清楚地表明,CDH3-A24-10-807(SEQ ID NO:30) 和 CDH3-A24-10-655(SEQ ID NO:344) 天然地与 HLA-A2402 分子一起表达在靶细胞表面上,并识别 CTL。而且,这些肽是表位肽,可以作为靶定表达 CDH3 的肿瘤的癌症疫苗。

[0505] 用 EPHA4 的 HLA-A*2402 或 HLA-A*0201 限制性预测肽对 T 细胞的刺激以及用 EPHA4 衍生肽刺激的 CTL 系的建立

[0506] 通过 IFN- γ ELISPOT 测定产生了针对 EphA4 衍生肽的 CTL。通过 IFN- γ ELISPOT 测定确定,所得的 CTL 具有可检测的特异 CTL 活性,如图 2 所示。特别地,通过 IFN- γ ELISPOT 测定证明,EphA4-A24-9-453(SEQ ID NO:41), EphA4-A24-9-5(SEQ ID NO:44), EphA4-A24-9-869(SEQ ID NO:46), EphA4-A24-9-420(SEQ ID NO:48), EphA4-A24-10-24(SEQ ID NO:78), EphA4-A02-9-501(SEQ ID NO:376) 和 EphA4-A02-9-165(SEQ ID NO:379) 显示强的 IFN- γ 产生,并且对如下编号的阳性孔中的细胞进行扩增并建立了 CTL 系:用 EphA4-A24-9-453(SEQ ID NO:41) 刺激的 #3,用 EphA4-A24-9-5(SEQ ID NO:44) 刺激的 #2,用 EphA4-A24-9-869(SEQ ID NO:46) 刺激的 #5,用 EphA4-A24-9-420(SEQ ID NO:48) 刺激的 #6,用 EphA4-A24-10-24(SEQ ID NO:78) 刺激的 #4,用 EphA4-A02-9-501(SEQ ID NO:376) 刺激的 #8,和用 EphA4-A02-9-165(SEQ ID NO:379) 刺激的 #3。通过 ELISA 确定了与针对没有经过肽冲击的靶标的活性相比对经肽冲击靶标具有高的特异 CTL 活性的 CTL 系。特别地,针对用 EphA4-A02-9-501(SEQ ID NO:376) 和 EphA4-A02-9-165(SEQ ID NO:379) 刺激的 CTL 系,按照上文“材料和方法”中说明的程序通过 ^{51}Cr - 释放测定进行了检验。结果如图 2a-h 所示。然而,表 3 所示的其它肽虽然可能具有对 HLA-A*2402 或 HLA-A*0201 的结合活性,但未能建立 CTL 系。例如,图 2a 中显示了典型的阴性肽(EphA4-A24-9-384)。在本发明中,选择能够建立 CTL 系的肽作为强的 CTL 刺激肽。

[0507] 用 ECT2 的 HLA-A*2402 限制性预测肽对 T 细胞的刺激以及 ECT2 衍生肽刺激的 CTL 系的建立

[0508] 根据上文“材料和方法”中提出的方案产生了针对 ECT2 衍生肽的 CTL。通过 IFN- γ ELISPOT 测定确定,所得的具有可检测的特异 CTL 活性的 CTL 如图 3 所示。特别地,IFN- γ ELISPOT 测定证明,ECT2-A24-9-515(SEQ ID NO:80), ECT2-A24-10-40(SEQ ID NO:100) 和 ECT2-A24-10-101(SEQ ID NO:101) 显示出强的 IFN- γ 产生,并且对如下编号的阳性孔中的细胞进行扩增并建立了 CTL 系:用 ECT2-A24-9-515(SEQ ID NO:80) 刺激的 #7,用 ECT2-A24-10-40(SEQ ID NO:100) 刺激的 #2,和用 ECT2-A24-10-101(SEQ ID NO:

101) 刺激的 #1。通过 ELISA 确定了与针对没有经过肽冲击的靶标的活性相比对经肽冲击靶标具有高的特异 CTL 活性的 CTL 系。结果如图 3a-d 所示。然而,表 4 所示的其它肽虽然可能具有对 HLA-A*2402 的结合活性,但未能建立 CTL 系。例如,图 3a 中显示了典型的阴性肽 (ECT2-A24-10-322, ECT2-A24-9-657 和 ECT2-A24-10-811)。在本发明中,选择能够建立 CTL 系的肽作为强力的 CTL 刺激肽。

[0509] ECT2 衍生肽刺激的 CTL 克隆的建立

[0510] 进一步,根据上文“材料和方法”中提出的方案对这些 CTL 系进行有限稀释。从 ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO:100) #2CTL 系建立的 CTL 克隆如图 3c 所示。与针对没有经过肽冲击的靶标的活性相比,CTL 克隆对经肽冲击的靶标具有强力而特异的 CTL 活性。

[0511] 针对表达 ECT2 和 HLA-A*2402 的细胞的特异 CTL 活性

[0512] 对于用这些肽产生和建立 CTL 系测试了识别表达 ECT2 和 HLA-A*2402 的靶细胞的能力。利用全长 ECT2 基因和 HLA-A*2402 分子转染的 COS7 作为内源表达 ECT2 和 HLA-A*2402 的靶细胞的特异性模型,使用针对 ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO:100) 和 ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO:101) 产生的 CTL 系作为效应细胞检验了针对上述 COS7 的特异 CTL 活性。制备用全长 ECT2 而没有用 HLA-A*2402 转染的 COS7 和用 HLA-A*2402 而没有用全长 ECT2 转染 (用其它基因例如 URLC10 或 INHBB 代替) 的 COS7 作为对照。显示对 COS7 具有最高的特异性 CTL 活性的 CTL 克隆是同时被 ECT2 和 HLA-A2402 转染的克隆 (图 3c 和 d)。

[0513] 这些结果清楚地表明,ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO:100) 和 ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO:101) 天然地与 HLA-A2402 分子共同表达在靶细胞表面上,并识别 CTL。而且,这些肽是表位肽,可以作为靶定表达 ECT2 的肿瘤的癌症疫苗。

[0514] 针对内源表达 HLA-A*2402 和 ECT2 的癌细胞系的细胞毒活性

[0515] 进一步,根据上文“材料与方法”部分中提出的实验方案通过细胞毒测定测量细胞毒活性。结果如图 3b 所示,受 ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO:80) 刺激的 CTL 克隆针对 HLA-A24 阳性和 ECT 阳性的癌细胞系 TE6 的细胞毒作用显著高于针对 HLA-A24 阴性和 ECT 阳性的癌细胞系 TE5 的作用。

[0516] 用 HIG2 的 HLA-A*2402 或 HLA-A*0201 限制性预测肽刺激 T 细胞和 HIG2 衍生肽刺激的 CTL 系的建立

[0517] 根据上文“材料与方法”部分中说明的实验方案产生了针对 HIG2 衍生肽的 CTL。所得的具有可检测的特异 CTL 活性 (如 IFN-gamma ELISPOT 测定确定的) 的 CTL 如图 4 所示。特别地,IFN-gamma ELISPOT 测定显示, HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO:110)、HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO:111)、HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO:387)、HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO:112)、HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO:394)、HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO:114)、HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO:116)、HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO:117) 和 HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO:121) 展现强的 IFN-gamma 产生,并且对如下编号的阳性孔中的细胞进行了扩增并建立了 CTL 系:用 HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO:110) 刺激的 #6,用 HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO:111) 刺激的 #7,用 HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO:387) 刺激的 5#,用 HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO:112) 刺激的 1#,用 HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO:394) 刺激的 #7,用 HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO:114) 刺激的 #10,用 HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO:116) 刺激的 #10,用

HIG2-A02-9-4(SEQ ID NO:117) 刺激的 #10, 和用 HIG2-A02-10-8(SEQ ID NO:121) 刺激的 #9。通过 ELISA 确定了与针对没有经过肽冲击的靶标的活性相比对经肽冲击靶标具有更高的特异 CTL 活性的 CTL 系。结果如图 4a-j 所示。然而, 表 5 中显示的其它肽虽然可能具有 HLA-A*2402 的结合活性, 但未能建立 CTL 系。例如, 图 4a 显示了典型的阴性肽 (HIG2-A24-9-7)。在本发明中, 选择能够建立 CTL 系的肽作为强力的 CTL 刺激肽。

[0518] HIG2 衍生肽刺激的 CTL 克隆的建立

[0519] 进一步, 根据上文“材料与方法”部分中说明的实验方案对这些 CTL 系进行有限稀释。图 4c、e、f、g 和 i 显示了从如下建立的 CTL 克隆: HIG2-A24-9-22(SEQ ID NO:111) 的 #7CTL 系、HIG2-A24-9-8(SEQ ID NO:387) 的 #5 CTL 系、HIG2-A24-10-7(SEQ ID NO:112) 的 #1 CTL 系、HIG2-A24-10-18(SEQ ID NO:394) 的 #7 CTL 系和 HIG2-A02-9-4(SEQ ID NO:117) 的 #10 CTL 系。与针对没有用肽冲击的靶标的活性相比, CTL 克隆对经肽冲击的靶标具有高效而特异的 CTL 活性。

[0520] 针对表达 HIG2 和 HLA-A*0201 的靶细胞的特异 CTL 活性

[0521] 针对用这些肽产生和建立的 CTL 系, 考察它们识别表达 HIG2 和 HLA-A*0201 的靶细胞的能力。利用转染了全长 HIG2 基因和 HLA-A*0201 分子的 293T 或 COS7 作为内源表达 HIG2 和 HLA-A*0201 的靶细胞的特异性模型, 使用针对 HIG2-A02-9-8(SEQ ID NO:114)、HIG2-A02-9-15(SEQ ID NO:116) 产生的 CTL 系以及针对 HIG2-A02-9-4(SEQ ID NO:117) 产生的 CTL 克隆作为效应细胞, 检验了针对上述 293T 或 COS7 的特异 CTL 活性。制备用全长 ECT2 而没有用 HLA-A*0201 转染的 293T 或 COS7 和用 HLA-A*0201 而没有用全长 ECT2 转染 (或者用其它基因例如 FoxP3 或 TTK 替代) 的 293T 或 COS7 作为对照。对 293T 或 COS7 显示最高的特异 CTL 活性的 CTL 系是同时用 ECT2 和 HLA-A*0201 转染的细胞系 (图 4e, h 和 i)

[0522] 这些结果清楚地表明, HIG2-A02-9-8(SEQ ID NO:114), HIG2-A02-9-15(SEQ ID NO:116) 和 HIG2-A02-9-4(SEQ ID NO:117) 天然地与 HLA-A2402 或 HLA-A0201 分子一起表达在靶细胞表面上, 并识别 CTL。而且, 这些肽是表位肽, 它们可以作为靶向表达 HIG2 的肿瘤的癌疫苗。

[0523] 针对内源表达 HLA-A*0201 和 HIG2 的癌细胞系的细胞毒活性

[0524] 进一步, 根据上文“材料与方法”部分中说明的实验方案通过细胞毒测定测量细胞毒活性。结果如图 4i 所示, 用 HIG2-A02-9-4(SEQ ID NO:117) 刺激的 CTL 克隆针对 HLA-A02 阳性和 HIG2 阳性的癌细胞系 CAki-1 的细胞毒作用显著高于针对 HLA-A02 阴性和 HIG2 阳性的癌细胞系 A498 的细胞毒作用。

[0525] 用来自 INHBB 的 HLA-A*2402 或 HLA-A*0201 限制性预测肽刺激 T 细胞以及 INHBB 衍生肽刺激的 CTL 系的建立

[0526] 根据上文“材料与方法”部分中说明的实验方案产生针对那些 INHBB 衍生肽的 CTL。所得的通过 IFN-gamma ELISPOT 测定确定具有可检测的特异 CTL 活性的 CTL 示于图 5。特别地, IFN-gamma ELISPOT 测定证明, INHBB-A24-9-180(SEQ ID NO:395)、INHBB-A24-10-180(SEQ ID NO:133)、INHBB-A24-10-305(SEQ ID NO:135)、INHBB-A24-10-7(SEQ ID NO:137) 和 INHBB-A24-10-212(SEQ ID NO:426) 显示了强的 IFN-gamma 产生, 并且对如下编号的阳性孔中的细胞进行了扩增并建立了 CTL 系: 用

INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO :395) 刺激的 #7, 用 INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO :133) 刺激的 #3, 用 INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO :135) 刺激的 2#, 用 INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO :137) 刺激的 8# 和 2#, 和用 INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO :426) 刺激的 #1。通过 ELISA 确定了与针对没有经过肽冲击的靶标的活性相比对经肽冲击靶标具有更高的特异 CTL 活性的 CTL 系。结果如图 5b-e 所示。然而, 表 6 中显示的其它肽虽然可能具有 HLA-A*2402 和 HLA*0201 的结合活性, 但未能建立 CTL 系。例如, 图 5a 显示了典型的阴性肽 (INHBB-A24-9-238)。在本发明中, 选择能够建立 CTL 系的肽作为强力的 CTL 刺激肽。

[0527] INHBB 衍生肽刺激的 CTL 克隆的建立

[0528] 进一步, 根据上文“材料与方法”部分中说明的实验方案对这些 CTL 系进行有限稀释。图 5b 和 d 显示了来自 INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO :395) 的 #7CTL 系和 INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO :135) 的 #2CTL 系的 CTL 克隆的建立。与针对没有用肽冲击的靶标的活性相比, CTL 克隆对经过肽冲击的靶标具有强力而特异的 CTL 活性。

[0529] 针对表达 INHBB 和 HLA-A*2402 的靶细胞的特异 CTL 活性

[0530] 针对用这些肽产生和建立的 CTL 系, 测试了它们识别表达 INHBB 和 HLA-A*2402 的靶细胞的能力。利用同时转染了全长 INHBB 基因和 HLA-A*2402 分子的 293T 作为内源表达 INHBB 和 HLA-A*2402 的靶细胞的特异性模型, 使用用 INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO :133) 和 INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO :137) 产生的 CTL 系和用 INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO :135) 产生的 CTL 克隆作为效应细胞测试了针对上述 293T 的特异性 CTL 活性。制备用全长 INHBB 而没有用 HLA-A*2402 转染的 293T 和用 HLA-A*2402 而没有用全长 INHBB 转染的 293T 作为对照。对 293T 具有最高的特异 CTL 活性的 CTL 系是同时转染了 INHBB 和 HLA-A*2402 的细胞系 (图 5c, d 和 e)。

[0531] 这些结果清楚地表明, INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO :135)、INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO :133) 和 INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO :137) 可天然地与 HLA-A2402 分子一起表达在靶细胞表面上, 并识别 CTL。而且, 这些肽是表位肽, 它们可以用作靶向表达 INHBB 的肿瘤的疫苗。

[0532] 针对内源表达 HLA-A*2402 和 INHBB 的癌细胞系的细胞毒活性

[0533] 进一步, 根据上文“材料与方法”部分中说明的实验方案, 通过细胞毒测定法测量细胞毒活性。结果如图 5b 所示, 受 INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO :395) 刺激的 CTL 克隆针对呈 HBA-A24 阳性和 INHBB 阳性的癌细胞系 MIAPaca2 的细胞毒作用显著高于针对呈 HLA-A24 阴性和 INHBB 阳性的癌细胞系 CAki-2 的作用。

[0534] 用 KIF20A 衍生的 HLA-A*2402 限制性预测肽对 T 细胞的刺激和 KIF20A 衍生肽刺激的 CTL 系的建立

[0535] 根据上文“材料与方法”部分中说明的实验方案产生针对衍生自 KIF20A 的那些肽的 CTL。IFN-gamma ELISPOT 测定确定, 所得的经 IFN-gamma ELISPOT 测定确定具有可检测的特异 CTL 活性的 CTL 如图 6 所示。特别地, 根据 IFN-gamma ELISPOT 测定, KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO :174), KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO :178), KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO :186) 和 KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO :194) 呈现强的 IFN-gamma 产生, 并且对如下编号的阳性孔中的细胞进行了扩增并建立了 CTL 系: 用 KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO :174) 刺激的 #2, 用 KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO :178) 刺激

的 #3, 用 KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO :186) 刺激的 5#, 和用 KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO :194) 刺激的 #6。通过 ELISA 确定了与针对没有经过肽冲击的靶标的活性相比对经过肽冲击的靶标具有更高的特异 CTL 活性的 CTL 系。结果如图 6a-e 所示。然而, 表 7 中显示的其它肽虽然可能具有 HLA-A*2402 的结合活性, 但未能建立 CTL 系。例如, 图 6a 显示了典型的阴性肽 (KIF20A-A24-9-647 和 KIF20A-A24-10-182)。在本发明中, 选择能够建立 CTL 系的肽作为强力的 CTL 刺激肽。

[0536] 用 KIF20A 衍生肽刺激的 CTL 克隆的建立

[0537] 进一步, 根据上文“材料与方法”部分中说明的实验方案对这些 CTL 系进行有限稀释。图 6b, d 和 e 显示了来自下述 CTL 系的 CTL 克隆的建立: KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO :174) #2CTL 系、KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO :186) #5CTL 系和 KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO :194) #6CTL 系。与对没有用肽冲击的靶标的活性相比, CTL 克隆对经肽冲击的靶标具有强力而特异的 CTL 活性。

[0538] 针对表达 KIF20A 和 HLA-A*2402 的靶细胞的特异 CTL 活性

[0539] 针对用这些肽产生和建立的 CTL 系, 考察了它们识别表达 KIF20A 和 HLA-A*2402 的靶细胞的能力。以同时转染了全长 KIF20A 基因和 HLA-A*2402 分子的 COS7, 以及电穿孔转染了全长 KIF20A 基因的 A24-LCL 作为内源表达 KIF20A 和 HLA-A*2402 的靶细胞的特异性模型, 使用用 KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO :178) 和 KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO :186) 产生的 CTL 系和用 KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO :194) 产生的 CTL 克隆作为效应细胞, 检验了针对上述 COS7 和 A24-LCL 特异 CTL 活性。制备了用全长 KIF20A 而没有用 HLA-A*2402 转染的 COS7, 以及用 HLA-A*2402 而没有用全长 KIF20A (或者用全长 URL10 基因替换) 转染的 COS7, 用 HLA-A*2402 转染并用 KIF20A-10-308 冲击过的 COS7, 和用模拟载体转染的 A24-LCL 作为对照。对 COS7 具有最高的特异 CTL 活性的 CTL 系是同时用 KIF20A 和 HLA-A*0202 转染的细胞系 (图 6b, c 和 d)。或者, 受 KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO :186) 刺激的 CTL 系显示针对用 KIF20A 转染的 A24-LCL。

[0540] 这些结果清楚地表明, KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO :178), KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO :186) 和 KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO :194) 天然地与 HLA-A2402 分子一起表达在靶细胞表面上, 并识别 CTL。而且, 这些肽是表位肽, 它们可以作为靶向表达 KIF20A 的肿瘤的癌疫苗。

[0541] 针对内源表达 HLA-A*2402 和 KIF20A 的癌细胞系的细胞毒活性

[0542] 进一步, 根据上文“材料与方法”部分中说明的实验方案通过细胞毒测定来测量细胞毒活性。结果如图 6b 和 e 所示, 用 KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO :174) 或 KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO :186) 刺激的 CTL 克隆针对分别呈 HLA-A24 阳性和 KIF20A 阳性的癌细胞系 PK45P 或 MIAPaca2 的细胞毒作用, 显著高于针对呈 HLA-A24 阴性和 KIF20A 阳性的癌细胞系 PK59 的作用。

[0543] 用来自 KNTC2 的 HLA-A*2402 限制性预测肽对 T 细胞的刺激和受 KNTC2 衍生肽刺激的 CTL 系的建立

[0544] 根据上文“材料与方法”部分中说明的实验方案产生针对 KNTC2 衍生肽的 CTL。所得的通过 IFN-gamma ELISPOT 测定确定具有可检测的特异 CTL 活性的 CTL 如图 7 所示。特别地, IFN-gamma ELISPOT 测定显示, KNTC2-A24-9-309 (SEQ

ID NO:196)、KNTC2-A24-9-124(SEQ ID NO:202)、KNTC2-A24-9-154(SEQ ID NO:210)、KNTC2-A24-9-150(SEQ ID NO:213)、KNTC2-A24-10-452(SEQ ID NO:214)、KNTC2-A24-10-227(SEQ ID NO:217) 和 KNTC2-A24-10-273(SEQ ID NO:223) 表现出强的 IFN- γ 产生,并且对如下编号的阳性孔中的细胞进行了扩增并建立了 CTL 系:用 KNTC2-A24-9-309(SEQ ID NO:196) 刺激的 #8,用 KNTC2-A24-9-124(SEQ ID NO:202) 刺激的 #5,用 KNTC2-A24-9-154(SEQ ID NO:210) 刺激的 5#,用 KNTC2-A24-9-150(SEQ ID NO:213) 刺激的 #7,用 KNTC2-A24-10-452(SEQ ID NO:214) 刺激的 #4 和 #5,用 KNTC2-A24-10-227(SEQ ID NO:217) 刺激的 #1,和用 KNTC2-A24-10-273(SEQ ID NO:223) 刺激的 #8。通过 ELISA 确定了与针对没有经过肽冲击的靶标的活性相比对经过肽冲击的靶标具有更高的特异 CTL 活性的 CTL 系。结果如图 7a-h 所示。然而,表 8 中显示的其它肽虽然可能具有 HLA-A*2402 的结合活性,但未能建立 CTL 系。例如,图 7a 显示了典型的阴性肽(KNTC2-A24-10-610)。在本发明中,选择能够建立 CTL 系的肽作为强力的 CTL 刺激肽。

[0545] 受 KNTC2 衍生肽刺激的 CTL 克隆的建立

[0546] 进一步,根据上文“材料与方法”部分中说明的实验方案对这些 CTL 系进行有限稀释。图 7d 和 f 显示了来自如下 CTL 系的 CTL 克隆的建立:KNTC2-A24-9-154(SEQ ID NO:210) #5CTL 系和 KNTC2-A24-10-452(SEQ ID NO:214) #5CTL 系。与对没有用肽冲击的靶标的活性相比,CTL 克隆对经过肽冲击的靶标具有强力而特异的 CTL 活性。

[0547] 针对表达 KNTC2 和 HLA-A*2402 的靶细胞的特异 CTL 活性

[0548] 针对用这些肽产生和建立的 CTL 系,考察了它们识别表达 KNTC2 和 HLA-A*2402 的靶细胞的能力。以同时转染了全长 KNTC2 基因和 HLA-A*2402 分子的 HEK293 作为内源表达 KNTC2 和 HLA-A*2402 的靶细胞的特异性模型,使用用 KNTC2-A24-10-452(SEQ ID NO:214) 产生的 CTL 克隆作为效应细胞检验了针对该 HEK293 的特异 CTL 活性。制备了用全长 KNTC2 而没有用 HLA-A*2402 转染的 HEK293、用 HLA-A*2402 而没有用全长 KNTC2 转染的 HEK293,以及用 HLA-A*2402 转染并用 KNTC29-309 冲击的 HEK293 作为对照。对 HEK293 表现最高特异 CTL 活性的 CTL 系是同时用 KNTC2 和 HLA-A*2402 转染的细胞系(图 7f)。

[0549] 这些结果清楚地表明,KNTC2-A24-10-452(SEQ ID NO:214) 天然地与 HLA-A2402 分子一起表达在靶细胞表面上,并识别 CTL。而且,这些肽是表位肽,它们可以作为靶向表达 KNTC2 的肿瘤的癌疫苗。

[0550] 用来自 TTK 的 HLA-A*0201 限制性预测肽对 T 细胞的刺激和受 TTK 衍生肽刺激的 CTL 系的建立

[0551] TTK 衍生肽的 CTL 根据上文“材料与方法”部分中说明的实验方案加以产生。所得的通过 IFN- γ ELISPOT 测定确定具有可检测的特异 CTL 活性的 CTL 如图 8 所示。如图 8b-d 所示,根据 IFN- γ ELISPOT 测定,TTK-A2-9-462(SEQ ID NO:227)、TTK-A2-9-547(SEQ ID NO:228)、TTK-A2-9-719(SEQ ID NO:233) 和 TTK-A2-10-462(SEQ ID NO:254) 显示强的 IFN- γ 产生,并且对如下编号的阳性孔中的细胞进行了扩增:用 TTK-A2-9-462(SEQ ID NO:227) 刺激的 #4,用 TTK-A2-9-547(SEQ ID NO:228) 刺激的 #2,用 TTK-A2-9-719(SEQ ID NO:233) 刺激的 #1,和用 TTK-A2-10-462(SEQ ID NO:254) 刺激的 #8。通过 ELISA 确定了与针对没有经过肽冲击的靶标的活性相比对经肽冲击的靶标具有更高的特异 CTL 活性的 CTL 系。然而,表 9 中显示的其它肽虽然可能具有 HLA-A*0201 的结

合活性,但未能建立 CTL 系。例如,图 8a 显示了典型的阴性肽 (TTK-A2-9-278)。在本发明中,选择能够建立 CTL 系的肽作为强力的 CTL 刺激肽。

[0552] 受 TTK 衍生肽刺激的 CTL 克隆的建立

[0553] 进一步,根据上文“材料与方法”部分中说明的实验方案对这些 CTL 系进行有限稀释。图 8d, c, d 和 e 显示了来自如下 CTL 系的 CTL 克隆的建立: TTK-A2-9-462 (SEQ ID NO:227) #4CTL 系, TTK-A2-9-547 (SEQ ID NO:228) #2CTL 系, TTK-A2-9-719 (SEQ ID NO:233) #1CTL 系和 TTK-A2-10-462 (SEQ ID NO:254) #8CTL 系。与对没有用肽冲击的靶标的活性相比, CTL 克隆对经过肽冲击的靶标具有强力而特异的 CTL 活性。

[0554] 针对表达 TTK 和 HLA-A*0201 的靶细胞的特异 CTL 活性

[0555] 针对用这些肽产生和建立的 CTL 系,考察了它们识别表达 TTK 和 HLA-A*0201 的靶细胞的能力。以同时转染了全长 TTK 基因和 HLA-A*0201 分子转染的 COS7 作为内源表达 TTK 和 HLA-A*0201 的靶细胞的特异性模型,使用用 TTK-A2-9-462 (SEQ ID NO:227)、TTK-A2-9-547 (SEQ ID NO:228)、TTK-A2-9-719 (SEQ ID NO:233) 和 TTK-A2-10-462 (SEQ ID NO:254) 产生的 CTL 克隆作为效应细胞,检验了针对上述 COS7 的特异 CTL 活性。制备用全长 TTK 而没有用 HLA-A*0201 转染的 COS7,用 HLA-A*0201 而没有用全长 TTK (或者用全长 HIG2 基因代替) 转染的 COS7,和用 HLA-A*0201 转染并用不同靶表位肽冲击的 COS7 作为对照。对 COS7 表现最高的特异 CTL 活性的 CTL 系是同时用 TTK 和 HLA-A*0201 转染的 CTL 系 (图 8b, c, d 和 e)。

[0556] 这些结果清楚地表明, TTK-A2-9-462 (SEQ ID NO:227)、TTK-A2-9-547 (SEQ ID NO:228)、TTK-A2-9-719 (SEQ ID NO:233) 和 TTK-A2-10-462 (SEQ ID NO:254) 天然地与 HLA-A2 分子一起表达在靶细胞表面上,并识别 CTL。而且,这些肽是表位肽,它们可以作为靶向表达 TTK 的肿瘤的癌症疫苗。

[0557] 用来自 URLC10 的 HLA-A*0201 限制性预测肽对 T 细胞的刺激和受 URLC10 衍生肽刺激的 CTL 系的建立

[0558] 根据上文“材料与方法”部分中说明的实验方案产生针对那些衍生自 URLC10 的肽的 CTL。所得的通过 IFN- γ ELISPOT 测定确定具有可检测的特异 CTL 活性的 CTL 如图 9 所示。如图 9b-d 所示,根据 IFN- γ ELISPOT 测定, URLC-A2-9-206 (SEQ ID NO:271), URLC-A2-9-212 (SEQ ID NO:272) 和 URLC-A2-10-211 (SEQ ID NO:288) 表现强的 IFN- γ 产生,并且对如下编号的阳性孔中的细胞进行了扩增:用 URLC-A2-9-206 (SEQ ID NO:271) 刺激的 #7,用 URLC-A2-9-212 (SEQ ID NO:272) 刺激的 #3,和用 URLC-A2-10-211 (SEQ ID NO:288) 刺激的 #5。通过 ELISA 确定了与针对没有经过肽冲击的靶标的活性相比对经肽冲击的靶标具有更高的特异 CTL 活性的 CTL 系。然而,表 10 中显示的其它肽虽然可能具有 HLA-A*0201 的结合活性,但未能建立 CTL 系。例如,图 9a 显示了典型的阴性肽 (URLC-A2-9-58)。在本发明中,选择能够建立 CTL 系的肽作为强力的 CTL 刺激肽。

[0559] 针对表达 URLC10 和 HLA-A*0201 的靶细胞的特异 CTL 活性

[0560] 针对用这些肽产生和建立的 CTL 系,考察了它们识别表达 URLC10 和 HLA-A*0201 的靶细胞的能力。以同时转染了全长 URLC10 基因和 HLA-A*0201 分子的 COS7、Hek293 和 293T 作为内源表达 URLC10 和 HLA-A*0201 的靶细胞的特异性模型,使用用 URLC10-A2-10-211 产生的 CTL 克隆作为效应细胞检验了针对上述 COS7、Hek293 和 293T 的

特异 CTL 活性。制备了用全长 URLC10 而没有用 HLA-A*0201 (用 HLA-A*2402 代替) 转染的 COS7、Hek293 或 293T, 用 HLA-A*0201 而没有用全长 URLC10 转染的 COS7、Hek293 或 293T, 和用 HLA-A*0201 转染并用不同的靶表位肽 (URLC10-A02-10-64) 冲击的 COS7, 作为对照。对 COS7、Hek293 或 293T 表现最高的特异 CTL 活性的 CTL 系是同时用 URLC10 和 HLA-A*0201 转染的 CTL 系 (图 9-2)。

[0561] 这些结果清楚地表明, URLC10-A02-10-211 天然地与 HLA-A*0201 分子一起表达在靶细胞表面上, 并识别 CTL。而且, 这些肽是表位肽, 它们可以作为靶向表达 URLC10 的肿瘤的癌疫苗。

[0562] 抗原肽的同源性分析

[0563] 针对如下肽建立的 CTL 克隆具有高效而特异的 CTL 活性。

- [0564] CDH3-A24-9-513 (SEQ ID NO:19),
- [0565] CDH3-A24-9-406 (SEQ ID NO:22),
- [0566] CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO:30),
- [0567] CDH3-A24-10-332 (SEQ ID NO:34),
- [0568] CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO:344),
- [0569] CDH3-A24-10-470 (SEQ ID NO:358),
- [0570] EphA4-A24-9-453 (SEQ ID NO:41),
- [0571] EphA4-A24-9-5 (SEQ ID NO:44),
- [0572] EphA4-A24-9-869 (SEQ ID NO:46),
- [0573] EphA4-A24-9-420 (SEQ ID NO:48),
- [0574] EphA4-A24-10-24 (SEQ ID NO:78),
- [0575] EphA4-A02-9-501 (SEQ ID NO:376),
- [0576] EphA4-A02-9-165 (SEQ ID NO:379),
- [0577] ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO:80),
- [0578] ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO:100),
- [0579] ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO:101),
- [0580] HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO:110),
- [0581] HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO:111),
- [0582] HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO:387),
- [0583] HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO:112),
- [0584] HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO:394),
- [0585] HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO:114),
- [0586] HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO:116),
- [0587] HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO:117),
- [0588] HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO:121),
- [0589] INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO:395),
- [0590] INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO:133),
- [0591] INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO:135),
- [0592] INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO:137),

[0593] INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO :426),
[0594] KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO :174),
[0595] KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO :178),
[0596] KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO :186),
[0597] KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO :194),
[0598] KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO :196),
[0599] KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO :202),
[0600] KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO :210),
[0601] KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO :213),
[0602] KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO :214),
[0603] KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO :217),
[0604] KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO :223),
[0605] TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO :227),
[0606] TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO :228),
[0607] TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO :233),
[0608] TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO :254),
[0609] URLC-A02-9-206 (SEQ ID NO :271),
[0610] URLC-A02-9-212 (SEQ ID NO :272) 和
[0611] URLC-A02-10-211 (SEQ ID NO :288)

[0612] 这提示, SEQ ID NO :19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288 的序列与从其它已知可以使人免疫系统致敏的分子衍生的肽具有同源性。

[0613] 为了排除这种可能, 用 BLAST 算法 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/blast.cgi>) 使用所述肽序列作为查询序列进行同源性分析。结果没有显示存在显著的序列同源性。

[0614] 这些结果提示, SEQ ID NO :19、22、30、34、344、358、41、44、46、48、78、376、379、80、100、101、110、111、387、112、394、114、116、117、121、395、133、135、137、426、174、178、186、194、196、202、210、213、214、217、223、227、228、233、254、271、272 或 288 的序列是独特的, 因此引发非预期的针对任何无关分子的免疫响应的危险性较低。

[0615] 讨论

[0616] 新 TAA, 特别是可诱导强力且特异的抗肿瘤免疫响应的 TAA 的鉴定, 为进一步推广肽疫苗策略在各类癌症中的临床应用提供了保障 (Boon T. et al., (1996) J Exp Med 183 : 725-9. ; van der Bruggen P et al., (1991) Science 254 : 1643-7. ; Brichard V et al., (1993) J Exp Med 178 : 489-95. ; Kawakami Y et al., (1994) J Exp Med 180 : 347-52. ; Shichijo S et al., (1998) J Exp Med 187 : 277-88. ; Chen YT et al., (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94 : 1914-8. ; Harris CC., (1996) J Natl Cancer Inst 88 : 1442-5. ; Butterfield LH et al., (1999) Cancer Res 59 : 3134-42. ; Vissers JL et al., (1999) Cancer Res 59 : 5554-9. ; van der Burg SH et al., (1996) J. Immunol 156 : 3308-14. ;

Tanaka F et al., (1997)Cancer Res57 :4465-8. ;Fujie T et al., (1999)Int J Cancer 80 :169-72. ;Kikuchi M et al., (1999)Int J Cancer 81 :459-66. ;Oiso M et al., (1999)Int J Cancer 81 :387-94.)。

[0617] cDNA 微阵列技术可以揭示恶性细胞中全面的基因表达模式 (Lin YM, et al., Oncogene. 2002 Jun 13 ;21 :4120-8. ;Kitahara O, et al., Cancer Res. 2001May 1 ;61 :3544-9. ;Suzuki C, et al., Cancer Res. 2003 Nov 1 ;63 :7038-41. ;Ashida S, Cancer Res. 2004 Sep 1 ;64 :5963-72. ;Ochi K, et al., Int J Oncol. 2004Mar ;24(3) :647-55. ;Kaneta Y, et al., Int J Oncol. 2003 Sep ;23 :681-91. ;Obama K, Hepatology. 2005 Jun ;41 :1339-48. ;Kato T, et al., Cancer Res. 2005 Jul1 ;65 :5638-46. ;Kitahara O, et al., Neoplasia. 2002 Jul-Aug ;4 :295-303. ;Saito-Hisaminato A et al., DNA Res 2002, 9 :35-45.), 并且可用于鉴定潜在的 TAA。利用这些技术在各种癌症中被上调的转录本当中鉴定出了新的人类基因, 命名为 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 URLC10。

[0618] 如上文中展示的, CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、NHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 URLC10 在各种癌症中过表达, 但在正常组织中仅显示极小的表达。此外, 这些基因还显示具有与细胞增殖相关的重要功能。因此, 从 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 URLC10 衍生的肽可以用作 TAA 表位, 而这些 TAA 表位可以用于诱导针对癌细胞的显著而特异的免疫响应。

[0619] 因此, 由于 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 URLC10 是新的 TAA, 使用这些表位肽的疫苗可以用于各种癌症或者其它表达这些分子的疾病的免疫治疗。

[0620] 工业实用性

[0621] 本发明鉴定了新的 TAA, 特别是那些可诱导高效而特异的抗肿瘤免疫响应的 TAA。这些 TAA 为进一步开发为针对与 CDH3、EPHA4、ECT2、HIG2、INHBB、KIF20A、KNTC2、TTK 和 / 或 URLC10 过表达相关的疾病 (例如癌症) 的肽疫苗提供了保障。

[0622] 本文通过提述收纳本文中引用的所有专利、专利申请和出版物。

[0623] 尽管本发明通过参考其具体的实施方案进行了详细的说明, 但是应当理解, 前述说明是例示和解释性的, 意在示例说明本发明及其优选实施方案。通过常规的实验, 本领域的技术人员可以容易地认识到, 在不背离本发明精神和范围的前提下可以进行各种改变和修饰。因此, 本发明不受上文说明的限制, 而只由下文的权利要求及其等价物确定。

序列表

<110> 肿瘤疗法科学股份有限公司 (ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.)

<120> 用于表达肿瘤相关抗原的癌症的肽疫苗

<130> ONC-A0704P

<150> US 60/902, 949

<151> 2007-02-21

<160> 434

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 3649

<212> DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<220>

<221> CDS

<222> (508).. (2997)

<400> 1

```

cccgcgtgtag ccgcgtgtgg gaggacgcac gggcctgctt caaagctttg ggataacagc      60
gcctccggggg gataatgaat gcgagacctc cgttttcagt cgacttcaga tgtgtctcca      120
cttttttccg ctgtagccgc aaggcaagga aacatttctc ttcccgtact gaggaggctg      180
aggagtgcac tgggtgttct tttctcctct aaccagaac tgcgagacag aggtgagtc      240
cctgtaaaga acagctccag aaaagccagg agagcgcagg agggcatccg ggaggccagg      300
aggggttcgc tggggcctca accgcaccca catcggtccc acctgcgagg gggcgggacc      360
tcgtggcgct ggaccaatca gcacccacct gcgtcacct ggcctcctcc cgctggetcc      420
cgggggctgc ggtgctcaaa ggggcaagag ctgagcggaa caccggcccc cgctcgcggc      480
agctgcttca cccctctctc tgcagcc atg ggg ctc cct cgt gga cct ctc gcg      534
                                Met Gly Leu Pro Arg Gly Pro Leu Ala
                                1                                5
tct ctc ctc ctt ctc cag gtt tgc tgg ctg cag tgc gcg gcc tcc gag      582
Ser Leu Leu Leu Leu Gln Val Cys Trp Leu Gln Cys Ala Ala Ser Glu
10                                15                                20                                25

```

ccg tgc cgg gcg gtc ttc agg gag gct gaa gtg acc ttg gag gcg gga	630
Pro Cys Arg Ala Val Phe Arg Glu Ala Glu Val Thr Leu Glu Ala Gly	
30 35 40	
ggc gcg gag cag gag ccc ggc cag gcg ctg ggg aaa gta ttc atg ggc	678
Gly Ala Glu Gln Glu Pro Gly Gln Ala Leu Gly Lys Val Phe Met Gly	
45 50 55	
tgc cct ggg caa gag cca gct ctg ttt agc act gat aat gat gac ttc	726
Cys Pro Gly Gln Glu Pro Ala Leu Phe Ser Thr Asp Asn Asp Asp Phe	
60 65 70	
act gtg cgg aat ggc gag aca gtc cag gaa aga agg tca ctg aag gaa	774
Thr Val Arg Asn Gly Glu Thr Val Gln Glu Arg Arg Ser Leu Lys Glu	
75 80 85	
agg aat cca ttg aag atc ttc cca tcc aaa cgt atc tta cga aga cac	822
Arg Asn Pro Leu Lys Ile Phe Pro Ser Lys Arg Ile Leu Arg Arg His	
90 95 100 105	
aag aga gat tgg gtg gtt gct cca ata tct gtc cct gaa aat ggc aag	870
Lys Arg Asp Trp Val Val Ala Pro Ile Ser Val Pro Glu Asn Gly Lys	
110 115 120	
ggc ccc ttc ccc cag aga ctg aat cag ctc aag tct aat aaa gat aga	918
Gly Pro Phe Pro Gln Arg Leu Asn Gln Leu Lys Ser Asn Lys Asp Arg	
125 130 135	
gac acc aag att ttc tac agc atc acg ggg ccg ggg gca gac agc ccc	966
Asp Thr Lys Ile Phe Tyr Ser Ile Thr Gly Pro Gly Ala Asp Ser Pro	
140 145 150	
cct gag ggt gtc ttc gct gta gag aag gag aca ggc tgg ttg ttg ttg	1014
Pro Glu Gly Val Phe Ala Val Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu Leu Leu	
155 160 165	
aat aag cca ctg gac cgg gag gag att gcc aag tat gag ctc ttt ggc	1062
Asn Lys Pro Leu Asp Arg Glu Glu Ile Ala Lys Tyr Glu Leu Phe Gly	
170 175 180 185	
cac gct gtg tca gag aat ggt gcc tca gtg gag gac ccc atg aac atc	1110
His Ala Val Ser Glu Asn Gly Ala Ser Val Glu Asp Pro Met Asn Ile	
190 195 200	
tcc atc atc gtg acc gac cag aat gac cac aag ccc aag ttt acc cag	1158
Ser Ile Ile Val Thr Asp Gln Asn Asp His Lys Pro Lys Phe Thr Gln	
205 210 215	
gac acc ttc cga ggg agt gtc tta gag gga gtc cta cca ggt act tct	1206
Asp Thr Phe Arg Gly Ser Val Leu Glu Gly Val Leu Pro Gly Thr Ser	
220 225 230	

gtg atg cag gtg aca gcc acg gat gag gat gat gcc atc tac acc tac	1254
Val Met Gln Val Thr Ala Thr Asp Glu Asp Asp Ala Ile Tyr Thr Tyr	
235 240 245	
aat ggg gtg gtt gct tac tcc atc cat agc caa gaa cca aag gac cca	1302
Asn Gly Val Val Ala Tyr Ser Ile His Ser Gln Glu Pro Lys Asp Pro	
250 255 260 265	
cac gac ctc atg ttc acc att cac cgg agc aca ggc acc atc agc gtc	1350
His Asp Leu Met Phe Thr Ile His Arg Ser Thr Gly Thr Ile Ser Val	
270 275 280	
atc tcc agt ggc ctg gac cgg gaa aaa gtc cct gag tac aca ctg acc	1398
Ile Ser Ser Gly Leu Asp Arg Glu Lys Val Pro Glu Tyr Thr Leu Thr	
285 290 295	
atc cag gcc aca gac atg gat ggg gac ggc tcc acc acc acg gca gtg	1446
Ile Gln Ala Thr Asp Met Asp Gly Asp Gly Ser Thr Thr Thr Ala Val	
300 305 310	
gca gta gtg gag atc ctt gat gcc aat gac aat gct ccc atg ttt gac	1494
Ala Val Val Glu Ile Leu Asp Ala Asn Asp Asn Ala Pro Met Phe Asp	
315 320 325	
ccc cag aag tac gag gcc cat gtg cct gag aat gca gtg ggc cat gag	1542
Pro Gln Lys Tyr Glu Ala His Val Pro Glu Asn Ala Val Gly His Glu	
330 335 340 345	
gtg cag agg ctg acg gtc act gat ctg gac gcc ccc aac tca cca gcg	1590
Val Gln Arg Leu Thr Val Thr Asp Leu Asp Ala Pro Asn Ser Pro Ala	
350 355 360	
tgg cgt gcc acc tac ctt atc atg ggc ggt gac gac ggg gac cat ttt	1638
Trp Arg Ala Thr Tyr Leu Ile Met Gly Gly Asp Asp Gly Asp His Phe	
365 370 375	
acc atc acc acc cac cct gag agc aac cag ggc atc ctg aca acc agg	1686
Thr Ile Thr Thr His Pro Glu Ser Asn Gln Gly Ile Leu Thr Thr Arg	
380 385 390	
aag ggt ttg gat ttt gag gcc aaa aac cag cac acc ctg tac gtt gaa	1734
Lys Gly Leu Asp Phe Glu Ala Lys Asn Gln His Thr Leu Tyr Val Glu	
395 400 405	
gtg acc aac gag gcc cct ttt gtg ctg aag ctc cca acc tcc aca gcc	1782
Val Thr Asn Glu Ala Pro Phe Val Leu Lys Leu Pro Thr Ser Thr Ala	
410 415 420 425	
acc ata gtg gtc cac gtg gag gat gtg aat gag gca cct gtg ttt gtc	1830
Thr Ile Val Val His Val Glu Asp Val Asn Glu Ala Pro Val Phe Val	
430 435 440	

cca ccc tcc aaa gtc gtt gag gtc cag gag ggc atc ccc act ggg gag	1878
Pro Pro Ser Lys Val Val Glu Val Gln Glu Gly Ile Pro Thr Gly Glu	
445 450 455	
cct gtg tgt gtc tac act gca gaa gac cct gac aag gag aat caa aag	1926
Pro Val Cys Val Tyr Thr Ala Glu Asp Pro Asp Lys Glu Asn Gln Lys	
460 465 470	
atc agc tac cgc atc ctg aga gac cca gca ggg tgg cta gcc atg gac	1974
Ile Ser Tyr Arg Ile Leu Arg Asp Pro Ala Gly Trp Leu Ala Met Asp	
475 480 485	
cca gac agt ggg cag gtc aca gct gtg ggc acc ctc gac cgt gag gat	2022
Pro Asp Ser Gly Gln Val Thr Ala Val Gly Thr Leu Asp Arg Glu Asp	
490 495 500 505	
gag cag ttt gtg agg aac aac atc tat gaa gtc atg gtc ttg gcc atg	2070
Glu Gln Phe Val Arg Asn Asn Ile Tyr Glu Val Met Val Leu Ala Met	
510 515 520	
gac aat gga agc cct ccc acc act ggc acg gga acc ctt ctg cta aca	2118
Asp Asn Gly Ser Pro Pro Thr Thr Gly Thr Gly Thr Leu Leu Leu Thr	
525 530 535	
ctg att gat gtc aat gac cat ggc cca gtc cct gag ccc cgt cag atc	2166
Leu Ile Asp Val Asn Asp His Gly Pro Val Pro Glu Pro Arg Gln Ile	
540 545 550	
acc atc tgc aac caa agc cct gtg cgc cag gtg ctg aac atc acg gac	2214
Thr Ile Cys Asn Gln Ser Pro Val Arg Gln Val Leu Asn Ile Thr Asp	
555 560 565	
aag gac ctg tct ccc cac acc tcc cct ttc cag gcc cag ctc aca gat	2262
Lys Asp Leu Ser Pro His Thr Ser Pro Phe Gln Ala Gln Leu Thr Asp	
570 575 580 585	
gac tca gac atc tac tgg acg gca gag gtc aac gag gaa ggt gac aca	2310
Asp Ser Asp Ile Tyr Trp Thr Ala Glu Val Asn Glu Glu Gly Asp Thr	
590 595 600	
gtg gtc ttg tcc ctg aag aag ttc ctg aag cag gat aca tat gac gtg	2358
Val Val Leu Ser Leu Lys Lys Phe Leu Lys Gln Asp Thr Tyr Asp Val	
605 610 615	
cac ctt tct ctg tct gac cat ggc aac aaa gag cag ctg acg gtg atc	2406
His Leu Ser Leu Ser Asp His Gly Asn Lys Glu Gln Leu Thr Val Ile	
620 625 630	
agg gcc act gtg tgc gac tgc cat ggc cat gtc gaa acc tgc cct gga	2454
Arg Ala Thr Val Cys Asp Cys His Gly His Val Glu Thr Cys Pro Gly	
635 640 645	

ccc tgg aag gga ggt ttc atc ctc cct gtg ctg ggg gct gtc ctg gct	2502
Pro Trp Lys Gly Gly Phe Ile Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu Ala	
650 655 660 665	
ctg ctg ttc ctc ctg ctg gtg ctg ctt ttg ttg gtg aga aag aag cgg	2550
Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu Leu Val Arg Lys Lys Arg	
670 675 680	
aag atc aag gag ccc ctc cta ctc cca gaa gat gac acc cgt gac aac	2598
Lys Ile Lys Glu Pro Leu Leu Leu Pro Glu Asp Asp Thr Arg Asp Asn	
685 690 695	
gtc ttc tac tat ggc gaa gag ggg ggt ggc gaa gag gac cag gac tat	2646
Val Phe Tyr Tyr Gly Glu Glu Gly Gly Glu Glu Asp Gln Asp Tyr	
700 705 710	
gac atc acc cag ctc cac cga ggt ctg gag gcc agg ccg gag gtg gtt	2694
Asp Ile Thr Gln Leu His Arg Gly Leu Glu Ala Arg Pro Glu Val Val	
715 720 725	
ctc cgc aat gac gtg gca cca acc atc atc ccg aca ccc atg tac cgt	2742
Leu Arg Asn Asp Val Ala Pro Thr Ile Ile Pro Thr Pro Met Tyr Arg	
730 735 740 745	
cct cgg cca gcc aac cca gat gaa atc ggc aac ttt ata att gag aac	2790
Pro Arg Pro Ala Asn Pro Asp Glu Ile Gly Asn Phe Ile Ile Glu Asn	
750 755 760	
ctg aag gcg gct aac aca gac ccc aca gcc ccg ccc tac gac acc ctc	2838
Leu Lys Ala Ala Asn Thr Asp Pro Thr Ala Pro Pro Tyr Asp Thr Leu	
765 770 775	
ttg gtg ttc gac tat gag ggc agc ggc tcc gac gcc gcg tcc ctg agc	2886
Leu Val Phe Asp Tyr Glu Gly Ser Gly Ser Asp Ala Ala Ser Leu Ser	
780 785 790	
tcc ctc acc tcc tcc gcc tcc gac caa gac caa gat tac gat tat ctg	2934
Ser Leu Thr Ser Ser Ala Ser Asp Gln Asp Gln Asp Tyr Asp Tyr Leu	
795 800 805	
aac gag tgg ggc agc cgc ttc aag aag ctg gca gac atg tac ggt ggc	2982
Asn Glu Trp Gly Ser Arg Phe Lys Lys Leu Ala Asp Met Tyr Gly Gly	
810 815 820 825	
ggg gag gac gac tag gcggcctgcc tgcagggtg gggaccaaac gtcaggccac	3037
Gly Glu Asp Asp	
agagcatctc caaggggtct cagtcccccc ttgagctgag gacttcggag cttgtcagga	3097
agtggccgta gcaacttggc ggagacaggc tatgagtctg acgttagagt ggtggettcc	3157
ttagcctttc aggatggagg aatgtgggca gtttgacttc agcactgaaa acctctccac	3217
ctgggccagg gttgcctcag aggccaagtt tccagaagcc tcttacctgc cgtaaaatgc	3277

```

tcaacctgtg gtctgggcc tgggcctgct gtgactgacc tacagtggac tttctctctg 3337
gaatggaacc ttcttaggcc tctgggtgca acttaatttt tttttttaat gctatcttca 3397
aaacgttaga gaaagttctt caaaagtgca gcccagagct gctgggcca ctggccgtcc 3457
tgcatttctg gtttccagac cccaatgcct cccattcgga tggatctctg cgtttttata 3517
ctgagtgtgc ctaggttgcc ccttattttt tattttccct gttgcgttgc tatagatgaa 3577
gggtgaggac aatcgtgtat atgtactaga acttttttat taaagaaact tttcccagaa 3637
aaaaaaaaaa aa 3649

```

<210>2

<211>829

<212>PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400>2

```

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

```

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

500	505	510
Ile Tyr Glu Val Met Val Leu Ala Met Asp Asn Gly Ser Pro Pro Thr		
515	520	525
Thr Gly Thr Gly Thr Leu Leu Leu Thr Leu Ile Asp Val Asn Asp His		
530	535	540
Gly Pro Val Pro Glu Pro Arg Gln Ile Thr Ile Cys Asn Gln Ser Pro		
545	550	555
Val Arg Gln Val Leu Asn Ile Thr Asp Lys Asp Leu Ser Pro His Thr		
565	570	575
Ser Pro Phe Gln Ala Gln Leu Thr Asp Asp Ser Asp Ile Tyr Trp Thr		
580	585	590
Ala Glu Val Asn Glu Glu Gly Asp Thr Val Val Leu Ser Leu Lys Lys		
595	600	605
Phe Leu Lys Gln Asp Thr Tyr Asp Val His Leu Ser Leu Ser Asp His		
610	615	620
Gly Asn Lys Glu Gln Leu Thr Val Ile Arg Ala Thr Val Cys Asp Cys		
625	630	635
His Gly His Val Glu Thr Cys Pro Gly Pro Trp Lys Gly Gly Phe Ile		
645	650	655
Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val		
660	665	670
Leu Leu Leu Leu Val Arg Lys Lys Arg Lys Ile Lys Glu Pro Leu Leu		
675	680	685
Leu Pro Glu Asp Asp Thr Arg Asp Asn Val Phe Tyr Tyr Gly Glu Glu		
690	695	700
Gly Gly Gly Glu Glu Asp Gln Asp Tyr Asp Ile Thr Gln Leu His Arg		
705	710	715
Gly Leu Glu Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Arg Asn Asp Val Ala Pro		
725	730	735
Thr Ile Ile Pro Thr Pro Met Tyr Arg Pro Arg Pro Ala Asn Pro Asp		
740	745	750
Glu Ile Gly Asn Phe Ile Ile Glu Asn Leu Lys Ala Ala Asn Thr Asp		
755	760	765
Pro Thr Ala Pro Pro Tyr Asp Thr Leu Leu Val Phe Asp Tyr Glu Gly		
770	775	780
Ser Gly Ser Asp Ala Ala Ser Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ser Ala Ser		
785	790	795
Asp Gln Asp Gln Asp Tyr Asp Tyr Leu Asn Glu Trp Gly Ser Arg Phe		
805	810	815

Lys Lys Leu Ala Asp Met Tyr Gly Gly Gly Glu Asp Asp
820 825

<210>3

<211>3107

<212>DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<220>

<221>CDS

<222>(34).. (2994)

<400>3

```

aagcggcagg agcagcgttg gcaccggcga acc atg gct ggg att ttc tat ttc      54
                                Met Ala Gly Ile Phe Tyr Phe
                                1             5
gcc cta ttt tgc tgt ctc ttc ggg att tgc gac gct gtc aca ggt tcc      102
Ala Leu Phe Ser Cys Leu Phe Gly Ile Cys Asp Ala Val Thr Gly Ser
      10             15             20
agg gta tac ccc gcg aat gaa gtt acc tta ttg gat tcc aga tct gtt      150
Arg Val Tyr Pro Ala Asn Glu Val Thr Leu Leu Asp Ser Arg Ser Val
      25             30             35
cag gga gaa ctt ggg tgg ata gca agc cct ctg gaa gga ggg tgg gag      198
Gln Gly Glu Leu Gly Trp Ile Ala Ser Pro Leu Glu Gly Gly Trp Glu
      40             45             50             55
gaa gtg agt atc atg gat gaa aaa aat aca cca atc cga acc tac caa      246
Glu Val Ser Ile Met Asp Glu Lys Asn Thr Pro Ile Arg Thr Tyr Gln
      60             65             70
gtg tgc aat gtg atg gaa ccc agc cag aat aac tgg cta cga act gat      294
Val Cys Asn Val Met Glu Pro Ser Gln Asn Asn Trp Leu Arg Thr Asp
      75             80             85
tgg atc acc cga gaa ggg gct cag agg gtg tat att gag att aaa ttc      342
Trp Ile Thr Arg Glu Gly Ala Gln Arg Val Tyr Ile Glu Ile Lys Phe
      90             95             100
acc ttg agg gac tgc aat agt ctt ccg ggc gtc atg ggg act tgc aag      390
Thr Leu Arg Asp Cys Asn Ser Leu Pro Gly Val Met Gly Thr Cys Lys
      105            110            115
gag acg ttt aac ctg tac tac tat gaa tca gac aac gac aaa gag cgt      438
Glu Thr Phe Asn Leu Tyr Tyr Tyr Glu Ser Asp Asn Asp Lys Glu Arg

```

120	125	130	135	
ttc atc aga gag aac cag ttt gtc aaa att gac acc att gct gct gat				486
Phe Ile Arg Glu Asn Gln Phe Val Lys Ile Asp Thr Ile Ala Ala Asp				
	140	145	150	
gag agc ttc acc caa gtg gac att ggt gac aga atc atg aag ctg aac				534
Glu Ser Phe Thr Gln Val Asp Ile Gly Asp Arg Ile Met Lys Leu Asn				
	155	160	165	
acc gag atc cgg gat gta ggg cca tta agc aaa aag ggg ttt tac ctg				582
Thr Glu Ile Arg Asp Val Gly Pro Leu Ser Lys Lys Gly Phe Tyr Leu				
	170	175	180	
gct ttt cag gat gtg ggg gcc tgc atc gcc ctg gta tca gtc cgt gtg				630
Ala Phe Gln Asp Val Gly Ala Cys Ile Ala Leu Val Ser Val Arg Val				
	185	190	195	
ttc tat aaa aag tgt cca ctc aca gtc cgc aat ctg gcc cag ttt cct				678
Phe Tyr Lys Lys Cys Pro Leu Thr Val Arg Asn Leu Ala Gln Phe Pro				
200	205	210	215	
gac acc atc aca ggg gct gat acg tct tcc ctg gtg gaa gtt cga ggc				726
Asp Thr Ile Thr Gly Ala Asp Thr Ser Ser Leu Val Glu Val Arg Gly				
	220	225	230	
tcc tgt gtc aac aac tca gaa gag aaa gat gtg cca aaa atg tac tgt				774
Ser Cys Val Asn Asn Ser Glu Glu Lys Asp Val Pro Lys Met Tyr Cys				
	235	240	245	
ggg gca gat ggt gaa tgg ctg gta ccc att ggc aac tgc cta tgc aac				822
Gly Ala Asp Gly Glu Trp Leu Val Pro Ile Gly Asn Cys Leu Cys Asn				
	250	255	260	
gct ggg cat gag gag cgg agc gga gaa tgc caa gct tgc aaa att gga				870
Ala Gly His Glu Glu Arg Ser Gly Glu Cys Gln Ala Cys Lys Ile Gly				
	265	270	275	
tat tac aag gct ctc tcc acg gat gcc acc tgt gcc aag tgc cca ccc				918
Tyr Tyr Lys Ala Leu Ser Thr Asp Ala Thr Cys Ala Lys Cys Pro Pro				
280	285	290	295	
cac agc tac tct gtc tgg gaa gga gcc acc tcg tgc acc tgt gac cga				966
His Ser Tyr Ser Val Trp Glu Gly Ala Thr Ser Cys Thr Cys Asp Arg				
	300	305	310	
ggc ttt ttc aga gct gac aac gat gct gcc tct atg ccc tgc acc cgt				1014
Gly Phe Phe Arg Ala Asp Asn Asp Ala Ala Ser Met Pro Cys Thr Arg				
	315	320	325	
cca cca tct gct ccc ctg aac ttg att tca aat gtc aac gag aca tct				1062
Pro Pro Ser Ala Pro Leu Asn Leu Ile Ser Asn Val Asn Glu Thr Ser				

330	335	340	
gtg aac ttg gaa tgg agt agc cct cag aat aca ggt ggc cgc cag gac			1110
Val Asn Leu Glu Trp Ser Ser Pro Gln Asn Thr Gly Gly Arg Gln Asp			
345	350	355	
att tcc tat aat gtg gta tgc aag aaa tgt gga gct ggt gac ccc agc			1158
Ile Ser Tyr Asn Val Val Cys Lys Lys Cys Gly Ala Gly Asp Pro Ser			
360	365	370	375
aag tgc cga ccc tgt gga agt ggg gtc cac tac acc cca cag cag aat			1206
Lys Cys Arg Pro Cys Gly Ser Gly Val His Tyr Thr Pro Gln Gln Asn			
380	385	390	
ggc ttg aag acc acc aaa gtc tcc atc act gac ctc cta gct cat acc			1254
Gly Leu Lys Thr Thr Lys Val Ser Ile Thr Asp Leu Leu Ala His Thr			
395	400	405	
aat tac acc ttt gaa atc tgg gct gtg aat gga gtg tcc aaa tat aac			1302
Asn Tyr Thr Phe Glu Ile Trp Ala Val Asn Gly Val Ser Lys Tyr Asn			
410	415	420	
cct aac cca gac caa tca gtt tct gtc act gtg acc acc aac caa gca			1350
Pro Asn Pro Asp Gln Ser Val Ser Val Thr Val Thr Thr Asn Gln Ala			
425	430	435	
gca cca tca tcc att gct ttg gtc cag gct aaa gaa gtc aca aga tac			1398
Ala Pro Ser Ser Ile Ala Leu Val Gln Ala Lys Glu Val Thr Arg Tyr			
440	445	450	455
agt gtg gca ctg gct tgg ctg gaa cca gat cgg ccc aat ggg gta atc			1446
Ser Val Ala Leu Ala Trp Leu Glu Pro Asp Arg Pro Asn Gly Val Ile			
460	465	470	
ctg gaa tat gaa gtc aag tat tat gag aag gat cag aat gag cga agc			1494
Leu Glu Tyr Glu Val Lys Tyr Tyr Glu Lys Asp Gln Asn Glu Arg Ser			
475	480	485	
tat cgt ata gtt cgg aca gct gcc agg aac aca gat atc aaa ggc ctg			1542
Tyr Arg Ile Val Arg Thr Ala Ala Arg Asn Thr Asp Ile Lys Gly Leu			
490	495	500	
aac cct ctc act tcc tat gtt ttc cac gtg cga gcc agg aca gca gct			1590
Asn Pro Leu Thr Ser Tyr Val Phe His Val Arg Ala Arg Thr Ala Ala			
505	510	515	
ggc tat gga gac ttc agt gag ccc ttg gag gtt aca acc aac aca gtg			1638
Gly Tyr Gly Asp Phe Ser Glu Pro Leu Glu Val Thr Thr Asn Thr Val			
520	525	530	535
cct tcc cgg atc att gga gat ggg gct aac tcc aca gtc ctt ctg gtc			1686
Pro Ser Arg Ile Ile Gly Asp Gly Ala Asn Ser Thr Val Leu Leu Val			

540	545	550	
tct gtc tcg ggc agt gtg gtg ctg gtg gta att ctc att gca gct ttt			1734
Ser Val Ser Gly Ser Val Val Leu Val Val Ile Leu Ile Ala Ala Phe			
555	560	565	
gtc atc agc cgg aga cgg agt aaa tac agt aaa gcc aaa caa gaa gcg			1782
Val Ile Ser Arg Arg Arg Ser Lys Tyr Ser Lys Ala Lys Gln Glu Ala			
570	575	580	
gat gaa gag aaa cat ttg aat caa ggt gta aga aca tat gtg gac ccc			1830
Asp Glu Glu Lys His Leu Asn Gln Gly Val Arg Thr Tyr Val Asp Pro			
585	590	595	
ttt acg tac gaa gat ccc aac caa gca gtg cga gag ttt gcc aaa gaa			1878
Phe Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Gln Ala Val Arg Glu Phe Ala Lys Glu			
600	605	610	615
att gac gca tcc tgc att aag att gaa aaa gtt ata gga gtt ggt gaa			1926
Ile Asp Ala Ser Cys Ile Lys Ile Glu Lys Val Ile Gly Val Gly Glu			
620	625	630	
ttt ggt gag gta tgc agt ggg cgt ctc aaa gtg cct ggc aag aga gag			1974
Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly Arg Leu Lys Val Pro Gly Lys Arg Glu			
635	640	645	
atc tgt gtg gct atc aag act ctg aaa gct ggt tat aca gac aaa cag			2022
Ile Cys Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys Ala Gly Tyr Thr Asp Lys Gln			
650	655	660	
agg aga gac ttc ctg agt gag gcc agc atc atg gga cag ttt gac cat			2070
Arg Arg Asp Phe Leu Ser Glu Ala Ser Ile Met Gly Gln Phe Asp His			
665	670	675	
ccg aac atc att cac ttg gaa ggc gtg gtc act aaa tgt aaa cca gta			2118
Pro Asn Ile Ile His Leu Glu Gly Val Val Thr Lys Cys Lys Pro Val			
680	685	690	695
atg atc ata aca gag tac atg gag aat ggc tcc ttg gat gca ttc ctc			2166
Met Ile Ile Thr Glu Tyr Met Glu Asn Gly Ser Leu Asp Ala Phe Leu			
700	705	710	
agg aaa aat gat ggc aga ttt aca gtc att cag ctg gtg ggc atg ctt			2214
Arg Lys Asn Asp Gly Arg Phe Thr Val Ile Gln Leu Val Gly Met Leu			
715	720	725	
cgt ggc att ggg tct ggg atg aag tat tta tct gat atg agc tat gtg			2262
Arg Gly Ile Gly Ser Gly Met Lys Tyr Leu Ser Asp Met Ser Tyr Val			
730	735	740	
cat cgt gat ctg gcc gca cgg aac atc ctg gtg aac agc aac ttg gtc			2310
His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val			

745	750	755	
tgc aaa gtg tct gat ttt ggc atg tcc cga gtg ctt gag gat gat ccg			2358
Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Met Ser Arg Val Leu Glu Asp Asp Pro			
760	765	770	775
gaa gca gct tac acc acc agg ggt ggc aag att cct atc cgg tgg act			2406
Glu Ala Ala Tyr Thr Thr Arg Gly Gly Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr			
780	785	790	
gcg cca gaa gca att gcc tat cgt aaa ttc aca tca gca agt gat gta			2454
Ala Pro Glu Ala Ile Ala Tyr Arg Lys Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val			
795	800	805	
tgg agc tat gga atc gtt atg tgg gaa gtg atg tcg tac ggg gag agg			2502
Trp Ser Tyr Gly Ile Val Met Trp Glu Val Met Ser Tyr Gly Glu Arg			
810	815	820	
ccc tat tgg gat atg tcc aat caa gat gtg att aaa gcc att gag gaa			2550
Pro Tyr Trp Asp Met Ser Asn Gln Asp Val Ile Lys Ala Ile Glu Glu			
825	830	835	
ggc tat cgg tta ccc cct cca atg gac tgc ccc att gcg ctc cac cag			2598
Gly Tyr Arg Leu Pro Pro Pro Met Asp Cys Pro Ile Ala Leu His Gln			
840	845	850	855
ctg atg cta gac tgc tgg cag aag gag agg agc gac agg cct aaa ttt			2646
Leu Met Leu Asp Cys Trp Gln Lys Glu Arg Ser Asp Arg Pro Lys Phe			
860	865	870	
ggg cag att gtc aac atg ttg gac aaa ctc atc cgc aac ccc aac agc			2694
Gly Gln Ile Val Asn Met Leu Asp Lys Leu Ile Arg Asn Pro Asn Ser			
875	880	885	
ttg aag agg aca ggg acg gag agc tcc aga cct aac act gcc ttg ttg			2742
Leu Lys Arg Thr Gly Thr Glu Ser Ser Arg Pro Asn Thr Ala Leu Leu			
890	895	900	
gat cca agc tcc cct gaa ttc tct gct gtg gta tca gtg ggc gat tgg			2790
Asp Pro Ser Ser Pro Glu Phe Ser Ala Val Val Ser Val Gly Asp Trp			
905	910	915	
ctc cag gcc att aaa atg gac cgg tat aag gat aac ttc aca gct gct			2838
Leu Gln Ala Ile Lys Met Asp Arg Tyr Lys Asp Asn Phe Thr Ala Ala			
920	925	930	935
ggt tat acc aca cta gag gct gtg gtg cac gtg aac cag gag gac ctg			2886
Gly Tyr Thr Thr Leu Glu Ala Val Val His Val Asn Gln Glu Asp Leu			
940	945	950	
gca aga att ggt atc aca gcc atc acg cac cag aat aag att ttg agc			2934
Ala Arg Ile Gly Ile Thr Ala Ile Thr His Gln Asn Lys Ile Leu Ser			

955	960	965	
agt gtc cag gca atg cga acc caa atg cag cag atg cac ggc aga atg			2982
Ser Val Gln Ala Met Arg Thr Gln Met Gln Gln Met His Gly Arg Met			
970	975	980	
gtt ccc gtc tga gccagtactg aataaactca aaactcttga aattagttta			3034
Val Pro Val			
985			
cctcatccat gcactttaat tgaagaactg cacttttttt acttcgtctt cgccctctga			3094
aattaaagaa atg			3107

<210>4

<211>986

<212>PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400>4

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

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

	485		490		495
Asn Thr Asp Ile Lys Gly Leu Asn Pro Leu Thr Ser Tyr Val Phe His					
	500		505		510
Val Arg Ala Arg Thr Ala Ala Gly Tyr Gly Asp Phe Ser Glu Pro Leu					
	515		520		525
Glu Val Thr Thr Asn Thr Val Pro Ser Arg Ile Ile Gly Asp Gly Ala					
	530		535		540
Asn Ser Thr Val Leu Leu Val Ser Val Ser Gly Ser Val Val Leu Val					
545		550		555	560
Val Ile Leu Ile Ala Ala Phe Val Ile Ser Arg Arg Arg Ser Lys Tyr					
	565		570		575
Ser Lys Ala Lys Gln Glu Ala Asp Glu Glu Lys His Leu Asn Gln Gly					
	580		585		590
Val Arg Thr Tyr Val Asp Pro Phe Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Gln Ala					
	595		600		605
Val Arg Glu Phe Ala Lys Glu Ile Asp Ala Ser Cys Ile Lys Ile Glu					
	610		615		620
Lys Val Ile Gly Val Gly Glu Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly Arg Leu					
625		630		635	640
Lys Val Pro Gly Lys Arg Glu Ile Cys Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys					
	645		650		655
Ala Gly Tyr Thr Asp Lys Gln Arg Arg Asp Phe Leu Ser Glu Ala Ser					
	660		665		670
Ile Met Gly Gln Phe Asp His Pro Asn Ile Ile His Leu Glu Gly Val					
	675		680		685
Val Thr Lys Cys Lys Pro Val Met Ile Ile Thr Glu Tyr Met Glu Asn					
	690		695		700
Gly Ser Leu Asp Ala Phe Leu Arg Lys Asn Asp Gly Arg Phe Thr Val					
705		710		715	720
Ile Gln Leu Val Gly Met Leu Arg Gly Ile Gly Ser Gly Met Lys Tyr					
	725		730		735
Leu Ser Asp Met Ser Tyr Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile					
	740		745		750
Leu Val Asn Ser Asn Leu Val Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Met Ser					
	755		760		765
Arg Val Leu Glu Asp Asp Pro Glu Ala Ala Tyr Thr Thr Arg Gly Gly					
	770		775		780
Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ile Ala Tyr Arg Lys					
785		790		795	800

Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Val Met Trp Glu	
805	810 815
Val Met Ser Tyr Gly Glu Arg Pro Tyr Trp Asp Met Ser Asn Gln Asp	
820	825 830
Val Ile Lys Ala Ile Glu Glu Gly Tyr Arg Leu Pro Pro Pro Met Asp	
835	840 845
Cys Pro Ile Ala Leu His Gln Leu Met Leu Asp Cys Trp Gln Lys Glu	
850	855 860
Arg Ser Asp Arg Pro Lys Phe Gly Gln Ile Val Asn Met Leu Asp Lys	
865	870 875 880
Leu Ile Arg Asn Pro Asn Ser Leu Lys Arg Thr Gly Thr Glu Ser Ser	
885	890 895
Arg Pro Asn Thr Ala Leu Leu Asp Pro Ser Ser Pro Glu Phe Ser Ala	
900	905 910
Val Val Ser Val Gly Asp Trp Leu Gln Ala Ile Lys Met Asp Arg Tyr	
915	920 925
Lys Asp Asn Phe Thr Ala Ala Gly Tyr Thr Thr Leu Glu Ala Val Val	
930	935 940
His Val Asn Gln Glu Asp Leu Ala Arg Ile Gly Ile Thr Ala Ile Thr	
945	950 955 960
His Gln Asn Lys Ile Leu Ser Ser Val Gln Ala Met Arg Thr Gln Met	
965	970 975
Gln Gln Met His Gly Arg Met Val Pro Val	
980	985

<210>5

<211>4349

<212>DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<220>

<221>CDS

<222>(445).. (3093)

<400>5

tttttgaate ggttgtggcg gccgcggcga ggaatggcgg tatttgtgag aggagtcggc	60
gtttgaagag gtggaactcc tagggctttt ttgagagtga cggagtctac ctcttggttac	120
ctagactgga gtgcagtggc acgatctcgg ctcaactgcaa cctctgcctc cggggttcaa	180
gcgattctcc tgcctcagcc tcctgagtag ctgggattac aggtgcctgc caccaagccc	240

agctaatttt	tgtattttta	gtagagatgg	ggtttcattg	tgttggccag	gctggctctcg	300
aactcctgac	ctcgtgatec	gcccgccttg	gcctcccaaa	gtgctaggat	tacaagtggt	360
agccaccgcg	tccggccttt	caaatggat	ttttgatttt	cctcttccag	tccttaaagc	420
agctgattta	gaagaataca	aatc atg	gct gaa	aat agt	gta tta	aca tcc
Met Ala Glu Ash Ser Val Leu Thr Ser						
1		5				
act act	ggg agg	act agc	ttg gca	gac tct	tcc att	ttt gat
Thr Thr	Gly Arg	Thr Ser	Leu Ala	Asp Ser	Ser Ser	Ile Phe
10	15	20	25	30	35	40
ggt act	gag att	tcc aag	gaa aac	tta ctt	att gga	tct act
Val Thr	Glu Ile	Ser Lys	Glu Asn	Leu Leu	Ile Gly	Ser Thr
30		35		40		
gta gaa	gag atg	cct cag	att gaa	aca aga	gtg ata	ttg gtt
Val Glu	Glu Met	Pro Gln	Ile Glu	Thr Arg	Val Ile	Leu Val
45		50		55		
gct gga	aaa caa	gaa gaa	ctt ata	aaa gcc	tta aag	gac att
Ala Gly	Lys Gln	Glu Glu	Leu Ile	Lys Ala	Leu Lys	Asp Ile
60		65		70		
ggc ttt	gta aag	atg gag	tca gtg	gaa gaa	ttt gaa	ggg ttg
Gly Phe	Val Lys	Met Glu	Ser Val	Glu Glu	Phe Glu	Gly Leu
75		80		85		
ccg gaa	ttt gaa	aat gta	ttt gta	gtc acg	gac ttt	cag gat
Pro Glu	Phe Glu	Asn Val	Phe Val	Val Thr	Asp Phe	Gln Asp
90	95	100	105	110	115	120
ttt aat	gac ctc	tac aag	gct gat	tgt aga	ggt att	gga cca
Phe Asn	Asp Leu	Tyr Lys	Ala Asp	Cys Arg	Val Ile	Gly Pro
110		115		120		
gta tta	aat tgt	tca caa	aaa gga	gag cct	ttg cca	ttt tca
Val Leu	Asn Cys	Ser Gln	Lys Gly	Glu Pro	Leu Pro	Phe Ser
125		130		135		
ccg ttg	tat tgt	aca agt	atg atg	aat cta	gta cta	tgc ttt
Pro Leu	Tyr Cys	Thr Ser	Met Met	Asn Leu	Val Leu	Cys Phe
140		145		150		
ttt agg	aaa aaa	gaa gaa	cta gtc	agg ttg	gtg aca	ttg gtc
Phe Arg	Lys Lys	Glu Glu	Leu Val	Arg Leu	Val Thr	Leu Val
155		160		165		
atg ggt	gga gtt	att cga	aaa gac	ttt aat	tca aaa	ggt aca
Met Gly	Gly Val	Ile Arg	Lys Asp	Phe Asn	Ser Lys	Val Thr
170	175	180	185	190	195	200

gtg gca aat tgt aca caa gga gaa aaa ttc agg gtt gct gtg agt cta	1047
Val Ala Asn Cys Thr Gln Gly Glu Lys Phe Arg Val Ala Val Ser Leu	
190 195 200	
ggt act cca att atg aag cca gaa tgg att tat aaa gct tgg gaa agg	1095
Gly Thr Pro Ile Met Lys Pro Glu Trp Ile Tyr Lys Ala Trp Glu Arg	
205 210 215	
cgg aat gaa cag gat ttc tat gca gca gtt gat gac ttt aga aat gaa	1143
Arg Asn Glu Gln Asp Phe Tyr Ala Ala Val Asp Asp Phe Arg Asn Glu	
220 225 230	
ttt aaa gtt cct cca ttt caa gat tgt att tta agt ttc ctg gga ttt	1191
Phe Lys Val Pro Pro Phe Gln Asp Cys Ile Leu Ser Phe Leu Gly Phe	
235 240 245	
tca gat gaa gag aaa acc aat atg gaa gaa atg act gaa atg caa gga	1239
Ser Asp Glu Glu Lys Thr Asn Met Glu Glu Met Thr Glu Met Gln Gly	
250 255 260 265	
ggt aaa tat tta ccg ctt gga gat gaa aga tgc act cac ctt gta gtt	1287
Gly Lys Tyr Leu Pro Leu Gly Asp Glu Arg Cys Thr His Leu Val Val	
270 275 280	
gaa gag aat ata gta aaa gat ctt ccc ttt gaa cct tca aag aaa ctt	1335
Glu Glu Asn Ile Val Lys Asp Leu Pro Phe Glu Pro Ser Lys Lys Leu	
285 290 295	
tat gtt gtc aag caa gag tgg ttc tgg gga agc att caa atg gat gcc	1383
Tyr Val Val Lys Gln Glu Trp Phe Trp Gly Ser Ile Gln Met Asp Ala	
300 305 310	
cga gct gga gaa act atg tat tta tat gaa aag gca aat act cct gag	1431
Arg Ala Gly Glu Thr Met Tyr Leu Tyr Glu Lys Ala Asn Thr Pro Glu	
315 320 325	
ctc aag aaa tca gtg tca atg ctt tct cta aat acc cct aac agc aat	1479
Leu Lys Lys Ser Val Ser Met Leu Ser Leu Asn Thr Pro Asn Ser Asn	
330 335 340 345	
cgc aaa cga cgt cgt tta aaa gaa aca ctt gct cag ctt tca aga gag	1527
Arg Lys Arg Arg Arg Leu Lys Glu Thr Leu Ala Gln Leu Ser Arg Glu	
350 355 360	
aca gac gtg tca cca ttt cca ccc cgt aag cgc cca tca gct gag cat	1575
Thr Asp Val Ser Pro Phe Pro Pro Arg Lys Arg Pro Ser Ala Glu His	
365 370 375	
tcc ctt tcc ata ggg tca ctc cta gat atc tcc aac aca cca gag tct	1623
Ser Leu Ser Ile Gly Ser Leu Leu Asp Ile Ser Asn Thr Pro Glu Ser	
380 385 390	

agc att aac tat gga gac acc cca aag tct tgt act aag tct tct aaa	1671
Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Thr Pro Lys Ser Cys Thr Lys Ser Ser Lys	
395 400 405	
agc tcc act cca gtt cct tca aag cag tca gca agg tgg caa gtt gca	1719
Ser Ser Thr Pro Val Pro Ser Lys Gln Ser Ala Arg Trp Gln Val Ala	
410 415 420 425	
aaa gag ctt tat caa act gaa agt aat tat gtt aat ata ttg gca aca	1767
Lys Glu Leu Tyr Gln Thr Glu Ser Asn Tyr Val Asn Ile Leu Ala Thr	
430 435 440	
att att cag tta ttt caa gta cca ttg gaa gag gaa gga caa cgt ggt	1815
Ile Ile Gln Leu Phe Gln Val Pro Leu Glu Glu Glu Gly Gln Arg Gly	
445 450 455	
gga cct atc ctt gca cca gag gag att aag act att ttt ggt agc atc	1863
Gly Pro Ile Leu Ala Pro Glu Glu Ile Lys Thr Ile Phe Gly Ser Ile	
460 465 470	
cca gat atc ttt gat gta cac act aag ata aag gat gat ctt gaa gac	1911
Pro Asp Ile Phe Asp Val His Thr Lys Ile Lys Asp Asp Leu Glu Asp	
475 480 485	
ctt ata gtt aat tgg gat gag agc aaa agc att ggt gac att ttt ctg	1959
Leu Ile Val Asn Trp Asp Glu Ser Lys Ser Ile Gly Asp Ile Phe Leu	
490 495 500 505	
aaa tat tca aaa gat ttg gta aaa acc tac cct ccc ttt gta aac ttc	2007
Lys Tyr Ser Lys Asp Leu Val Lys Thr Tyr Pro Pro Phe Val Asn Phe	
510 515 520	
ttt gaa atg agc aag gaa aca att att aaa tgt gaa aaa cag aaa cca	2055
Phe Glu Met Ser Lys Glu Thr Ile Ile Lys Cys Glu Lys Gln Lys Pro	
525 530 535	
aga ttt cat gct ttt ctc aag ata aac caa gca aaa cca gaa tgt gga	2103
Arg Phe His Ala Phe Leu Lys Ile Asn Gln Ala Lys Pro Glu Cys Gly	
540 545 550	
cgg cag agc ctt gtt gaa ctt ctt atc cga cca gta cag agg tta ccc	2151
Arg Gln Ser Leu Val Glu Leu Leu Ile Arg Pro Val Gln Arg Leu Pro	
555 560 565	
agt gtt gca tta ctt tta aat gat ctt aag aag cat aca gct gat gaa	2199
Ser Val Ala Leu Leu Leu Asn Asp Leu Lys Lys His Thr Ala Asp Glu	
570 575 580 585	
aat cca gac aaa agc act tta gaa aaa gct att gga tca ctg aag gaa	2247
Asn Pro Asp Lys Ser Thr Leu Glu Lys Ala Ile Gly Ser Leu Lys Glu	
590 595 600	

gta atg acg cat att aat gag gat aag aga aaa aca gaa gct caa aag	2295
Val Met Thr His Ile Asn Glu Asp Lys Arg Lys Thr Glu Ala Gln Lys	
605 610 615	
caa att ttt gat gtt gtt tat gaa gta gat gga tgc cca gct aat ctt	2343
Gln Ile Phe Asp Val Val Tyr Glu Val Asp Gly Cys Pro Ala Asn Leu	
620 625 630	
tta tct tct cac cga agc tta gta cag cgg gtt gaa aca att tct cta	2391
Leu Ser Ser His Arg Ser Leu Val Gln Arg Val Glu Thr Ile Ser Leu	
635 640 645	
ggt gag cac ccc tgt gac aga gga gaa caa gta act ctc ttc ctc ttc	2439
Gly Glu His Pro Cys Asp Arg Gly Glu Gln Val Thr Leu Phe Leu Phe	
650 655 660 665	
aat gat tgc cta gag ata gca aga aaa cgg cac aag gtt att ggc act	2487
Asn Asp Cys Leu Glu Ile Ala Arg Lys Arg His Lys Val Ile Gly Thr	
670 675 680	
ttt agg agt cct cat ggc caa acc cga ccc cca gct tct ctt aag cat	2535
Phe Arg Ser Pro His Gly Gln Thr Arg Pro Pro Ala Ser Leu Lys His	
685 690 695	
att cac cta atg cct ctt tct cag att aag aag gta ttg gac ata aga	2583
Ile His Leu Met Pro Leu Ser Gln Ile Lys Lys Val Leu Asp Ile Arg	
700 705 710	
gag aca gaa gat tgc cat aat gct ttt gcc ttg ctt gtg agg cca cca	2631
Glu Thr Glu Asp Cys His Asn Ala Phe Ala Leu Leu Val Arg Pro Pro	
715 720 725	
aca gag cag gca aat gtg cta ctc agt ttc cag atg aca tca gat gaa	2679
Thr Glu Gln Ala Asn Val Leu Leu Ser Phe Gln Met Thr Ser Asp Glu	
730 735 740 745	
ctt cca aaa gaa aac tgg cta aag atg ctg tgt cga cat gta gct aac	2727
Leu Pro Lys Glu Asn Trp Leu Lys Met Leu Cys Arg His Val Ala Asn	
750 755 760	
acc att tgt aaa gca gat gct gag aat ctt att tat act gct gat cca	2775
Thr Ile Cys Lys Ala Asp Ala Glu Asn Leu Ile Tyr Thr Ala Asp Pro	
765 770 775	
gaa tcc ttt gaa gta aat aca aaa gat atg gac agt aca ttg agt aga	2823
Glu Ser Phe Glu Val Asn Thr Lys Asp Met Asp Ser Thr Leu Ser Arg	
780 785 790	
gca tca aga gca ata aaa aag act tca aaa aag gtt aca aga gca ttc	2871
Ala Ser Arg Ala Ile Lys Lys Thr Ser Lys Lys Val Thr Arg Ala Phe	
795 800 805	

tct ttc tcc aaa act cca aaa aga gct ctt cga agg gct ctt atg aca	2919
Ser Phe Ser Lys Thr Pro Lys Arg Ala Leu Arg Arg Ala Leu Met Thr	
810 815 820 825	
tcc cac ggc tca gtg gag gga aga agt cct tcc agc aat gat aag cat	2967
Ser His Gly Ser Val Glu Gly Arg Ser Pro Ser Ser Asn Asp Lys His	
830 835 840	
gta atg agt cgt ctt tct agc aca tca tca tta gca ggt atc cct tct	3015
Val Met Ser Arg Leu Ser Ser Thr Ser Ser Leu Ala Gly Ile Pro Ser	
845 850 855	
ccc tcc ctt gtc agc ctt cct tcc ttc ttt gaa agg aga agt cat acg	3063
Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Ser Phe Phe Glu Arg Arg Ser His Thr	
860 865 870	
tta agt aga tct aca act cat ttg ata tga agcgttacca aaatcttaaa	3113
Leu Ser Arg Ser Thr Thr His Leu Ile	
875 880	
ttatagaaat gtatagacac ctcatactca aataagaaac tgacttaaat ggtacttgta	3173
attagcacgt tgggtgaaagc tggaaggaag ataaataaca ctaaactatg ctatttgatt	3233
tttcttcttg aaagagtaag gtttacctgt tacattttca agttaattca tgtaaaaaat	3293
gatagtgatt ttgatgtaat ttatctcttg tttgaatctg tcattcaaag gccaataatt	3353
taagttgcta tcagctgata ttagtagctt tgcaacctg atagagtaaa taaattttat	3413
gggtgggtgc caaatactgc tgtgaatcta tttgtatagt atccatgaat gaatttatgg	3473
aaatagatat ttgtgcagct caatttatgc agagattaaa tgacatcata atactggatg	3533
aaaacttgca tagaattctg attaaatagt gggctctgttt cacatgtgca gtttgaagta	3593
tttaaataac cactcctttc acagtttatt ttcttctcaa gcgttttcaa gatctagcat	3653
gtggatttta aaagatttgc cctcattaac aagaataaca tttaaaggag attgtttcaa	3713
aatatttttg caaattgaga taaggacaga aagattgaga aacattgtat attttgcaaa	3773
aacaagatgt ttgtagctgt ttcagagaga gtacggtata tttatggtaa ttttatccac	3833
tagcaaatct tgatttagtt tgatagtcgt cgtcggaatt ttattttgaa ggataagacc	3893
atgggaaaat tgtggtaaag actgtttgta cccttcatga aataattctg aagttgccat	3953
cagttttact aatcttctgt gaaatgcata gatatgcgca tgttcaactt tttattgtgg	4013
tcttataatt aaatgtaaaa ttgaaaattc atttgcgtgt tcaaagtgtg atatctttca	4073
caatagcctt tttatagtca gtaattcaga ataatacaagt tcatatggat aaatgcattt	4133
ttatttcccta tttctttagg gagtgctaca aatgtttgtc acttaaattht caagtttctg	4193
ttttaatagt taactgacta tagattgttt tctatgccat gtatgtgcca cttctgagag	4253
tagtaaatga ctctttgcta catttttaaaa gcaattgtat tagtaagaac tttgtaaaata	4313
aatacctaaa acccaagtgt aaaaaaaaaa aaaaaa	4349

<210>6

<211>882

<212>PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400>6

Met	Ala	Glu	Asn	Ser	Val	Leu	Thr	Ser	Thr	Thr	Gly	Arg	Thr	Ser	Leu
1				5					10					15	
Ala	Asp	Ser	Ser	Ile	Phe	Asp	Ser	Lys	Val	Thr	Glu	Ile	Ser	Lys	Glu
			20					25					30		
Asn	Leu	Leu	Ile	Gly	Ser	Thr	Ser	Tyr	Val	Glu	Glu	Met	Pro	Gln	Ile
			35					40					45		
Glu	Thr	Arg	Val	Ile	Leu	Val	Gln	Glu	Ala	Gly	Lys	Gln	Glu	Glu	Leu
			50				55					60			
Ile	Lys	Ala	Leu	Lys	Asp	Ile	Lys	Val	Gly	Phe	Val	Lys	Met	Glu	Ser
65				70					75					80	
Val	Glu	Glu	Phe	Glu	Gly	Leu	Asp	Ser	Pro	Glu	Phe	Glu	Asn	Val	Phe
				85					90					95	
Val	Val	Thr	Asp	Phe	Gln	Asp	Ser	Val	Phe	Asn	Asp	Leu	Tyr	Lys	Ala
			100					105					110		
Asp	Cys	Arg	Val	Ile	Gly	Pro	Pro	Val	Val	Leu	Asn	Cys	Ser	Gln	Lys
			115					120					125		
Gly	Glu	Pro	Leu	Pro	Phe	Ser	Cys	Arg	Pro	Leu	Tyr	Cys	Thr	Ser	Met
			130					135					140		
Met	Asn	Leu	Val	Leu	Cys	Phe	Thr	Gly	Phe	Arg	Lys	Lys	Glu	Glu	Leu
145				150						155				160	
Val	Arg	Leu	Val	Thr	Leu	Val	His	His	Met	Gly	Gly	Val	Ile	Arg	Lys
				165					170					175	
Asp	Phe	Asn	Ser	Lys	Val	Thr	His	Leu	Val	Ala	Asn	Cys	Thr	Gln	Gly
			180					185						190	
Glu	Lys	Phe	Arg	Val	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	Thr	Pro	Ile	Met	Lys	Pro
			195					200					205		
Glu	Trp	Ile	Tyr	Lys	Ala	Trp	Glu	Arg	Arg	Asn	Glu	Gln	Asp	Phe	Tyr
			210					215					220		
Ala	Ala	Val	Asp	Asp	Phe	Arg	Asn	Glu	Phe	Lys	Val	Pro	Pro	Phe	Gln
225				230						235				240	
Asp	Cys	Ile	Leu	Ser	Phe	Leu	Gly	Phe	Ser	Asp	Glu	Glu	Lys	Thr	Asn
				245					250					255	
Met	Glu	Glu	Met	Thr	Glu	Met	Gln	Gly	Gly	Lys	Tyr	Leu	Pro	Leu	Gly
			260					265						270	

Asp	Glu	Arg	Cys	Thr	His	Leu	Val	Val	Glu	Glu	Asn	Ile	Val	Lys	Asp
275							280							285	
Leu	Pro	Phe	Glu	Pro	Ser	Lys	Lys	Leu	Tyr	Val	Val	Lys	Gln	Glu	Trp
290							295						300		
Phe	Trp	Gly	Ser	Ile	Gln	Met	Asp	Ala	Arg	Ala	Gly	Glu	Thr	Met	Tyr
305					310					315					320
Leu	Tyr	Glu	Lys	Ala	Asn	Thr	Pro	Glu	Leu	Lys	Lys	Ser	Val	Ser	Met
				325					330					335	
Leu	Ser	Leu	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Asn	Arg	Lys	Arg	Arg	Arg	Leu	Lys
			340					345					350		
Glu	Thr	Leu	Ala	Gln	Leu	Ser	Arg	Glu	Thr	Asp	Val	Ser	Pro	Phe	Pro
		355					360						365		
Pro	Arg	Lys	Arg	Pro	Ser	Ala	Glu	His	Ser	Leu	Ser	Ile	Gly	Ser	Leu
		370					375					380			
Leu	Asp	Ile	Ser	Asn	Thr	Pro	Glu	Ser	Ser	Ile	Asn	Tyr	Gly	Asp	Thr
385					390					395					400
Pro	Lys	Ser	Cys	Thr	Lys	Ser	Ser	Lys	Ser	Ser	Thr	Pro	Val	Pro	Ser
			405						410					415	
Lys	Gln	Ser	Ala	Arg	Trp	Gln	Val	Ala	Lys	Glu	Leu	Tyr	Gln	Thr	Glu
			420					425						430	
Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Ile	Leu	Ala	Thr	Ile	Ile	Gln	Leu	Phe	Gln	Val
		435					440						445		
Pro	Leu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gln	Arg	Gly	Gly	Pro	Ile	Leu	Ala	Pro	Glu
		450					455					460			
Glu	Ile	Lys	Thr	Ile	Phe	Gly	Ser	Ile	Pro	Asp	Ile	Phe	Asp	Val	His
465					470					475					480
Thr	Lys	Ile	Lys	Asp	Asp	Leu	Glu	Asp	Leu	Ile	Val	Asn	Trp	Asp	Glu
				485					490					495	
Ser	Lys	Ser	Ile	Gly	Asp	Ile	Phe	Leu	Lys	Tyr	Ser	Lys	Asp	Leu	Val
			500						505				510		
Lys	Thr	Tyr	Pro	Pro	Phe	Val	Asn	Phe	Phe	Glu	Met	Ser	Lys	Glu	Thr
			515					520					525		
Ile	Ile	Lys	Cys	Glu	Lys	Gln	Lys	Pro	Arg	Phe	His	Ala	Phe	Leu	Lys
		530					535						540		
Ile	Asn	Gln	Ala	Lys	Pro	Glu	Cys	Gly	Arg	Gln	Ser	Leu	Val	Glu	Leu
545					550					555					560
Leu	Ile	Arg	Pro	Val	Gln	Arg	Leu	Pro	Ser	Val	Ala	Leu	Leu	Leu	Asn
				565						570					575
Asp	Leu	Lys	Lys	His	Thr	Ala	Asp	Glu	Asn	Pro	Asp	Lys	Ser	Thr	Leu

580	585	590
Glu Lys Ala Ile Gly Ser Leu Lys Glu Val Met Thr His Ile Asn Glu		
595	600	605
Asp Lys Arg Lys Thr Glu Ala Gln Lys Gln Ile Phe Asp Val Val Tyr		
610	615	620
Glu Val Asp Gly Cys Pro Ala Asn Leu Leu Ser Ser His Arg Ser Leu		
625	630	635
Val Gln Arg Val Glu Thr Ile Ser Leu Gly Glu His Pro Cys Asp Arg		
645	650	655
Gly Glu Gln Val Thr Leu Phe Leu Phe Asn Asp Cys Leu Glu Ile Ala		
660	665	670
Arg Lys Arg His Lys Val Ile Gly Thr Phe Arg Ser Pro His Gly Gln		
675	680	685
Thr Arg Pro Pro Ala Ser Leu Lys His Ile His Leu Met Pro Leu Ser		
690	695	700
Gln Ile Lys Lys Val Leu Asp Ile Arg Glu Thr Glu Asp Cys His Asn		
705	710	715
Ala Phe Ala Leu Leu Val Arg Pro Pro Thr Glu Gln Ala Asn Val Leu		
725	730	735
Leu Ser Phe Gln Met Thr Ser Asp Glu Leu Pro Lys Glu Asn Trp Leu		
740	745	750
Lys Met Leu Cys Arg His Val Ala Asn Thr Ile Cys Lys Ala Asp Ala		
755	760	765
Glu Asn Leu Ile Tyr Thr Ala Asp Pro Glu Ser Phe Glu Val Asn Thr		
770	775	780
Lys Asp Met Asp Ser Thr Leu Ser Arg Ala Ser Arg Ala Ile Lys Lys		
785	790	795
Thr Ser Lys Lys Val Thr Arg Ala Phe Ser Phe Ser Lys Thr Pro Lys		
805	810	815
Arg Ala Leu Arg Arg Ala Leu Met Thr Ser His Gly Ser Val Glu Gly		
820	825	830
Arg Ser Pro Ser Ser Asn Asp Lys His Val Met Ser Arg Leu Ser Ser		
835	840	845
Thr Ser Ser Leu Ala Gly Ile Pro Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro		
850	855	860
Ser Phe Phe Glu Arg Arg Ser His Thr Leu Ser Arg Ser Thr Thr His		
865	870	875
Leu Ile		880

<210>7

<211>1372

<212>DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<220>

<221>CDS

<222>(206).. (397)

<400>7

gcacgagggc gcttttgtct ccggtgagtt ttgtggcggg aagcttctgc gctgggtgctt 60
 agtaaccgac ttctctccgg actcctgcac gacctgctcc tacagccggc gatccactcc 120
 cggctgttcc cccggagggt ccagaggcct ttcagaagga gaaggcagct ctgtttctct 180
 gcagaggagt agggtccttt cagec atg aag cat gtg ttg aac ctc tac ctg 232

Met Lys His Val Leu Asn Leu Tyr Leu

1

5

tta ggt gtg gta ctg acc cta ctc tcc atc ttc gtt aga gtg atg gag 280

Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val Arg Val Met Glu

10 15 20 25

tcc cta gaa ggc tta cta gag agc cca tgc cct ggg acc tcc tgg acc 328

Ser Leu Glu Gly Leu Leu Glu Ser Pro Ser Pro Gly Thr Ser Trp Thr

30

35

40

acc aga agc caa cta gcc aac aca gag ccc acc aag ggc ctt cca gac 376

Thr Arg Ser Gln Leu Ala Asn Thr Glu Pro Thr Lys Gly Leu Pro Asp

45

50

55

cat cca tcc aga agc atg tga taagacctcc ttccatactg gccatatttt 427

His Pro Ser Arg Ser Met

60

ggaacactga cctagacatg tccagatggg agtcccattc ctagcagaca agctgagcac 487

cgttgtaacc agagaactat tactaggcct tgaagaacct gtctaactgg atgtcattg 547

cctgggcaag gcctgttttag gccggttgcg gtggctcatg cctgtaatcc tagcactttg 607

ggaggctgag gtgggtggat cacctgaggt caggagttcg agaccagcct cgccaacatg 667

gcgaaacccc atctctacta aaaatacaaa agttagctgg gtgtgggtggc agaggcctgt 727

aatcccagtt ccttgggagg ctgaggcggg agaattgctt gaacccgggg acggaggttg 787

cagtgaaccg agatcgact gctgtacca gcctgggcca cagtgaaga ctccatctca 847

aaaaaaaaa gaaaagaaaa agcctgttta atgcacaggt gtgagtggat tgcttatggc 907

tatgagatag gttgatctcg ccttaccgcc ggggtctggg gtatgctgtg ctttctcag 967

cagtatggct ctgacatctc ttagatgtcc caacttcagc tgttgggaga tggatgatatt 1027

ttcaacccta cttcctaaac atctgtctgg gggtccctta gtcttgaatg tcttatgtct 1087

```

aattatttgg tgttgagcct ctcttcacaca agagctcctc catgtttgga tagcagttga 1147
agaggttgtg tgggtgggct gttgggagtg aggatggagt gttcagtgcc catttctcat 1207
tttacatttt aaagtcgttc ctccaacata gtgtgtattg gtctgaaggg ggtggtggga 1267
tgccaaagcc tgctcaagtt atggacattg tggccaccat gtggcttaaa tgatttttct 1327
taactaataa agtggaatat atatttcaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1372

```

<210>8

<211>63

<212>PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400>8

```

Met Lys His Val Leu Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu
1           5           10           15
Leu Ser Ile Phe Val Arg Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu Leu Glu
           20           25           30
Ser Pro Ser Pro Gly Thr Ser Trp Thr Thr Arg Ser Gln Leu Ala Asn
           35           40           45
Thr Glu Pro Thr Lys Gly Leu Pro Asp His Pro Ser Arg Ser Met
           50           55           60

```

<210>9

<211>3516

<212>DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<220>

<221>CDS

<222>(767).. (1990)

<400>9

```

ggatcctgga gacaactttg ccgtgtgacg cgccgggagg actgcagggc ccgcggccga 60
gggctcggcg ccgcctgtga gcgggcccgc gcggccggct ctcccgggca ccaagcttgc 120
tccgcgccac tgcccgcggg cccgcggcga ggacgacctg cccgtctccg ccgcggcgcg 180
cccttcctgg cgcgaggcag tgagggcgag gcgctcaggt gcgagcgcgg ggccccgccg 240
cagcgcgccgc cgcagcgccg cgccaagccg cgcccggctc cgctccgggg ggtccagcg 300
ccttcgcttc cgtctcagcc aagttgcgtg gaccgcgtct ttcgccacct tccccagccg 360
ccggccgaac cgccgctccc actgacgctg ctttcgcttc acccgaaccg gggtgcggg 420

```

gccccgacg cggaaaggat ggggagaagg ctgcagatgc cgaggcgccc cgagacgccc	480
gtgcggcagt gaccccgac ctcgccccg cccggcgcg cccctcgggcc cccggggccc	540
tcggcgcccc ttcctgccc cgcggaacc cccgaggccc ggccggcccc ctccccctgc	600
gagccggcgg cagccctccc ggccggcggg cggcgaggagg cccggcggg cgcgggcgcg	660
ggcgggggcg ggccggggcg gcgcgcccgg agcccgagg cccggccctgc gctcggtcgc	720
actcggtcgc cctcgcggg ggccgcccgc tcgccagcgg cgcacc atg gac ggg	775
Met Asp Gly	
1	
ctg ccc ggt cgg gcg ctg ggg gcc gcc tgc ctt ctg ctg ctg gcg gcc	823
Leu Pro Gly Arg Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu Leu Ala Ala	
5 10 15	
ggc tgg ctg ggg cct gag gcc tgg ggc tca ccc acg ccc ccg ccg acg	871
Gly Trp Leu Gly Pro Glu Ala Trp Gly Ser Pro Thr Pro Pro Pro Thr	
20 25 30 35	
cct gcc gcg ccg ccg cca ccc ccg cca ccc gga gcc ccg ggt ggc tcg	919
Pro Ala Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gly Ala Pro Gly Gly Ser	
40 45 50	
cag gac acc tgt acg tcg tgc ggc ggc ttc cgg cgg cca gag gag ctc	967
Gln Asp Thr Cys Thr Ser Cys Gly Gly Phe Arg Arg Pro Glu Glu Leu	
55 60 65	
ggc cga gtg gac ggc gac ttc ctg gag gcg gtg aag cgg cac atc ttg	1015
Gly Arg Val Asp Gly Asp Phe Leu Glu Ala Val Lys Arg His Ile Leu	
70 75 80	
agc cgc ctg cag atg cgg ggc cgg ccc aac atc acg cac gcc gtg cct	1063
Ser Arg Leu Gln Met Arg Gly Arg Pro Asn Ile Thr His Ala Val Pro	
85 90 95	
aag gcc gcc atg gtc acg gcc ctg cgc aag ctg cac gcg ggc aag gtg	1111
Lys Ala Ala Met Val Thr Ala Leu Arg Lys Leu His Ala Gly Lys Val	
100 105 110 115	
cgc gag gac ggc cgc gtg gag atc ccg cac ctc gac ggc cac gcc agc	1159
Arg Glu Asp Gly Arg Val Glu Ile Pro His Leu Asp Gly His Ala Ser	
120 125 130	
ccg ggc gcc gac ggc cag gag cgc gtt tcc gaa atc atc agc ttc gcc	1207
Pro Gly Ala Asp Gly Gln Glu Arg Val Ser Glu Ile Ile Ser Phe Ala	
135 140 145	
gag aca gat ggc ctc gcc tcc tcc cgg gtc cgc cta tac ttc ttc atc	1255
Glu Thr Asp Gly Leu Ala Ser Ser Arg Val Arg Leu Tyr Phe Phe Ile	
150 155 160	
tcc aac gaa ggc aac cag aac ctg ttt gtg gtc cag gcc agc ctg tgg	1303

Ser	Asn	Glu	Gly	Asn	Gln	Asn	Leu	Phe	Val	Val	Gln	Ala	Ser	Leu	Trp	
165				170				175								
ctt	tac	ctg	aaa	ctc	ctg	ccc	tac	gtc	ctg	gag	aag	ggc	agc	cgg	cgg	1351
Leu	Tyr	Leu	Lys	Leu	Leu	Pro	Tyr	Val	Leu	Glu	Lys	Gly	Ser	Arg	Arg	
180				185				190				195				
aag	gtg	cgg	gtc	aaa	gtg	tac	ttc	cag	gag	cag	ggc	cac	ggt	gac	agg	1399
Lys	Val	Arg	Val	Lys	Val	Tyr	Phe	Gln	Glu	Gln	Gly	His	Gly	Asp	Arg	
200				205				210								
tgg	aac	atg	gtg	gag	aag	agg	gtg	gac	ctc	aag	cgc	agc	ggc	tgg	cat	1447
Trp	Asn	Met	Val	Glu	Lys	Arg	Val	Asp	Leu	Lys	Arg	Ser	Gly	Trp	His	
215				220				225								
acc	ttc	cca	ctc	acg	gag	gcc	atc	cag	gcc	ttg	ttt	gag	cgg	ggc	gag	1495
Thr	Phe	Pro	Leu	Thr	Glu	Ala	Ile	Gln	Ala	Leu	Phe	Glu	Arg	Gly	Glu	
230				235				240								
cgg	cga	ctc	aac	cta	gac	gtg	cag	tgt	gac	agc	tgc	cag	gag	ctg	gcc	1543
Arg	Arg	Leu	Asn	Leu	Asp	Val	Gln	Cys	Asp	Ser	Cys	Gln	Glu	Leu	Ala	
245				250				255								
gtg	gtg	ccg	gtg	ttc	gtg	gac	cca	ggc	gaa	gag	tcg	cac	cga	ccc	ttt	1591
Val	Val	Pro	Val	Phe	Val	Asp	Pro	Gly	Glu	Glu	Ser	His	Arg	Pro	Phe	
260				265				270				275				
gtg	gtg	gtg	cag	gct	cgg	ctg	ggc	gac	agc	agg	cac	cgc	att	cgc	aag	1639
Val	Val	Val	Gln	Ala	Arg	Leu	Gly	Asp	Ser	Arg	His	Arg	Ile	Arg	Lys	
280				285				290								
cga	ggc	ctg	gag	tgc	gat	ggc	cgg	acc	aac	ctc	tgt	tgc	agg	caa	cag	1687
Arg	Gly	Leu	Glu	Cys	Asp	Gly	Arg	Thr	Asn	Leu	Cys	Cys	Arg	Gln	Gln	
295				300				305								
ttc	ttc	att	gac	ttc	cgc	ctc	atc	ggc	tgg	aac	gac	tgg	atc	ata	gca	1735
Phe	Phe	Ile	Asp	Phe	Arg	Leu	Ile	Gly	Trp	Asn	Asp	Trp	Ile	Ile	Ala	
310				315				320								
ccc	acc	ggc	tac	tac	ggc	aac	tac	tgt	gag	ggc	agc	tgc	cca	gcc	tac	1783
Pro	Thr	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Cys	Glu	Gly	Ser	Cys	Pro	Ala	Tyr	
325				330				335								
ctg	gca	ggg	gtc	ccc	ggc	tct	gcc	tcc	tcc	ttc	cac	acg	gct	gtg	gtg	1831
Leu	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Ser	Ala	Ser	Ser	Phe	His	Thr	Ala	Val	Val	
340				345				350				355				
aac	cag	tac	cgc	atg	cgg	ggt	ctg	aac	ccc	ggc	acg	gtg	aac	tcc	tgc	1879
Asn	Gln	Tyr	Arg	Met	Arg	Gly	Leu	Asn	Pro	Gly	Thr	Val	Asn	Ser	Cys	
360				365				370								
tgc	att	ccc	acc	aag	ctg	agc	acc	atg	tcc	atg	ctg	tac	ttc	gat	gat	1927

Cys Ile Pro Thr Lys Leu Ser Thr Met Ser Met Leu Tyr Phe Asp Asp	
375	380
385	
gag tac aac atc gtc aag cgg gac gtg ccc aac atg att gtg gag gag	1975
Glu Tyr Asn Ile Val Lys Arg Asp Val Pro Asn Met Ile Val Glu Glu	
390	395
400	
tgc ggc tgc gcc tga cagtgcagg caggggcacg gtggtggggc acggagggca	2030
Cys Gly Cys Ala	
405	
gtcccggtg ggctttctcc agccccccgc gggaacgggg tacacggtgg gctgagtaca	2090
gtcattctgt tgggctgtgg agatagtgcc aggggtgcggc ctgagatatt tttctacagc	2150
ttcatagagc aaccagtcaa aaccagagcg agaaccctca actgacatga aatactttaa	2210
aatgcacacg tagccacgca cagccagacg catcctgcc aacacacagc agcctccagg	2270
ataccagcaa atggatgcgg tgacaaatgg cagcttagct acaaatgcct gtcagtcgga	2330
gagaatgggg tgagcagcca ccattccacc agctggcccg gccacgtctc gaagttgcgc	2390
cttcccagc acacataaaa gcacaaagac agagacgcag agagagagag agagccacgg	2450
agagggaaaag cagatgcagg ggtggggagc gcagctcggc ggaggctgcg tgtgccccgt	2510
ggcttttacc aggcctgctc tgccctggctc gatgtctgct tcttcccagc ctgggaccc	2570
tcgtgcttca aggcctgggg agcctgtcct tccatgccct tgtcgaggga aagagaccca	2630
gaaaggacac aaccgctcag agacctggga gcaggggcaa tgaccgtttg actgtttgtg	2690
gcttgggcct ctgacatgac ttatgtgtgt gtgtgttttt ggggtgggga gggagggaga	2750
gaagaggggg ctaaatttga tgctttaact gatctccaac agttgacagg tcatccttgc	2810
cagttgtata actgaaaaag gacttttcta ccaggtatga ccttttaagt gaaaatctga	2870
attgtttcta atggaaagaa aaaaagttgc aatctgtgcc cttcattggg gacattcctc	2930
taggactggt ttggggacgg gtgggaatga cccctaggca aggggatgag accgcaggag	2990
gaaatggcgg ggaggtggca ttcttgaact gctgaggatg gggggtgtcc cctcagcgga	3050
ggccaaggga ggggagcagc ctagttggtc ttggagagat ggggaaggct ttcagctgat	3110
ttgcagaagt tgcccatgtg ggcccaacca tcagggtggt cctgtggacgt ggccccctgcc	3170
cactcacctg cccgcctgcc cgcccgcgg catagcactt gcagacctgc ctgaacgcac	3230
atgacatagc acttgccgat ctgcgtgtgc ccagaagtgg cccttggccg agcgccgaac	3290
tcgctcgccc tctagatgtc caagtgcac gtgaactatg caatttaaaag ggttgaccca	3350
cactagacga aactggactc gtacgactct tttatatatt tttatacttg aaatgaaatc	3410
ctttgcttct tttttaagcg aatgattgct tttaatgttt gcactgattt agttgcatga	3470
ttagtcagaa actgccattt gaaaaaaaag ttatttttat agcagc	3516

<210>10

<211>407

<212>PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400>10

```

Met Asp Gly Leu Pro Gly Arg Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu
1           5           10           15
Leu Ala Ala Gly Trp Leu Gly Pro Glu Ala Trp Gly Ser Pro Thr Pro
20           25           30
Pro Pro Thr Pro Ala Ala Pro Pro Pro Pro Pro Gly Ala Pro
35           40           45
Gly Gly Ser Gln Asp Thr Cys Thr Ser Cys Gly Gly Phe Arg Arg Pro
50           55           60
Glu Glu Leu Gly Arg Val Asp Gly Asp Phe Leu Glu Ala Val Lys Arg
65           70           75           80
His Ile Leu Ser Arg Leu Gln Met Arg Gly Arg Pro Asn Ile Thr His
85           90           95
Ala Val Pro Lys Ala Ala Met Val Thr Ala Leu Arg Lys Leu His Ala
100          105          110
Gly Lys Val Arg Glu Asp Gly Arg Val Glu Ile Pro His Leu Asp Gly
115          120          125
His Ala Ser Pro Gly Ala Asp Gly Gln Glu Arg Val Ser Glu Ile Ile
130          135          140
Ser Phe Ala Glu Thr Asp Gly Leu Ala Ser Ser Arg Val Arg Leu Tyr
145          150          155          160
Phe Phe Ile Ser Asn Glu Gly Asn Gln Asn Leu Phe Val Val Gln Ala
165          170          175
Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val Leu Glu Lys Gly
180          185          190
Ser Arg Arg Lys Val Arg Val Lys Val Tyr Phe Gln Glu Gln Gly His
195          200          205
Gly Asp Arg Trp Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu Lys Arg Ser
210          215          220
Gly Trp His Thr Phe Pro Leu Thr Glu Ala Ile Gln Ala Leu Phe Glu
225          230          235          240
Arg Gly Glu Arg Arg Leu Asn Leu Asp Val Gln Cys Asp Ser Cys Gln
245          250          255
Glu Leu Ala Val Val Pro Val Phe Val Asp Pro Gly Glu Glu Ser His
260          265          270
Arg Pro Phe Val Val Val Gln Ala Arg Leu Gly Asp Ser Arg His Arg
275          280          285
Ile Arg Lys Arg Gly Leu Glu Cys Asp Gly Arg Thr Asn Leu Cys Cys

```

290	295	300	
Arg Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu Ile Gly Trp Asn Asp Trp			
305	310	315	320
Ile Ile Ala Pro Thr Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Cys Glu Gly Ser Cys			
	325	330	335
Pro Ala Tyr Leu Ala Gly Val Pro Gly Ser Ala Ser Ser Phe His Thr			
	340	345	350
Ala Val Val Asn Gln Tyr Arg Met Arg Gly Leu Asn Pro Gly Thr Val			
	355	360	365
Asn Ser Cys Cys Ile Pro Thr Lys Leu Ser Thr Met Ser Met Leu Tyr			
	370	375	380
Phe Asp Asp Glu Tyr Asn Ile Val Lys Arg Asp Val Pro Asn Met Ile			
385	390	395	400
Val Glu Glu Cys Gly Cys Ala			
	405		

<210>11

<211>2972

<212>DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<220>

<221>CDS

<222>(28).. (2700)

<400>11

tcttcggacc taggctgccc tgccgtc atg tcg caa ggg atc ctt tct ccg cca	54
Met Ser Gln Gly Ile Leu Ser Pro Pro	
1 5	
gcg ggc ttg ctg tcc gat gac gat gtc gta gtt tct ccc atg ttt gag	102
Ala Gly Leu Leu Ser Asp Asp Asp Val Val Val Ser Pro Met Phe Glu	
10 15 20 25	
tcc aca gct gca gat ttg ggg tct gtg gta cgc aag aac ctg cta tca	150
Ser Thr Ala Ala Asp Leu Gly Ser Val Val Arg Lys Asn Leu Leu Ser	
30 35 40	
gac tgc tct gtc gtc tct acc tcc cta gag gac aag cag cag gtt cca	198
Asp Cys Ser Val Val Ser Thr Ser Leu Glu Asp Lys Gln Gln Val Pro	
45 50 55	
tct gag gac agt atg gag aag gtg aaa gta tac ttg agg gtt agg ccc	246

Ser	Glu	Asp	Ser	Met	Glu	Lys	Val	Lys	Val	Tyr	Leu	Arg	Val	Arg	Pro	
60				65				70								
ttg	tta	cct	tca	gag	ttg	gaa	cga	cag	gaa	gat	cag	ggt	tgt	gtc	cgt	294
Leu	Leu	Pro	Ser	Glu	Leu	Glu	Arg	Gln	Glu	Asp	Gln	Gly	Cys	Val	Arg	
75				80				85								
att	gag	aat	gtg	gag	acc	ctt	gtt	cta	caa	gca	ccc	aag	gac	tcg	ttt	342
Ile	Glu	Asn	Val	Glu	Thr	Leu	Val	Leu	Gln	Ala	Pro	Lys	Asp	Ser	Phe	
90				95				100				105				
gcc	ctg	aag	agc	aat	gaa	cgg	gga	att	ggc	caa	gcc	aca	cac	agg	ttc	390
Ala	Leu	Lys	Ser	Asn	Glu	Arg	Gly	Ile	Gly	Gln	Ala	Thr	His	Arg	Phe	
110				115				120								
acc	ttt	tcc	cag	atc	ttt	ggg	cca	gaa	gtg	gga	cag	gca	tcc	ttc	ttc	438
Thr	Phe	Ser	Gln	Ile	Phe	Gly	Pro	Glu	Val	Gly	Gln	Ala	Ser	Phe	Phe	
125				130				135								
aac	cta	act	gtg	aag	gag	atg	gta	aag	gat	gta	ctc	aaa	ggg	cag	aac	486
Asn	Leu	Thr	Val	Lys	Glu	Met	Val	Lys	Asp	Val	Leu	Lys	Gly	Gln	Asn	
140				145				150								
tgg	ctc	atc	tat	aca	tat	gga	gtc	act	aac	tca	ggg	aaa	acc	cac	acg	534
Trp	Leu	Ile	Tyr	Thr	Tyr	Gly	Val	Thr	Asn	Ser	Gly	Lys	Thr	His	Thr	
155				160				165								
att	caa	ggt	acc	atc	aag	gat	gga	ggg	att	ctc	ccc	cgg	tcc	ctg	gcg	582
Ile	Gln	Gly	Thr	Ile	Lys	Asp	Gly	Gly	Ile	Leu	Pro	Arg	Ser	Leu	Ala	
170				175				180				185				
ctg	atc	ttc	aat	agc	ctc	caa	ggc	caa	ctt	cat	cca	aca	cct	gat	ctg	630
Leu	Ile	Phe	Asn	Ser	Leu	Gln	Gly	Gln	Leu	His	Pro	Thr	Pro	Asp	Leu	
190				195				200								
aag	ccc	ttg	ctc	tcc	aat	gag	gta	atc	tgg	cta	gac	agc	aag	cag	atc	678
Lys	Pro	Leu	Leu	Ser	Asn	Glu	Val	Ile	Trp	Leu	Asp	Ser	Lys	Gln	Ile	
205				210				215								
cga	cag	gag	gaa	atg	aag	aag	ctg	tcc	ctg	cta	aat	gga	ggc	ctc	caa	726
Arg	Gln	Glu	Glu	Met	Lys	Lys	Leu	Ser	Leu	Leu	Asn	Gly	Gly	Leu	Gln	
220				225				230								
gag	gag	gag	ctg	tcc	act	tcc	ttg	aag	agg	agt	gtc	tac	atc	gaa	agt	774
Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Thr	Ser	Leu	Lys	Arg	Ser	Val	Tyr	Ile	Glu	Ser	
235				240				245								
cgg	ata	ggt	acc	agc	acc	agc	ttc	gac	agt	ggc	att	gct	ggg	ctc	tct	822
Arg	Ile	Gly	Thr	Ser	Thr	Ser	Phe	Asp	Ser	Gly	Ile	Ala	Gly	Leu	Ser	
250				255				260				265				
tct	atc	agt	cag	tgt	acc	agc	agt	agc	cag	ctg	gat	gaa	aca	agt	cat	870

Ser	Ile	Ser	Gln	Cys	Thr	Ser	Ser	Ser	Gln	Leu	Asp	Glu	Thr	Ser	His	
				270				275				280				
cga	tgg	gca	cag	cca	gac	act	gcc	cca	cta	cct	gtc	ccg	gca	aac	att	918
Arg	Trp	Ala	Gln	Pro	Asp	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Val	Pro	Ala	Asn	Ile	
				285				290				295				
cgc	ttc	tcc	atc	tgg	atc	tca	ttc	ttt	gag	atc	tac	aac	gaa	ctg	ctt	966
Arg	Phe	Ser	Ile	Trp	Ile	Ser	Phe	Phe	Glu	Ile	Tyr	Asn	Glu	Leu	Leu	
				300				305				310				
tat	gac	cta	tta	gaa	ccg	cct	agc	caa	cag	cgc	aag	agg	cag	act	ttg	1014
Tyr	Asp	Leu	Leu	Glu	Pro	Pro	Ser	Gln	Gln	Arg	Lys	Arg	Gln	Thr	Leu	
				315				320				325				
cgg	cta	tgc	gag	gat	caa	aat	ggc	aat	ccc	tat	gtg	aaa	gat	ctc	aac	1062
Arg	Leu	Cys	Glu	Asp	Gln	Asn	Gly	Asn	Pro	Tyr	Val	Lys	Asp	Leu	Asn	
330				335				340				345				
tgg	att	cat	gtg	caa	gat	gct	gag	gag	gcc	tgg	aag	ctc	cta	aaa	gtg	1110
Trp	Ile	His	Val	Gln	Asp	Ala	Glu	Glu	Ala	Trp	Lys	Leu	Leu	Lys	Val	
				350				355				360				
ggt	cgt	aag	aac	cag	agc	ttt	gcc	agc	acc	cac	ctc	aac	cag	aac	tcc	1158
Gly	Arg	Lys	Asn	Gln	Ser	Phe	Ala	Ser	Thr	His	Leu	Asn	Gln	Asn	Ser	
				365				370				375				
agc	cgc	agt	cac	agc	atc	ttc	tca	atc	agg	atc	cta	cac	ctt	cag	ggg	1206
Ser	Arg	Ser	His	Ser	Ile	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Leu	His	Leu	Gln	Gly	
				380				385				390				
gaa	gga	gat	ata	gtc	ccc	aag	atc	agc	gag	ctg	tca	ctc	tgt	gat	ctg	1254
Glu	Gly	Asp	Ile	Val	Pro	Lys	Ile	Ser	Glu	Leu	Ser	Leu	Cys	Asp	Leu	
				395				400				405				
gct	ggc	tca	gag	cgc	tgc	aaa	gat	cag	aag	agt	ggt	gaa	cgg	ttg	aag	1302
Ala	Gly	Ser	Glu	Arg	Cys	Lys	Asp	Gln	Lys	Ser	Gly	Glu	Arg	Leu	Lys	
410				415				420				425				
gaa	gca	gga	aac	att	aac	acc	tct	cta	cac	acc	ctg	ggc	cgc	tgt	att	1350
Glu	Ala	Gly	Asn	Ile	Asn	Thr	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Gly	Arg	Cys	Ile	
				430				435				440				
gct	gcc	ctt	cgt	caa	aac	cag	cag	aac	cgg	tca	aag	cag	aac	ctg	gtt	1398
Ala	Ala	Leu	Arg	Gln	Asn	Gln	Gln	Asn	Arg	Ser	Lys	Gln	Asn	Leu	Val	
				445				450				455				
ccc	ttc	cgt	gac	agc	aag	ttg	act	cga	gtg	ttc	caa	ggt	ttc	ttc	aca	1446
Pro	Phe	Arg	Asp	Ser	Lys	Leu	Thr	Arg	Val	Phe	Gln	Gly	Phe	Phe	Thr	
				460				465				470				
ggc	cga	ggc	cgt	tcc	tgc	atg	att	gtc	aat	gtg	aat	ccc	tgt	gca	tct	1494

Gly Arg Gly Arg Ser Cys Met Ile Val Asn Val Asn Pro Cys Ala Ser	
475	480
acc tat gat gaa act ctt cat gtg gcc aag ttc tca gcc att gct agc	1542
Thr Tyr Asp Glu Thr Leu His Val Ala Lys Phe Ser Ala Ile Ala Ser	
490	495
cag ctt gtg cat gcc cca cct atg caa ctg gga ttc cca tcc ctg cac	1590
Gln Leu Val His Ala Pro Pro Met Gln Leu Gly Phe Pro Ser Leu His	
510	515
tcg ttc atc aag gaa cat agt ctt cag gta tcc ccc agc tta gag aaa	1638
Ser Phe Ile Lys Glu His Ser Leu Gln Val Ser Pro Ser Leu Glu Lys	
525	530
ggg gct aag gca gac aca ggc ctt gat gat gat att gaa aat gaa gct	1686
Gly Ala Lys Ala Asp Thr Gly Leu Asp Asp Asp Ile Glu Asn Glu Ala	
540	545
gac atc tcc atg tat ggc aaa gag gag ctc cta caa gtt gtg gaa gcc	1734
Asp Ile Ser Met Tyr Gly Lys Glu Glu Leu Leu Gln Val Val Glu Ala	
555	560
atg aag aca ctg ctt ttg aag gaa cga cag gaa aag cta cag ctg gag	1782
Met Lys Thr Leu Leu Leu Lys Glu Arg Gln Glu Lys Leu Gln Leu Glu	
570	575
atg cat ctc cga gat gaa att tgc aat gag atg gta gaa cag atg caa	1830
Met His Leu Arg Asp Glu Ile Cys Asn Glu Met Val Glu Gln Met Gln	
590	595
cag cgg gaa cag tgg tgc agt gaa cat ttg gac acc caa aag gaa cta	1878
Gln Arg Glu Gln Trp Cys Ser Glu His Leu Asp Thr Gln Lys Glu Leu	
605	610
ttg gag gaa atg tat gaa gaa aaa cta aat atc ctc aag gag tca ctg	1926
Leu Glu Glu Met Tyr Glu Glu Lys Leu Asn Ile Leu Lys Glu Ser Leu	
620	625
aca agt ttt tac caa gaa gag att cag gag cgg gat gaa aag att gaa	1974
Thr Ser Phe Tyr Gln Glu Glu Ile Gln Glu Arg Asp Glu Lys Ile Glu	
635	640
gag cta gaa gct ctc ttg cag gaa gcc aga caa cag tca gtg gcc cat	2022
Glu Leu Glu Ala Leu Leu Gln Glu Ala Arg Gln Gln Ser Val Ala His	
650	655
cag caa tca ggg tct gaa ttg gcc cta cgg cgg tca caa agg ttg gca	2070
Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Ala Leu Arg Arg Ser Gln Arg Leu Ala	
670	675
gct tct gcc tcc acc cag cag ctt cag gag gtt aaa gct aaa tta cag	2118

Ala	Ser	Ala	Ser	Thr	Gln	Gln	Leu	Gln	Glu	Val	Lys	Ala	Lys	Leu	Gln	
685				690				695								
cag	tgc	aaa	gca	gag	cta	aac	tct	acc	act	gaa	gag	ttg	cat	aag	tat	2166
Gln	Cys	Lys	Ala	Glu	Leu	Asn	Ser	Thr	Thr	Glu	Glu	Leu	His	Lys	Tyr	
700				705				710								
cag	aaa	atg	tta	gaa	cca	cca	ccc	tca	gcc	aag	ccc	ttc	acc	att	gat	2214
Gln	Lys	Met	Leu	Glu	Pro	Pro	Pro	Ser	Ala	Lys	Pro	Phe	Thr	Ile	Asp	
715				720				725								
gtg	gac	aag	aag	tta	gaa	gag	ggc	cag	aag	aat	ata	agg	ctg	ttg	cgg	2262
Val	Asp	Lys	Lys	Leu	Glu	Glu	Gly	Gln	Lys	Asn	Ile	Arg	Leu	Leu	Arg	
730				735				740				745				
aca	gag	ctt	cag	aaa	ctt	ggt	gag	tct	ctc	caa	tca	gca	gag	aga	gct	2310
Thr	Glu	Leu	Gln	Lys	Leu	Gly	Glu	Ser	Leu	Gln	Ser	Ala	Glu	Arg	Ala	
750				755				760								
tgt	tgc	cac	agc	act	ggg	gca	gga	aaa	ctt	cgt	caa	gcc	ttg	acc	act	2358
Cys	Cys	His	Ser	Thr	Gly	Ala	Gly	Lys	Leu	Arg	Gln	Ala	Leu	Thr	Thr	
765				770				775								
tgt	gat	gac	atc	tta	atc	aaa	cag	gac	cag	act	ctg	gct	gaa	ctg	cag	2406
Cys	Asp	Asp	Ile	Leu	Ile	Lys	Gln	Asp	Gln	Thr	Leu	Ala	Glu	Leu	Gln	
780				785				790								
aac	aac	atg	gtg	cta	gtg	aaa	ctg	gac	ctt	cgg	aag	aag	gca	gca	tgt	2454
Asn	Asn	Met	Val	Leu	Val	Lys	Leu	Asp	Leu	Arg	Lys	Lys	Ala	Ala	Cys	
795				800				805								
att	gct	gag	cag	tat	cat	act	gtg	ttg	aaa	ctc	caa	ggc	cag	gtt	tct	2502
Ile	Ala	Glu	Gln	Tyr	His	Thr	Val	Leu	Lys	Leu	Gln	Gly	Gln	Val	Ser	
810				815				820				825				
gcc	aaa	aag	cgc	ctt	ggt	acc	aac	cag	gaa	aat	cag	caa	cca	aac	caa	2550
Ala	Lys	Lys	Arg	Leu	Gly	Thr	Asn	Gln	Glu	Asn	Gln	Gln	Pro	Asn	Gln	
830				835				840								
caa	cca	cca	ggg	aag	aaa	cca	ttc	ctt	cga	aat	tta	ctt	ccc	cga	aca	2598
Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Lys	Pro	Phe	Leu	Arg	Asn	Leu	Leu	Pro	Arg	Thr	
845				850				855								
cca	acc	tgc	caa	agc	tca	aca	gac	tgc	agc	cct	tat	gcc	cgg	atc	cta	2646
Pro	Thr	Cys	Gln	Ser	Ser	Thr	Asp	Cys	Ser	Pro	Tyr	Ala	Arg	Ile	Leu	
860				865				870								
cgc	tca	cgg	cgt	tcc	cct	tta	ctc	aaa	tct	ggg	cct	ttt	ggc	aaa	aag	2694
Arg	Ser	Arg	Arg	Ser	Pro	Leu	Leu	Lys	Ser	Gly	Pro	Phe	Gly	Lys	Lys	
875				880				885								
tac	taa	ggctgtg	gggg	aaagaga	aga	gcagtc	atgg	ccctg	aggtg	ggtc	agctac					2750

Tyr

890

tctcctgaag aaataggtct cttttatgct ttaccatata tcaggaatta tatccaggat 2810
gcaataactca gacactagct tttttctcac ttttgtatta taaccaccta tgtaatctca 2870
tgttgttggtt tttttttatt tacttatatg atttctatgc acacaaaaac agttatatta 2930
aagatattat tgttcacatt ttttattgaa aaaaaaaaaa aa 2972

<210>12

<211>890

<212>PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400>12

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

195	200	205
Val Ile Trp Leu Asp Ser Lys Gln Ile Arg Gln Glu Glu Met Lys Lys		
210	215	220
Leu Ser Leu Leu Asn Gly Gly Leu Gln Glu Glu Glu Leu Ser Thr Ser		
225	230	235
Leu Lys Arg Ser Val Tyr Ile Glu Ser Arg Ile Gly Thr Ser Thr Ser		
245	250	255
Phe Asp Ser Gly Ile Ala Gly Leu Ser Ser Ile Ser Gln Cys Thr Ser		
260	265	270
Ser Ser Gln Leu Asp Glu Thr Ser His Arg Trp Ala Gln Pro Asp Thr		
275	280	285
Ala Pro Leu Pro Val Pro Ala Asn Ile Arg Phe Ser Ile Trp Ile Ser		
290	295	300
Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu Leu Tyr Asp Leu Leu Glu Pro Pro		
305	310	315
Ser Gln Gln Arg Lys Arg Gln Thr Leu Arg Leu Cys Glu Asp Gln Asn		
325	330	335
Gly Asn Pro Tyr Val Lys Asp Leu Asn Trp Ile His Val Gln Asp Ala		
340	345	350
Glu Glu Ala Trp Lys Leu Leu Lys Val Gly Arg Lys Asn Gln Ser Phe		
355	360	365
Ala Ser Thr His Leu Asn Gln Asn Ser Ser Arg Ser His Ser Ile Phe		
370	375	380
Ser Ile Arg Ile Leu His Leu Gln Gly Glu Gly Asp Ile Val Pro Lys		
385	390	395
Ile Ser Glu Leu Ser Leu Cys Asp Leu Ala Gly Ser Glu Arg Cys Lys		
405	410	415
Asp Gln Lys Ser Gly Glu Arg Leu Lys Glu Ala Gly Asn Ile Asn Thr		
420	425	430
Ser Leu His Thr Leu Gly Arg Cys Ile Ala Ala Leu Arg Gln Asn Gln		
435	440	445
Gln Asn Arg Ser Lys Gln Asn Leu Val Pro Phe Arg Asp Ser Lys Leu		
450	455	460
Thr Arg Val Phe Gln Gly Phe Phe Thr Gly Arg Gly Arg Ser Cys Met		
465	470	475
Ile Val Asn Val Asn Pro Cys Ala Ser Thr Tyr Asp Glu Thr Leu His		
485	490	495
Val Ala Lys Phe Ser Ala Ile Ala Ser Gln Leu Val His Ala Pro Pro		
500	505	510

Met	Gln	Leu	Gly	Phe	Pro	Ser	Leu	His	Ser	Phe	Ile	Lys	Glu	His	Ser
515				520				525							
Leu	Gln	Val	Ser	Pro	Ser	Leu	Glu	Lys	Gly	Ala	Lys	Ala	Asp	Thr	Gly
530				535				540							
Leu	Asp	Asp	Asp	Ile	Glu	Asn	Glu	Ala	Asp	Ile	Ser	Met	Tyr	Gly	Lys
545				550				555				560			
Glu	Glu	Leu	Leu	Gln	Val	Val	Glu	Ala	Met	Lys	Thr	Leu	Leu	Leu	Lys
565				570				575							
Glu	Arg	Gln	Glu	Lys	Leu	Gln	Leu	Glu	Met	His	Leu	Arg	Asp	Glu	Ile
580				585				590							
Cys	Asn	Glu	Met	Val	Glu	Gln	Met	Gln	Gln	Arg	Glu	Gln	Trp	Cys	Ser
595				600				605							
Glu	His	Leu	Asp	Thr	Gln	Lys	Glu	Leu	Leu	Glu	Glu	Met	Tyr	Glu	Glu
610				615				620							
Lys	Leu	Asn	Ile	Leu	Lys	Glu	Ser	Leu	Thr	Ser	Phe	Tyr	Gln	Glu	Glu
625				630				635				640			
Ile	Gln	Glu	Arg	Asp	Glu	Lys	Ile	Glu	Glu	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Gln
645				650				655							
Glu	Ala	Arg	Gln	Gln	Ser	Val	Ala	His	Gln	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu
660				665				670							
Ala	Leu	Arg	Arg	Ser	Gln	Arg	Leu	Ala	Ala	Ser	Ala	Ser	Thr	Gln	Gln
675				680				685							
Leu	Gln	Glu	Val	Lys	Ala	Lys	Leu	Gln	Gln	Cys	Lys	Ala	Glu	Leu	Asn
690				695				700							
Ser	Thr	Thr	Glu	Glu	Leu	His	Lys	Tyr	Gln	Lys	Met	Leu	Glu	Pro	Pro
705				710				715				720			
Pro	Ser	Ala	Lys	Pro	Phe	Thr	Ile	Asp	Val	Asp	Lys	Lys	Leu	Glu	Glu
725				730				735							
Gly	Gln	Lys	Asn	Ile	Arg	Leu	Leu	Arg	Thr	Glu	Leu	Gln	Lys	Leu	Gly
740				745				750							
Glu	Ser	Leu	Gln	Ser	Ala	Glu	Arg	Ala	Cys	Cys	His	Ser	Thr	Gly	Ala
755				760				765							
Gly	Lys	Leu	Arg	Gln	Ala	Leu	Thr	Thr	Cys	Asp	Asp	Ile	Leu	Ile	Lys
770				775				780							
Gln	Asp	Gln	Thr	Leu	Ala	Glu	Leu	Gln	Asn	Asn	Met	Val	Leu	Val	Lys
785				790				795				800			
Leu	Asp	Leu	Arg	Lys	Lys	Ala	Ala	Cys	Ile	Ala	Glu	Gln	Tyr	His	Thr
805				810				815							
Val	Leu	Lys	Leu	Gln	Gly	Gln	Val	Ser	Ala	Lys	Lys	Arg	Leu	Gly	Thr

820	825	830
Asn Gln Glu Asn Gln Gln Pro	Asn Gln Gln Pro Pro Gly Lys Lys Pro	
835	840	845
Phe Leu Arg Asn Leu Leu Pro	Arg Thr Pro Thr Cys Gln Ser Ser Thr	
850	855	860
Asp Cys Ser Pro Tyr Ala Arg	Ile Leu Arg Ser Arg Arg Ser Pro Leu	
865	870	875
Leu Lys Ser Gly Pro Phe Gly	Lys Lys Tyr	
885	890	

<210>13

<211>2150

<212>DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<220>

<221>CDS

<222>(105).. (2033)

<400>13

ctcgagccac gaaggccccg ctgtcctgtc tagcagatac ttgcacgggt tacagaaatt	60
cgggtccctgg gtcgtgtcag gaaactggaa aaaaggtcat aagc atg aag cgc agt	116
Met Lys Arg Ser	
1	
tca gtt tcc agc ggt ggt gct ggc cgc ctc tcc atg cag gag tta aga	164
Ser Val Ser Ser Gly Gly Ala Gly Arg Leu Ser Met Gln Glu Leu Arg	
5 10 15 20	
tcc cag gat gta aat aaa caa ggc ctc tat acc cct caa acc aaa gag	212
Ser Gln Asp Val Asn Lys Gln Gly Leu Tyr Thr Pro Gln Thr Lys Glu	
25 30 35	
aaa cca acc ttt gga aag ttg agt ata aac aaa ccg aca tct gaa aga	260
Lys Pro Thr Phe Gly Lys Leu Ser Ile Asn Lys Pro Thr Ser Glu Arg	
40 45 50	
aaa gtc tcg cta ttt ggc aaa aga act agt gga cat gga tcc cgg aat	308
Lys Val Ser Leu Phe Gly Lys Arg Thr Ser Gly His Gly Ser Arg Asn	
55 60 65	
agt caa ctt ggt ata ttt tcc agt tct gag aaa atc aag gac ccg aga	356
Ser Gln Leu Gly Ile Phe Ser Ser Ser Glu Lys Ile Lys Asp Pro Arg	
70 75 80	

cca ctt aat gac aaa gca ttc att cag cag tgt att cga caa ctc tgt	404
Pro Leu Asn Asp Lys Ala Phe Ile Gln Gln Cys Ile Arg Gln Leu Cys	
85 90 95 100	
gag ttt ctt aca gaa aat ggt tat gca cat aat gtg tcc atg aaa tct	452
Glu Phe Leu Thr Glu Asn Gly Tyr Ala His Asn Val Ser Met Lys Ser	
105 110 115	
cta caa gct ccc tct gtt aaa gac ttc ctg aag atc ttc aca ttt ctt	500
Leu Gln Ala Pro Ser Val Lys Asp Phe Leu Lys Ile Phe Thr Phe Leu	
120 125 130	
tat ggc ttc ctg tgc ccc tca tac gaa ctt cct gac aca aag ttt gaa	548
Tyr Gly Phe Leu Cys Pro Ser Tyr Glu Leu Pro Asp Thr Lys Phe Glu	
135 140 145	
gaa gag gtt cca aga atc ttt aaa gac ctt ggg tat cct ttt gca cta	596
Glu Glu Val Pro Arg Ile Phe Lys Asp Leu Gly Tyr Pro Phe Ala Leu	
150 155 160	
tcc aaa agc tcc atg tac aca gtg ggg gct cct cat aca tgg cct cac	644
Ser Lys Ser Ser Met Tyr Thr Val Gly Ala Pro His Thr Trp Pro His	
165 170 175 180	
att gtg gca gcc tta gtt tgg cta ata gac tgc atc aag ata cat act	692
Ile Val Ala Ala Leu Val Trp Leu Ile Asp Cys Ile Lys Ile His Thr	
185 190 195	
gcc atg aaa gaa agc tca cct tta ttt gat gat ggg cag cct tgg gga	740
Ala Met Lys Glu Ser Ser Pro Leu Phe Asp Asp Gly Gln Pro Trp Gly	
200 205 210	
gaa gaa act gaa gat gga att atg cat aat aag ttg ttt ttg gac tac	788
Glu Glu Thr Glu Asp Gly Ile Met His Asn Lys Leu Phe Leu Asp Tyr	
215 220 225	
acc ata aaa tgc tat gag agt ttt atg agt ggt gcc gac agc ttt gat	836
Thr Ile Lys Cys Tyr Glu Ser Phe Met Ser Gly Ala Asp Ser Phe Asp	
230 235 240	
gag atg aat gca gag ctg cag tca aaa ctg aag gat tta ttt aat gtg	884
Glu Met Asn Ala Glu Leu Gln Ser Lys Leu Lys Asp Leu Phe Asn Val	
245 250 255 260	
gat gct ttt aag ctg gaa tca tta gaa gca aaa aac aga gca ttg aat	932
Asp Ala Phe Lys Leu Glu Ser Leu Glu Ala Lys Asn Arg Ala Leu Asn	
265 270 275	
gaa cag att gca aga ttg gaa caa gaa aga gaa aaa gaa ccg aat cgt	980
Glu Gln Ile Ala Arg Leu Glu Gln Glu Arg Glu Lys Glu Pro Asn Arg	
280 285 290	

cta gag tcg ttg aga aaa ctg aag gct tcc tta caa gga gat gtt caa	1028
Leu Glu Ser Leu Arg Lys Leu Lys Ala Ser Leu Gln Gly Asp Val Gln	
295 300 305	
aag tat cag gca tac atg agc aat ttg gag tct cat tca gcc att ctt	1076
Lys Tyr Gln Ala Tyr Met Ser Asn Leu Glu Ser His Ser Ala Ile Leu	
310 315 320	
gac cag aaa tta aat ggt ctc aat gag gaa att gct aga gta gaa cta	1124
Asp Gln Lys Leu Asn Gly Leu Asn Glu Glu Ile Ala Arg Val Glu Leu	
325 330 335 340	
gaa tgt gaa aca ata aaa cag gag aac act cga cta cag aat atc att	1172
Glu Cys Glu Thr Ile Lys Gln Glu Asn Thr Arg Leu Gln Asn Ile Ile	
345 350 355	
gac aac cag aag tac tca gtt gca gac att gag cga ata aat cat gaa	1220
Asp Asn Gln Lys Tyr Ser Val Ala Asp Ile Glu Arg Ile Asn His Glu	
360 365 370	
aga aat gaa ttg cag cag act att aat aaa tta acc aag gac ctg gaa	1268
Arg Asn Glu Leu Gln Gln Thr Ile Asn Lys Leu Thr Lys Asp Leu Glu	
375 380 385	
gct gaa caa cag aag ttg tgg aat gag gag tta aaa tat gcc aga ggc	1316
Ala Glu Gln Gln Lys Leu Trp Asn Glu Glu Leu Lys Tyr Ala Arg Gly	
390 395 400	
aaa gaa gcg att gaa aca caa tta gca gag tat cac aaa ttg gct aga	1364
Lys Glu Ala Ile Glu Thr Gln Leu Ala Glu Tyr His Lys Leu Ala Arg	
405 410 415 420	
aaa tta aaa ctt att cct aaa ggt gct gag aat tcc aaa ggt tat gac	1412
Lys Leu Lys Leu Ile Pro Lys Gly Ala Glu Asn Ser Lys Gly Tyr Asp	
425 430 435	
ttt gaa att aag ttt aat ccc gag gct ggt gcc aac tgc ctt gtc aaa	1460
Phe Glu Ile Lys Phe Asn Pro Glu Ala Gly Ala Asn Cys Leu Val Lys	
440 445 450	
tac agg gct caa gtt tat gta cct ctt aag gaa ctc ctg aat gaa act	1508
Tyr Arg Ala Gln Val Tyr Val Pro Leu Lys Glu Leu Leu Asn Glu Thr	
455 460 465	
gaa gaa gaa att aat aaa gcc cta aat aaa aaa atg ggt ttg gag gat	1556
Glu Glu Glu Ile Asn Lys Ala Leu Asn Lys Lys Met Gly Leu Glu Asp	
470 475 480	
act tta gaa caa ttg aat gca atg ata aca gaa agc aag aga agt gtg	1604
Thr Leu Glu Gln Leu Asn Ala Met Ile Thr Glu Ser Lys Arg Ser Val	
485 490 495 500	

aga act ctg aaa gaa gaa gtt caa aag ctg gat gat ctt tac caa caa	1652
Arg Thr Leu Lys Glu Glu Val Gln Lys Leu Asp Asp Leu Tyr Gln Gln	
505 510 515	
aaa att aag gaa gca gag gaa gag gat gaa aaa tgt gcc agt gag ctt	1700
Lys Ile Lys Glu Ala Glu Glu Glu Asp Glu Lys Cys Ala Ser Glu Leu	
520 525 530	
gag tcc ttg gag aaa cac aag cac ctg cta gaa agt act gtt aac cag	1748
Glu Ser Leu Glu Lys His Lys His Leu Leu Glu Ser Thr Val Asn Gln	
535 540 545	
ggg ctc agt gaa gct atg aat gaa tta gat gct gtt cag cgg gaa tac	1796
Gly Leu Ser Glu Ala Met Asn Glu Leu Asp Ala Val Gln Arg Glu Tyr	
550 555 560	
caa cta gtt gtg caa acc acg act gaa gaa aga cga aaa gtg gga aat	1844
Gln Leu Val Val Gln Thr Thr Thr Glu Glu Arg Arg Lys Val Gly Asn	
565 570 575 580	
aac ttg caa cgt ctg tta gag atg gtt gct aca cat gtt ggg tct gta	1892
Asn Leu Gln Arg Leu Leu Glu Met Val Ala Thr His Val Gly Ser Val	
585 590 595	
gag aaa cat ctt gag gag cag att gct aaa gtt gat aga gaa tat gaa	1940
Glu Lys His Leu Glu Glu Gln Ile Ala Lys Val Asp Arg Glu Tyr Glu	
600 605 610	
gaa tgc atg tca gaa gat ctc tcg gaa aat att aaa gag att aga gat	1988
Glu Cys Met Ser Glu Asp Leu Ser Glu Asn Ile Lys Glu Ile Arg Asp	
615 620 625	
aag tat gag aag aaa gct act cta att aag tct tct gaa gaa tga	2033
Lys Tyr Glu Lys Lys Ala Thr Leu Ile Lys Ser Ser Glu Glu	
630 635 640	
agataaaatg ttgatcatgt atatatatcc atagtgaata aaattgtctc agtaaaaaaaaa	2093
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa	2150

<210>14

<211>642

<212>PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400>14

Met Lys Arg Ser Ser Val Ser Ser Gly Gly Ala Gly Arg Leu Ser Met
1 5 10 15

Gln Glu Leu Arg Ser Gln Asp Val Asn Lys Gln Gly Leu Tyr Thr Pro		
20	25	30
Gln Thr Lys Glu Lys Pro Thr Phe Gly Lys Leu Ser Ile Asn Lys Pro		
35	40	45
Thr Ser Glu Arg Lys Val Ser Leu Phe Gly Lys Arg Thr Ser Gly His		
50	55	60
Gly Ser Arg Asn Ser Gln Leu Gly Ile Phe Ser Ser Ser Glu Lys Ile		
65	70	75
Lys Asp Pro Arg Pro Leu Asn Asp Lys Ala Phe Ile Gln Gln Cys Ile		
85	90	95
Arg Gln Leu Cys Glu Phe Leu Thr Glu Asn Gly Tyr Ala His Asn Val		
100	105	110
Ser Met Lys Ser Leu Gln Ala Pro Ser Val Lys Asp Phe Leu Lys Ile		
115	120	125
Phe Thr Phe Leu Tyr Gly Phe Leu Cys Pro Ser Tyr Glu Leu Pro Asp		
130	135	140
Thr Lys Phe Glu Glu Glu Val Pro Arg Ile Phe Lys Asp Leu Gly Tyr		
145	150	155
Pro Phe Ala Leu Ser Lys Ser Ser Met Tyr Thr Val Gly Ala Pro His		
165	170	175
Thr Trp Pro His Ile Val Ala Ala Leu Val Trp Leu Ile Asp Cys Ile		
180	185	190
Lys Ile His Thr Ala Met Lys Glu Ser Ser Pro Leu Phe Asp Asp Gly		
195	200	205
Gln Pro Trp Gly Glu Glu Thr Glu Asp Gly Ile Met His Asn Lys Leu		
210	215	220
Phe Leu Asp Tyr Thr Ile Lys Cys Tyr Glu Ser Phe Met Ser Gly Ala		
225	230	235
Asp Ser Phe Asp Glu Met Asn Ala Glu Leu Gln Ser Lys Leu Lys Asp		
245	250	255
Leu Phe Asn Val Asp Ala Phe Lys Leu Glu Ser Leu Glu Ala Lys Asn		
260	265	270
Arg Ala Leu Asn Glu Gln Ile Ala Arg Leu Glu Gln Glu Arg Glu Lys		
275	280	285
Glu Pro Asn Arg Leu Glu Ser Leu Arg Lys Leu Lys Ala Ser Leu Gln		
290	295	300
Gly Asp Val Gln Lys Tyr Gln Ala Tyr Met Ser Asn Leu Glu Ser His		
305	310	315
Ser Ala Ile Leu Asp Gln Lys Leu Asn Gly Leu Asn Glu Glu Ile Ala		

	325	330	335
Arg Val Glu Leu Glu Cys Glu Thr Ile Lys Gln Glu Asn Thr Arg Leu			
	340	345	350
Gln Asn Ile Ile Asp Asn Gln Lys Tyr Ser Val Ala Asp Ile Glu Arg			
	355	360	365
Ile Asn His Glu Arg Asn Glu Leu Gln Gln Thr Ile Asn Lys Leu Thr			
	370	375	380
Lys Asp Leu Glu Ala Glu Gln Gln Lys Leu Trp Asn Glu Glu Leu Lys			
385	390	395	400
Tyr Ala Arg Gly Lys Glu Ala Ile Glu Thr Gln Leu Ala Glu Tyr His			
	405	410	415
Lys Leu Ala Arg Lys Leu Lys Leu Ile Pro Lys Gly Ala Glu Asn Ser			
	420	425	430
Lys Gly Tyr Asp Phe Glu Ile Lys Phe Asn Pro Glu Ala Gly Ala Asn			
	435	440	445
Cys Leu Val Lys Tyr Arg Ala Gln Val Tyr Val Pro Leu Lys Glu Leu			
	450	455	460
Leu Asn Glu Thr Glu Glu Glu Ile Asn Lys Ala Leu Asn Lys Lys Met			
465	470	475	480
Gly Leu Glu Asp Thr Leu Glu Gln Leu Asn Ala Met Ile Thr Glu Ser			
	485	490	495
Lys Arg Ser Val Arg Thr Leu Lys Glu Glu Val Gln Lys Leu Asp Asp			
	500	505	510
Leu Tyr Gln Gln Lys Ile Lys Glu Ala Glu Glu Glu Asp Glu Lys Cys			
	515	520	525
Ala Ser Glu Leu Glu Ser Leu Glu Lys His Lys His Leu Leu Glu Ser			
	530	535	540
Thr Val Asn Gln Gly Leu Ser Glu Ala Met Asn Glu Leu Asp Ala Val			
545	550	555	560
Gln Arg Glu Tyr Gln Leu Val Val Gln Thr Thr Thr Glu Glu Arg Arg			
	565	570	575
Lys Val Gly Asn Asn Leu Gln Arg Leu Leu Glu Met Val Ala Thr His			
	580	585	590
Val Gly Ser Val Glu Lys His Leu Glu Glu Gln Ile Ala Lys Val Asp			
	595	600	605
Arg Glu Tyr Glu Glu Cys Met Ser Glu Asp Leu Ser Glu Asn Ile Lys			
	610	615	620
Glu Ile Arg Asp Lys Tyr Glu Lys Lys Ala Thr Leu Ile Lys Ser Ser			
625	630	635	640

Glu Glu

<210>15

<211>2984

<212>DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<220>

<221>CDS

<222>(75).. (2648)

<400>15

```

ggaaattcaa acgtgtttgc ggaaaggagt ttgggttcca tcttttcatt tccccagcgc 60
agctttctgt agaa atg gaa tcc gag gat tta agt ggc aga gaa ttg aca 110
          Met Glu Ser Glu Asp Leu Ser Gly Arg Glu Leu Thr
              1              5              10
att gat tcc ata atg aac aaa gtg aga gac att aaa aat aag ttt aaa 158
Ile Asp Ser Ile Met Asn Lys Val Arg Asp Ile Lys Asn Lys Phe Lys
          15              20              25
aat gaa gac ctt act gat gaa cta agc ttg aat aaa att tct gct gat 206
Asn Glu Asp Leu Thr Asp Glu Leu Ser Leu Asn Lys Ile Ser Ala Asp
          30              35              40
act aca gat aac tcg gga act gtt aac caa att atg atg atg gca aac 254
Thr Thr Asp Asn Ser Gly Thr Val Asn Gln Ile Met Met Met Ala Asn
          45              50              55              60
aac cca gag gac tgg ttg agt ttg ttg ctc aaa cta gag aaa aac agt 302
Asn Pro Glu Asp Trp Leu Ser Leu Leu Leu Lys Leu Glu Lys Asn Ser
          65              70              75
gtt ccg cta agt gat gct ctt tta aat aaa ttg att ggt cgt tac agt 350
Val Pro Leu Ser Asp Ala Leu Leu Asn Lys Leu Ile Gly Arg Tyr Ser
          80              85              90
caa gca att gaa gcg ctt ccc cca gat aaa tat ggc caa aat gag agt 398
Gln Ala Ile Glu Ala Leu Pro Pro Asp Lys Tyr Gly Gln Asn Glu Ser
          95              100              105
ttt gct aga att caa gtg aga ttt gct gaa tta aaa gct att caa gag 446
Phe Ala Arg Ile Gln Val Arg Phe Ala Glu Leu Lys Ala Ile Gln Glu
          110              115              120
cca gat gat gca cgt gac tac ttt caa atg gcc aga gca aac tgc aag 494
Pro Asp Asp Ala Arg Asp Tyr Phe Gln Met Ala Arg Ala Asn Cys Lys

```

125	130	135	140	
aaa ttt gct ttt gtt cat ata tct ttt gca caa ttt gaa ctg tca caa				542
Lys Phe Ala Phe Val His Ile Ser Phe Ala Gln Phe Glu Leu Ser Gln				
	145	150	155	
ggt aat gtc aaa aaa agt aaa caa ctt ctt caa aaa gct gta gaa cgt				590
Gly Asn Val Lys Lys Ser Lys Gln Leu Leu Gln Lys Ala Val Glu Arg				
	160	165	170	
gga gca gta cca cta gaa atg ctg gaa att gcc ctg cgg aat tta aac				638
Gly Ala Val Pro Leu Glu Met Leu Glu Ile Ala Leu Arg Asn Leu Asn				
	175	180	185	
ctc caa aaa aag cag ctg ctt tca gag gag gaa aag aag aat tta tca				686
Leu Gln Lys Lys Gln Leu Leu Ser Glu Glu Glu Lys Lys Asn Leu Ser				
	190	195	200	
gca tct acg gta tta act gcc caa gaa tca ttt tcc ggt tca ctt ggg				734
Ala Ser Thr Val Leu Thr Ala Gln Glu Ser Phe Ser Gly Ser Leu Gly				
205	210	215	220	
cat tta cag aat agg aac aac agt tgt gat tcc aga gga cag act act				782
His Leu Gln Asn Arg Asn Asn Ser Cys Asp Ser Arg Gly Gln Thr Thr				
	225	230	235	
aaa gcc agg ttt tta tat gga gag aac atg cca cca caa gat gca gaa				830
Lys Ala Arg Phe Leu Tyr Gly Glu Asn Met Pro Pro Gln Asp Ala Glu				
	240	245	250	
ata ggt tac cgg aat tca ttg aga caa act aac aaa act aaa cag tca				878
Ile Gly Tyr Arg Asn Ser Leu Arg Gln Thr Asn Lys Thr Lys Gln Ser				
	255	260	265	
tgc cca ttt gga aga gtc cca gtt aac ctt cta aat agc cca gat tgt				926
Cys Pro Phe Gly Arg Val Pro Val Asn Leu Leu Asn Ser Pro Asp Cys				
	270	275	280	
gat gtg aag aca gat gat tca gtt gta cct tgt ttt atg aaa aga caa				974
Asp Val Lys Thr Asp Asp Ser Val Val Pro Cys Phe Met Lys Arg Gln				
285	290	295	300	
acc tct aga tca gaa tgc cga gat ttg gtt gtg cct gga tct aaa cca				1022
Thr Ser Arg Ser Glu Cys Arg Asp Leu Val Val Pro Gly Ser Lys Pro				
	305	310	315	
agt gga aat gat tcc tgt gaa tta aga aat tta aag tct gtt caa aat				1070
Ser Gly Asn Asp Ser Cys Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Val Gln Asn				
	320	325	330	
agt cat ttc aag gaa cct ctg gtg tca gat gaa aag agt tct gaa ctt				1118
Ser His Phe Lys Glu Pro Leu Val Ser Asp Glu Lys Ser Ser Glu Leu				

335	340	345	
att att act gat tca ata acc ctg aag aat aaa acg gaa tca agt ctt			1166
Ile Ile Thr Asp Ser Ile Thr Leu Lys Asn Lys Thr Glu Ser Ser Leu			
350	355	360	
cta gct aaa tta gaa gaa act aaa gag tat caa gaa cca gag gtt cca			1214
Leu Ala Lys Leu Glu Glu Thr Lys Glu Tyr Gln Glu Pro Glu Val Pro			
365	370	375	380
gag agt aac cag aaa cag tgg caa tct aag aga aag tca gag tgt att			1262
Glu Ser Asn Gln Lys Gln Trp Gln Ser Lys Arg Lys Ser Glu Cys Ile			
385	390	395	
aac cag aat cct gct gca tct tca aat cac tgg cag att ccg gag tta			1310
Asn Gln Asn Pro Ala Ala Ser Ser Asn His Trp Gln Ile Pro Glu Leu			
400	405	410	
gcc cga aaa gtt aat aca gag cag aaa cat acc act ttt gag caa cct			1358
Ala Arg Lys Val Asn Thr Glu Gln Lys His Thr Thr Phe Glu Gln Pro			
415	420	425	
gtc ttt tca gtt tca aaa cag tca cca cca ata tca aca tct aaa tgg			1406
Val Phe Ser Val Ser Lys Gln Ser Pro Pro Ile Ser Thr Ser Lys Trp			
430	435	440	
ttt gac cca aaa tct att tgt aag aca cca agc agc aat acc ttg gat			1454
Phe Asp Pro Lys Ser Ile Cys Lys Thr Pro Ser Ser Asn Thr Leu Asp			
445	450	455	460
gat tac atg agc tgt ttt aga act cca gtt gta aag aat gac ttt cca			1502
Asp Tyr Met Ser Cys Phe Arg Thr Pro Val Val Lys Asn Asp Phe Pro			
465	470	475	
cct gct tgt cag ttg tca aca cct tat ggc caa cct gcc tgt ttc cag			1550
Pro Ala Cys Gln Leu Ser Thr Pro Tyr Gly Gln Pro Ala Cys Phe Gln			
480	485	490	
cag caa cag cat caa ata ctt gcc act cca ctt caa aat tta cag gtt			1598
Gln Gln Gln His Gln Ile Leu Ala Thr Pro Leu Gln Asn Leu Gln Val			
495	500	505	
tta gca tct tct tca gca aat gaa tgc att tcg gtt aaa gga aga att			1646
Leu Ala Ser Ser Ser Ala Asn Glu Cys Ile Ser Val Lys Gly Arg Ile			
510	515	520	
tat tcc att tta aag cag ata gga agt gga ggt tca agc aag gta ttt			1694
Tyr Ser Ile Leu Lys Gln Ile Gly Ser Gly Gly Ser Ser Lys Val Phe			
525	530	535	540
cag gtg tta aat gaa aag aaa cag ata tat gct ata aaa tat gtg aac			1742
Gln Val Leu Asn Glu Lys Lys Gln Ile Tyr Ala Ile Lys Tyr Val Asn			

545	550	555	
tta gaa gaa gca gat aac caa act ctt gat agt tac cgg aac gaa ata			1790
Leu Glu Glu Ala Asp Asn Gln Thr Leu Asp Ser Tyr Arg Asn Glu Ile			
560	565	570	
gct tat ttg aat aaa cta caa caa cac agt gat aag atc atc cga ctt			1838
Ala Tyr Leu Asn Lys Leu Gln Gln His Ser Asp Lys Ile Ile Arg Leu			
575	580	585	
tat gat tat gaa atc acg gac cag tac atc tac atg gta atg gag tgt			1886
Tyr Asp Tyr Glu Ile Thr Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Val Met Glu Cys			
590	595	600	
gga aat att gat ctt aat agt tgg ctt aaa aag aaa aaa tcc att gat			1934
Gly Asn Ile Asp Leu Asn Ser Trp Leu Lys Lys Lys Lys Ser Ile Asp			
605	610	615	620
cca tgg gaa cgc aag agt tac tgg aaa aat atg tta gag gca gtt cac			1982
Pro Trp Glu Arg Lys Ser Tyr Trp Lys Asn Met Leu Glu Ala Val His			
625	630	635	
aca atc cat caa cat ggc att gtt cac agt gat ctt aaa cca gct aac			2030
Thr Ile His Gln His Gly Ile Val His Ser Asp Leu Lys Pro Ala Asn			
640	645	650	
ttt ctg ata gtt gat gga atg cta aag cta att gat ttt ggg att gca			2078
Phe Leu Ile Val Asp Gly Met Leu Lys Leu Ile Asp Phe Gly Ile Ala			
655	660	665	
aac caa atg caa cca gat aca aca agt gtt gtt aaa gat tct cag gtt			2126
Asn Gln Met Gln Pro Asp Thr Thr Ser Val Val Lys Asp Ser Gln Val			
670	675	680	
ggc aca gtt aat tat atg cca cca gaa gca atc aaa gat atg tct tcc			2174
Gly Thr Val Asn Tyr Met Pro Pro Glu Ala Ile Lys Asp Met Ser Ser			
685	690	695	700
tcc aga gag aat ggg aaa tct aag tca aag ata agc ccc aaa agt gat			2222
Ser Arg Glu Asn Gly Lys Ser Lys Ser Lys Ile Ser Pro Lys Ser Asp			
705	710	715	
gtt tgg tcc tta gga tgt att ttg tac tat atg act tac ggg aaa aca			2270
Val Trp Ser Leu Gly Cys Ile Leu Tyr Tyr Met Thr Tyr Gly Lys Thr			
720	725	730	
cca ttt cag cag ata att aat cag att tct aaa tta cat gcc ata att			2318
Pro Phe Gln Gln Ile Ile Asn Gln Ile Ser Lys Leu His Ala Ile Ile			
735	740	745	
gat cct aat cat gaa att gaa ttt ccc gat att cca gag aaa gat ctt			2366
Asp Pro Asn His Glu Ile Glu Phe Pro Asp Ile Pro Glu Lys Asp Leu			

750	755	760	
caa gat gtg tta aag tgt tgt tta aaa agg gac cca aaa cag agg ata			2414
Gln Asp Val Leu Lys Cys Cys Leu Lys Arg Asp Pro Lys Gln Arg Ile			
765	770	775	780
tcc att cct gag ctc ctg gct cat ccc tat gtt caa att caa act cat			2462
Ser Ile Pro Glu Leu Leu Ala His Pro Tyr Val Gln Ile Gln Thr His			
785	790	795	
cca gtt aac caa atg gcc aag gga acc act gaa gaa atg aaa tat gtt			2510
Pro Val Asn Gln Met Ala Lys Gly Thr Thr Glu Glu Met Lys Tyr Val			
800	805	810	
ctg ggc caa ctt gtt ggt ctg aat tct cct aac tcc att ttg aaa gct			2558
Leu Gly Gln Leu Val Gly Leu Asn Ser Pro Asn Ser Ile Leu Lys Ala			
815	820	825	
gct aaa act tta tat gaa cac tat agt ggt ggt gaa agt cat aat tct			2606
Ala Lys Thr Leu Tyr Glu His Tyr Ser Gly Gly Glu Ser His Asn Ser			
830	835	840	
tca tcc tcc aag act ttt gaa aaa aaa agg gga aaa aaa tga			2648
Ser Ser Ser Lys Thr Phe Glu Lys Lys Arg Gly Lys Lys			
845	850	855	
tttgcagtta ttcgtaatgt caaataccac ctataaaata tattggactg ttatactctt			2708
gaatccctgt ggaaatctac atttgaagac aacatcactc tgaagtgtta tcagcaaaaa			2768
aaattcagta gattatcttt aaaagaaaac tgtaaaaata gcaaccactt atggtactgt			2828
atatattgta gacttgTTTT ctctgtttta tgctcttgtg taatctactt gacatcattt			2888
tactcttggga atagtgggtg gatagcaagt atattctaaa aaactttgta aataaagttt			2948
tgtggctaaa atgacactaa aaaaaaaaaa aaaaaa			2984

<210>16

<211>857

<212>PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400>16

Met Glu Ser Glu Asp Leu Ser Gly Arg Glu Leu Thr Ile Asp Ser Ile			
1	5	10	15
Met Asn Lys Val Arg Asp Ile Lys Asn Lys Phe Lys Asn Glu Asp Leu			
20	25	30	
Thr Asp Glu Leu Ser Leu Asn Lys Ile Ser Ala Asp Thr Thr Asp Asn			
35	40	45	

Ser Gly Thr Val Asn Gln Ile Met Met Met Ala Asn Asn Pro Glu Asp			
50	55	60	
Trp Leu Ser Leu Leu Leu Lys Leu Glu Lys Asn Ser Val Pro Leu Ser			
65	70	75	80
Asp Ala Leu Leu Asn Lys Leu Ile Gly Arg Tyr Ser Gln Ala Ile Glu			
85	90	95	
Ala Leu Pro Pro Asp Lys Tyr Gly Gln Asn Glu Ser Phe Ala Arg Ile			
100	105	110	
Gln Val Arg Phe Ala Glu Leu Lys Ala Ile Gln Glu Pro Asp Asp Ala			
115	120	125	
Arg Asp Tyr Phe Gln Met Ala Arg Ala Asn Cys Lys Lys Phe Ala Phe			
130	135	140	
Val His Ile Ser Phe Ala Gln Phe Glu Leu Ser Gln Gly Asn Val Lys			
145	150	155	160
Lys Ser Lys Gln Leu Leu Gln Lys Ala Val Glu Arg Gly Ala Val Pro			
165	170	175	
Leu Glu Met Leu Glu Ile Ala Leu Arg Asn Leu Asn Leu Gln Lys Lys			
180	185	190	
Gln Leu Leu Ser Glu Glu Glu Lys Lys Asn Leu Ser Ala Ser Thr Val			
195	200	205	
Leu Thr Ala Gln Glu Ser Phe Ser Gly Ser Leu Gly His Leu Gln Asn			
210	215	220	
Arg Asn Asn Ser Cys Asp Ser Arg Gly Gln Thr Thr Lys Ala Arg Phe			
225	230	235	240
Leu Tyr Gly Glu Asn Met Pro Pro Gln Asp Ala Glu Ile Gly Tyr Arg			
245	250	255	
Asn Ser Leu Arg Gln Thr Asn Lys Thr Lys Gln Ser Cys Pro Phe Gly			
260	265	270	
Arg Val Pro Val Asn Leu Leu Asn Ser Pro Asp Cys Asp Val Lys Thr			
275	280	285	
Asp Asp Ser Val Val Pro Cys Phe Met Lys Arg Gln Thr Ser Arg Ser			
290	295	300	
Glu Cys Arg Asp Leu Val Val Pro Gly Ser Lys Pro Ser Gly Asn Asp			
305	310	315	320
Ser Cys Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Val Gln Asn Ser His Phe Lys			
325	330	335	
Glu Pro Leu Val Ser Asp Glu Lys Ser Ser Glu Leu Ile Ile Thr Asp			
340	345	350	
Ser Ile Thr Leu Lys Asn Lys Thr Glu Ser Ser Leu Leu Ala Lys Leu			

355	360	365
Glu Glu Thr Lys Glu Tyr Gln	Glu Pro Glu Val Pro Glu Ser Asn Gln	
370	375	380
Lys Gln Trp Gln Ser Lys Arg Lys Ser Glu Cys Ile Asn Gln Asn Pro		
385	390	395
Ala Ala Ser Ser Asn His Trp Gln Ile Pro Glu Leu Ala Arg Lys Val		400
405	410	415
Asn Thr Glu Gln Lys His Thr Thr Phe Glu Gln Pro Val Phe Ser Val		
420	425	430
Ser Lys Gln Ser Pro Pro Ile Ser Thr Ser Lys Trp Phe Asp Pro Lys		
435	440	445
Ser Ile Cys Lys Thr Pro Ser Ser Asn Thr Leu Asp Asp Tyr Met Ser		
450	455	460
Cys Phe Arg Thr Pro Val Val Lys Asn Asp Phe Pro Pro Ala Cys Gln		
465	470	475
Leu Ser Thr Pro Tyr Gly Gln Pro Ala Cys Phe Gln Gln Gln Gln His		480
485	490	495
Gln Ile Leu Ala Thr Pro Leu Gln Asn Leu Gln Val Leu Ala Ser Ser		
500	505	510
Ser Ala Asn Glu Cys Ile Ser Val Lys Gly Arg Ile Tyr Ser Ile Leu		
515	520	525
Lys Gln Ile Gly Ser Gly Gly Ser Ser Lys Val Phe Gln Val Leu Asn		
530	535	540
Glu Lys Lys Gln Ile Tyr Ala Ile Lys Tyr Val Asn Leu Glu Glu Ala		
545	550	555
Asp Asn Gln Thr Leu Asp Ser Tyr Arg Asn Glu Ile Ala Tyr Leu Asn		560
565	570	575
Lys Leu Gln Gln His Ser Asp Lys Ile Ile Arg Leu Tyr Asp Tyr Glu		
580	585	590
Ile Thr Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Val Met Glu Cys Gly Asn Ile Asp		
595	600	605
Leu Asn Ser Trp Leu Lys Lys Lys Lys Ser Ile Asp Pro Trp Glu Arg		
610	615	620
Lys Ser Tyr Trp Lys Asn Met Leu Glu Ala Val His Thr Ile His Gln		
625	630	635
His Gly Ile Val His Ser Asp Leu Lys Pro Ala Asn Phe Leu Ile Val		640
645	650	655
Asp Gly Met Leu Lys Leu Ile Asp Phe Gly Ile Ala Asn Gln Met Gln		
660	665	670

Pro Asp Thr Thr Ser Val Val Lys Asp Ser Gln Val Gly Thr Val Asn	
675	680 685
Tyr Met Pro Pro Glu Ala Ile Lys Asp Met Ser Ser Ser Arg Glu Asn	
690	695 700
Gly Lys Ser Lys Ser Lys Ile Ser Pro Lys Ser Asp Val Trp Ser Leu	
705	710 715 720
Gly Cys Ile Leu Tyr Tyr Met Thr Tyr Gly Lys Thr Pro Phe Gln Gln	
725	730 735
Ile Ile Asn Gln Ile Ser Lys Leu His Ala Ile Ile Asp Pro Asn His	
740	745 750
Glu Ile Glu Phe Pro Asp Ile Pro Glu Lys Asp Leu Gln Asp Val Leu	
755	760 765
Lys Cys Cys Leu Lys Arg Asp Pro Lys Gln Arg Ile Ser Ile Pro Glu	
770	775 780
Leu Leu Ala His Pro Tyr Val Gln Ile Gln Thr His Pro Val Asn Gln	
785	790 795 800
Met Ala Lys Gly Thr Thr Glu Glu Met Lys Tyr Val Leu Gly Gln Leu	
805	810 815
Val Gly Leu Asn Ser Pro Asn Ser Ile Leu Lys Ala Ala Lys Thr Leu	
820	825 830
Tyr Glu His Tyr Ser Gly Gly Glu Ser His Asn Ser Ser Ser Ser Lys	
835	840 845
Thr Phe Glu Lys Lys Arg Gly Lys Lys	
850	855

<210>17

<211>1735

<212>DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<220>

<221>CDS

<222>(242).. (913)

<400>17

gttatcagag gtgagcccgt gctcttcagc ggagaagatc ccctacctgg ccgccggcca	60
ctttctgtgg gccgtggggc cctcaaggag acggcccttg ggctcagggg ctgcgtttcc	120
acacgcgcct tccccagggc tcccgcgcgc gttcctgcct ggccgcccgc cgtccaaca	180
gcagcacaag gcgggactca gaaccggcgt tcagggccgc cagcggccgc gaggcctga	240

g atg agg ctc caa aga ccc cga cag gcc ccg gcg ggt ggg agg cgc gcg	289
Met Arg Leu Gln Arg Pro Arg Gln Ala Pro Ala Gly Gly Arg Arg Ala	
1 5 10 15	
ccc cgg ggc ggg cgg ggc tcc ccc tac cgg cca gac ccg ggg aga ggc	337
Pro Arg Gly Gly Arg Gly Ser Pro Tyr Arg Pro Asp Pro Gly Arg Gly	
20 25 30	
gcg cgg agg ctg cga agg ttc cag aag ggc ggg gag ggg gcg ccg cgc	385
Ala Arg Arg Leu Arg Arg Phe Gln Lys Gly Gly Glu Gly Ala Pro Arg	
35 40 45	
gct gac cct ccc tgg gca ccg ctg ggg acg atg gcg ctg ctc gcc ttg	433
Ala Asp Pro Pro Trp Ala Pro Leu Gly Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu	
50 55 60	
ctg ctg gtc gtg gcc cta ccg cgg gtg tgg aca gac gcc aac ctg act	481
Leu Leu Val Val Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr Asp Ala Asn Leu Thr	
65 70 75 80	
gcg aga caa cga gat cca gag gac tcc cag cga acg gac gag ggt gac	529
Ala Arg Gln Arg Asp Pro Glu Asp Ser Gln Arg Thr Asp Glu Gly Asp	
85 90 95	
aat aga gtg tgg tgt cat gtt tgt gag aga gaa aac act ttc gag tgc	577
Asn Arg Val Trp Cys His Val Cys Glu Arg Glu Asn Thr Phe Glu Cys	
100 105 110	
cag aac cca agg agg tgc aaa tgg aca gag cca tac tgc gtt ata gcg	625
Gln Asn Pro Arg Arg Cys Lys Trp Thr Glu Pro Tyr Cys Val Ile Ala	
115 120 125	
gcc gtg aaa ata ttt cca cgt ttt ttc atg gtt gcg aag cag tgc tcc	673
Ala Val Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val Ala Lys Gln Cys Ser	
130 135 140	
gct ggt tgt gca gcg atg gag aga ccc aag cca gag gag aag cgg ttt	721
Ala Gly Cys Ala Ala Met Glu Arg Pro Lys Pro Glu Glu Lys Arg Phe	
145 150 155 160	
ctc ctg gaa gag ccc atg ccc ttc ttt tac ctc aag tgt tgt aaa att	769
Leu Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe Phe Tyr Leu Lys Cys Cys Lys Ile	
165 170 175	
cgc tac tgc aat tta gag ggg cca cct atc aac tca tca gtg ttc aaa	817
Arg Tyr Cys Asn Leu Glu Gly Pro Pro Ile Asn Ser Ser Val Phe Lys	
180 185 190	
gaa tat gct ggg agc atg ggt gag agc tgt ggt ggg ctg tgg ctg gcc	865
Glu Tyr Ala Gly Ser Met Gly Glu Ser Cys Gly Gly Leu Trp Leu Ala	
195 200 205	

```

atc ctc ctg ctg ctg gcc tcc att gca gcc ggc ctc agc ctg tct tga      913
Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala Gly Leu Ser Leu Ser
      210                      215                      220
gccacgggac tgccacagac tgagccttcc ggagcatgga ctcgctccag accgttgtca      973
cctgttgcat taaacttggt ttctgttgat tacctcttgg tttgacttcc cagggctcttg      1033
ggatgggaga gtggggatca ggtgcagttg gctcttaacc ctcaagggtt ctttaactca      1093
cattcagagg aagtcagat ctctgagta gtgattttgg tgacaagttt ttctctttga      1153
aatcaaacct tgtaactcat ttattgctga tggccactct tttccttgac tcccctctgc      1213
ctctgagggc ttcagtattg atggggaggg aggcctaagt accactcatg gagagtatgt      1273
gctgagatgc ttccgacctt tcaggtgacg caggaacact gggggagtct gaatgattgg      1333
ggtgaagaca tccctggagt gaaggactcc tcagcatggg gggcagtggg gcacacgtta      1393
gggctgcccc cattccagtg gtggaggcgc tgtggatggc tgccttttcc caacctttcc      1453
taccagattc caggaggcag aagataacta attgtgttga agaaacttag acttcaccca      1513
ccagctggca caggtgcaca gattcataaa ttcccacacg tgtgtgttca acatctgaaa      1573
cttaggccaa gtagagagca tcagggtaaa tggcgttcat ttctctgtta agatgcagcc      1633
atccatgggg agctgagaaa tcagactcaa agttccacca aaaacaaata caaggggact      1693
tcaaaagttc acgaaaaaat tgaattaaaa gataaaaatt aa                        1735

```

<210>18

<211>223

<212>PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400>18

```

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

```

Gln Asn Pro Arg Arg Cys Lys Trp Thr Glu Pro Tyr Cys Val Ile Ala
115 120 125
Ala Val Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val Ala Lys Gln Cys Ser
130 135 140
Ala Gly Cys Ala Ala Met Glu Arg Pro Lys Pro Glu Glu Lys Arg Phe
145 150 155 160
Leu Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe Phe Tyr Leu Lys Cys Cys Lys Ile
165 170 175
Arg Tyr Cys Asn Leu Glu Gly Pro Pro Ile Asn Ser Ser Val Phe Lys
180 185 190
Glu Tyr Ala Gly Ser Met Gly Glu Ser Cys Gly Gly Leu Trp Leu Ala
195 200 205
Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala Gly Leu Ser Leu Ser
210 215 220

<210>19

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>19

Ile Tyr Glu Val Met Val Leu Ala Met
1 5

<210>20

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>20

Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu

1 5

<210>21

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>21

Val Phe Arg Glu Ala Glu Val Thr Leu

1 5

<210>22

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>22

Leu Tyr Val Glu Val Thr Asn Glu Ala

1 5

<210>23

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>23

Lys Tyr Glu Ala His Val Pro Glu Asn

1 5

<210>24

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>24

Lys Tyr Glu Leu Phe Gly His Ala Val

1 5

<210>25

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>25

Arg Ser Leu Lys Glu Arg Asn Pro Leu

1 5

<210>26

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>26

Arg Gly Pro Leu Ala Ser Leu Leu Leu

1 5

<210>27

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>27

Lys Gly Gly Phe Ile Leu Pro Val Leu

1 5

<210>28

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>28

Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala Tyr Ser

1 5

<210>29

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>29

Leu Phe Ser Thr Asp Asn Asp Asp Phe

1 5

<210>30

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>30

Asp Tyr Leu Asn Glu Trp Gly Ser Arg Phe

1 5 10

<210>31

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>31

Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala Tyr Ser Ile

1 5 10

<210>32

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>32

Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu Leu

1 5 10

<210>33

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>33

Asp Phe Glu Ala Lys Asn Gln His Thr Leu

1 5 10

<210>34

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>34

Lys Tyr Glu Ala His Val Pro Glu Asn Ala

1 5 10

<210>35

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>35

Lys Tyr Glu Leu Phe Gly His Ala Val Ser

1 5 10

<210>36

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>36

Arg Asn Asn Ile Tyr Glu Val Met Val Leu

1 5 10

<210>37

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>37

Arg Gly Pro Leu Ala Ser Leu Leu Leu Leu

1 5 10

<210>38

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>38

Arg Ile Leu Arg Asp Pro Ala Gly Trp Leu

1 5 10

<210>39

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>39

Cys Asn Gln Ser Pro Val Arg Gln Val Leu

1 5 10

<210>40

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>40

Val Tyr Ile Glu Ile Lys Phe Thr Leu

1 5

<210>41

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>41

Arg Tyr Ser Val Ala Leu Ala Trp Leu

1 5

<210>42

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>42

Val Tyr Pro Ala Asn Glu Val Thr Leu

1 5

<210>43

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>43

His Tyr Thr Pro Gln Gln Asn Gly Leu

1 5

<210>44

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>44

Phe Tyr Phe Ala Leu Phe Ser Cys Leu

1 5

<210>45

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>45

Gly Tyr Gly Asp Phe Ser Glu Pro Leu

1

5

<210>46

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>46

Lys Phe Gly Gln Ile Val Asn Met Leu

1

5

<210>47

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>47

Ala Tyr Thr Thr Arg Gly Gly Lys Ile

1

5

<210>48

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>48

Lys Tyr Asn Pro Asn Pro Asp Gln Ser

1 5

<210>49

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>49

Arg Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu

1 5

<210>50

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>50

Lys Tyr Leu Ser Asp Met Ser Tyr Val

1 5

<210>51

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>51

Lys Leu Ile Arg Asn Pro Asn Ser Leu

1 5

<210>52

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>52

Arg Tyr Lys Asp Asn Phe Thr Ala Ala

1 5

<210>53

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>53

Lys Ala Ile Glu Glu Gly Tyr Arg Leu

1 5

<210>54

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>54

Lys Tyr Ser Lys Ala Lys Gln Glu Ala

1 5

<210>55

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>55

Ala Phe Gln Asp Val Gly Ala Cys Ile

1 5

<210>56

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>56

Trp Leu Val Pro Ile Gly Asn Cys Leu

1 5

<210>57

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>57

Arg Pro Pro Ser Ala Pro Leu Asn Leu

1 5

<210>58

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>58

Lys Cys Pro Leu Thr Val Arg Asn Leu

1 5

<210>59

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>59

Ser Tyr Asn Val Val Cys Lys Lys Cys

1 5

<210>60

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>60

Val	Tyr	Pro	Ala	Asn	Glu	Val	Thr	Leu	Leu
1				5					10

<210>61

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>61

Met	Tyr	Cys	Gly	Ala	Asp	Gly	Glu	Trp	Leu
1				5					10

<210>62

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>62

Gly	Tyr	Thr	Asp	Lys	Gln	Arg	Arg	Asp	Phe
1				5					10

<210>63

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>63

Phe	Tyr	Phe	Ala	Leu	Phe	Ser	Cys	Leu	Phe
1				5					10

<210>64

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>64

Lys	Phe	Thr	Leu	Arg	Asp	Cys	Asn	Ser	Leu
1				5					10

<210>65

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>65

Ser	Tyr	Gly	Glu	Arg	Pro	Tyr	Trp	Asp	Met
1				5					10

<210>66

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>66

Ile	Phe	Tyr	Phe	Ala	Leu	Phe	Ser	Cys	Leu
1				5					10

<210>67

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223>SYGIVMWEVM

<400>67

Ser	Tyr	Gly	Ile	Val	Met	Trp	Glu	Val	Met
1				5					10

<210>68

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>68

Glu	Phe	Gly	Glu	Val	Cys	Ser	Gly	Arg	Leu
1				5					10

<210>69

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>69

Lys Tyr Asn Pro Asn Pro Asp Gln Ser Val

1 5 10

<210>70

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>70

Asn Phe Thr Ala Ala Gly Tyr Thr Thr Leu

1 5 10

<210>71

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>71

Gln Phe Asp His Pro Asn Ile Ile His Leu

1 5 10

<210>72

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>72

Ala	Phe	Leu	Arg	Lys	Asn	Asp	Gly	Arg	Phe
1				5					10

<210>73

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>73

Lys	Gln	Glu	Ala	Asp	Glu	Glu	Lys	His	Leu
1				5					10

<210>74

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>74

Arg	Gly	Ile	Gly	Ser	Gly	Met	Lys	Tyr	Leu
1				5					10

<210>75

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>75

Arg	Val	Tyr	Ile	Glu	Ile	Lys	Phe	Thr	Leu
1				5					10

<210>76

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>76

Ser	Tyr	Val	Phe	His	Val	Arg	Ala	Arg	Thr
1				5					10

<210>77

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>77

Glu	Trp	Leu	Val	Pro	Ile	Gly	Asn	Cys	Leu
1				5					10

<210>78

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>78

Arg Val Tyr Pro Ala Asn Glu Val Thr Leu

1 5 10

<210>79

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>79

Glu Tyr Met Glu Asn Gly Ser Leu Asp Ala

1 5 10

<210>80

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>80

Thr Tyr Pro Pro Phe Val Asn Phe Phe

1 5

<210>81

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>81

Leu Tyr Cys Thr Ser Met Met Asn Leu

1 5

<210>82

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>82

Leu Tyr Val Val Lys Gln Glu Trp Phe

1 5

<210>83

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>83

Asn Tyr Val Asn Ile Leu Ala Thr Ile

1 5

<210>84

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>84

Ile Tyr Thr Ala Asp Pro Glu Ser Phe

1 5

<210>85

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>85

Leu Tyr Lys Ala Asp Cys Arg Val Ile

1 5

<210>86

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>86

Ser Phe Gln Met Thr Ser Asp Glu Leu

1 5

<210>87

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>87

Ile Phe Leu Lys Tyr Ser Lys Asp Leu

1 5

<210>88

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>88

Phe Phe Glu Arg Arg Ser His Thr Leu

1 5

<210>89

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>89

Asp Phe Asn Ser Lys Val Thr His Leu

1 5

<210>90

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>90

Lys Gln Glu Glu Leu Ile Lys Ala Leu
1 5

<210>91

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>91

Arg Gly Glu Gln Val Thr Leu Phe Leu
1 5

<210>92

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>92

Arg Leu Pro Ser Val Ala Leu Leu Leu
1 5

<210>93

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>93

Lys Pro Glu Cys Gly Arg Gln Ser Leu
1 5

<210>94

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>94

Ile Phe Gly Ser Ile Pro Asp Ile Phe
1 5

<210>95

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>95

Arg Val Ile Gly Pro Pro Val Val Leu
1 5

<210>96

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>96

Lys Tyr Ser Lys Asp Leu Val Lys Thr
1 5

<210>97

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>97

Asp Phe Tyr Ala Ala Val Asp Asp Phe
1 5

<210>98

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>98

Leu Tyr Glu Lys Ala Asn Thr Pro Glu Leu
1 5 10

<210>99

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>99

Asn Tyr Val Asn Ile Leu Ala Thr Ile Ile
1 5 10

<210>100

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>100

Ser Tyr Val Glu Glu Glu Met Pro Gln Ile
1 5 10

<210>101

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>101

Asp Phe Gln Asp Ser Val Phe Asn Asp Leu
1 5 10

<210>102

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>102

Ser Phe Phe Glu Arg Arg Ser His Thr Leu
1 5 10

<210>103

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>103

Ser Phe Ser Lys Thr Pro Lys Arg Ala Leu
1 5 10

<210>104

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>104

Lys Tyr Leu Pro Leu Gly Asp Glu Arg Cys
1 5 10

<210>105

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>105

Glu Phe Glu Gly Leu Asp Ser Pro Glu Phe
1 5 10

<210>106

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>106

Lys Val Pro Pro Phe Gln Asp Cys Ile Leu
1 5 10

<210>107

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>107

Arg Pro Pro Thr Glu Gln Ala Asn Val Leu
1 5 10

<210>108

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>108

Lys Tyr Ser Lys Asp Leu Val Lys Thr Tyr
1 5 10

<210>109

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>109

Val Val Glu Glu Asn Ile Val Lys Asp Leu
1 5 10

<210>110

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>110

Ile Phe Val Arg Val Met Glu Ser Leu
1 5

<210>111

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>111

Arg Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu

1 5

<210>112

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>112

Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu

1 5 10

<210>113

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>113

Arg Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu Leu

1 5 10

<210>114

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>114

Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu
1 5

<210>115

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>115

Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val
1 5

<210>116

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>116

Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val Arg Val
1 5

<210>117

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>117

Val Leu Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val
1 5

<210>118

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>118

Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
1 5

<210>119

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>119

Arg Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu
1 5

<210>120

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>120

Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu

1

5

<210>121

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>121

Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu

1

5

10

<210>122

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>122

Val Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val

1

5

10

<210>123

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>123

Gly Leu Leu Glu Ser Pro Ser Pro Gly Thr
1 5 10

<210>124

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>124

Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr
1 5 10

<210>125

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>125

Val Leu Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val
1 5 10

<210>126

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>126

Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val Arg Val Met
1 5 10

<210>127

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>127

Ser Ile Phe Val Arg Val Met Glu Ser Leu
1 5 10

<210>128

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>128

Leu Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val Arg Val
1 5 10

<210>129

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>129

Leu Tyr Phe Asp Asp Glu Tyr Asn Ile

1 5

<210>130

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>130

Leu Phe Glu Arg Gly Glu Arg Arg Leu

1 5

<210>131

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>131

Arg Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu

1 5

<210>132

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>132

Glu Tyr Asn Ile Val Lys Arg Asp Val

1 5

<210>133

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>133

Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val Leu

1 5 10

<210>134

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>134

Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu

1 5 10

<210>135

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>135

Arg Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu

1	5	10
---	---	----

<210>136

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223>DFLEAVKRHI

<400>136

Asp Phe Leu Glu Ala Val Lys Arg His Ile

1	5	10
---	---	----

<210>137

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>137

Arg Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu

1	5	10
---	---	----

<210>138

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>138

Arg Pro Phe Val Val Val Gln Ala Arg Leu

1	5	10
---	---	----

<210>139

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>139

Ala	Tyr	Leu	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Ser	Ala
1				5					10

<210>140

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>140

Ser	Leu	Trp	Leu	Tyr	Leu	Lys	Leu	Leu
1					5			

<210>141

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>141

Leu	Leu	Leu	Leu	Ala	Ala	Gly	Trp	Leu
1					5			

<210>142

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>142

Asn Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu

1 5

<210>143

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>143

Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu

1 5

<210>144

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>144

Phe Val Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu

1 5

<210>145

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>145

Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu
1 5

<210>146

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>146

Arg Leu Gly Asp Ser Arg His Arg Ile
1 5

<210>147

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>147

Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu
1 5

<210>148

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>148

Glu Leu Ala Val Val Pro Val Phe Val
1 5

<210>149

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>149

Arg Leu Ile Gly Trp Asn Asp Trp Ile
1 5

<210>150

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>150

Arg Val Ser Glu Ile Ile Ser Phe Ala
1 5

<210>151

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>151

Gly Leu Ala Ser Ser Arg Val Arg Leu
1 5

<210>152

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>152

Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu
1 5

<210>153

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>153

Val Gln Cys Asp Ser Cys Gln Glu Leu
1 5

<210>154

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>154

Trp	Leu	Tyr	Leu	Lys	Leu	Leu	Pro	Tyr	Val
1				5					10

<210>155

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>155

Asn	Leu	Cys	Cys	Arg	Gln	Gln	Phe	Phe	Ile
1				5					10

<210>156

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>156

Ala	Leu	Phe	Glu	Arg	Gly	Glu	Arg	Arg	Leu
1				5					10

<210>157

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>157

Met	Leu	Tyr	Phe	Asp	Asp	Glu	Tyr	Asn	Ile
1				5					10

<210>158

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>158

Cys	Leu	Leu	Leu	Leu	Ala	Ala	Gly	Trp	Leu
1				5					10

<210>159

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>159

Ala	Leu	Gly	Ala	Ala	Cys	Leu	Leu	Leu	Leu
1				5					10

<210>160

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>160

Val	Val	Gln	Ala	Ser	Leu	Trp	Leu	Tyr	Leu
1				5					10

<210>161

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>161

Arg	Leu	Ile	Gly	Trp	Asn	Asp	Trp	Ile	Ile
1				5					10

<210>162

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>162

Gln	Glu	Leu	Ala	Val	Val	Pro	Val	Phe	Val
1				5					10

<210>163

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>163

Phe Ile Ser Asn Glu Gly Asn Gln Asn Leu

1 5 10

<210>164

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>164

Arg Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu

1 5 10

<210>165

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>165

Gly Leu Asn Pro Gly Thr Val Asn Ser Cys

1 5 10

<210>166

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>166

Arg Leu Gln Met Arg Gly Arg Pro Asn Ile

1 5 10

<210>167

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>167

Arg Val Asp Gly Asp Phe Leu Glu Ala Val

1 5 10

<210>168

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>168

Ile Tyr Asn Glu Leu Leu Tyr Asp Leu

1 5

<210>169

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223>MYEEKLNIL

<400>169

Met Tyr Glu Glu Lys Leu Asn Ile Leu

1

5

<210>170

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>170

Val Tyr Leu Arg Val Arg Pro Leu Leu

1

5

<210>171

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>171

Lys Phe Ser Ala Ile Ala Ser Gln Leu

1

5

<210>172

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>172

Ser Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu

1

5

<210>173

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>173

Ile Phe Asn Ser Leu Gln Gly Gln Leu

1

5

<210>174

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>174

Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu Leu

1

5

<210>175

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>175

Met Phe Glu Ser Thr Ala Ala Asp Leu

1

5

<210>176

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>176

Ser Phe Asp Ser Gly Ile Ala Gly Leu

1

5

<210>177

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>177

Arg Phe Ser Ile Trp Ile Ser Phe Phe

1

5

<210>178

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>178

Ile Phe Ser Ile Arg Ile Leu His Leu

1 5

<210>179

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>179

Lys Ile Glu Glu Leu Glu Ala Leu Leu

1 5

<210>180

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>180

Lys Leu Asn Ile Leu Lys Glu Ser Leu

1 5

<210>181

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>181

Lys Leu Gln Gln Cys Lys Ala Glu Leu

1

5

<210>182

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>182

Phe Thr Ile Asp Val Asp Lys Lys Leu

1

5

<210>183

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>183

Gln Leu Gln Glu Val Lys Ala Lys Leu

1

5

<210>184

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>184

Ile Tyr Asn Glu Leu Leu Tyr Asp Leu Leu
1 5 10

<210>185

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>185

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

<210>186

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>186

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

<210>187

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>187

Arg Leu Leu Arg Thr Glu Leu Gln Lys Leu

1 5 10

<210>188

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>188

Lys Asn Ile Arg Leu Leu Arg Thr Glu Leu

1 5 10

<210>189

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>189

Arg Gln Glu Glu Met Lys Lys Leu Ser Leu

1 5 10

<210>190

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>190

Arg Val Arg Pro Leu Leu Pro Ser Glu Leu

1 5 10

<210>191

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>191

Arg Ile Leu Arg Ser Arg Arg Ser Pro Leu

1 5 10

<210>192

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>192

Arg Ile Glu Asn Val Glu Thr Leu Val Leu

1 5 10

<210>193

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>193

Lys Asn Gln Ser Phe Ala Ser Thr His Leu

1 5 10

<210>194

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>194

Lys Val Tyr Leu Arg Val Arg Pro Leu Leu

1 5 10

<210>195

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>195

Asp Ser Met Glu Lys Val Lys Val Tyr Leu

1 5 10

<210>196

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>196

Lys Tyr Gln Ala Tyr Met Ser Asn Leu

1 5

<210>197

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>197

Val Tyr Val Pro Leu Lys Glu Leu Leu

1 5

<210>198

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>198

Glu Tyr His Lys Leu Ala Arg Lys Leu

1 5

<210>199

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>199

Ser Tyr Glu Leu Pro Asp Thr Lys Phe
1 5

<210>200

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>200

Lys Tyr Glu Lys Lys Ala Thr Leu Ile
1 5

<210>201

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>201

Lys Tyr Ala Arg Gly Lys Glu Ala Ile
1 5

<210>202

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>202

Asp Phe Leu Lys Ile Phe Thr Phe Leu
1 5

<210>203

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>203

Gly Phe Leu Cys Pro Ser Tyr Glu Leu
1 5

<210>204

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>204

Leu Phe Asn Val Asp Ala Phe Lys Leu
1 5

<210>205

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>205

Ser Phe Asp Glu Met Asn Ala Glu Leu

1 5

<210>206

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>206

Ile Phe Thr Phe Leu Tyr Gly Phe Leu

1 5

<210>207

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>207

Lys Phe Glu Glu Glu Val Pro Arg Ile

1 5

<210>208

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>208

Arg Ile Asn His Glu Arg Asn Glu Leu

1

5

<210>209

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>209

Ser Phe Met Ser Gly Ala Asp Ser Phe

1

5

<210>210

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>210

Ile Phe Lys Asp Leu Gly Tyr Pro Phe

1

5

<210>211

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>211

Glu Tyr Gln Leu Val Val Gln Thr Thr

1

5

<210>212

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>212

Lys Ala Leu Asn Lys Lys Met Gly Leu

1

5

<210>213

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>213

Glu Val Pro Arg Ile Phe Lys Asp Leu

1

5

<210>214

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>214

Lys Tyr Arg Ala Gln Val Tyr Val Pro Leu
1 5 10

<210>215

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>215

Glu Tyr Glu Glu Cys Met Ser Glu Asp Leu
1 5 10

<210>216

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>216

Lys Tyr Ser Val Ala Asp Ile Glu Arg Ile
1 5 10

<210>217

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>217

Asp Tyr Thr Ile Lys Cys Tyr Glu Ser Phe
1 5 10

<210>218

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>218

Lys Phe Glu Glu Glu Val Pro Arg Ile Phe
1 5 10

<210>219

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>219

Ala Phe Ile Gln Gln Cys Ile Arg Gln Leu
1 5 10

<210>220

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>220

Arg Ser Gln Asp Val Asn Lys Gln Gly Leu
1 5 10

<210>221

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>221

Arg Thr Leu Lys Glu Glu Val Gln Lys Leu
1 5 10

<210>222

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>222

Arg Gly Lys Glu Ala Ile Glu Thr Gln Leu
1 5 10

<210>223

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>223

Arg Ala Leu Asn Glu Gln Ile Ala Arg Leu
1 5 10

<210>224

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>224

Glu Tyr Gln Leu Val Val Gln Thr Thr Thr
1 5 10

<210>225

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>225

Glu Thr Glu Glu Glu Ile Asn Lys Ala Leu
1 5 10

<210>226

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>226

Leu Leu Glu Ser Thr Val Asn Gln Gly Leu
1 5 10

<210>227

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>227

Tyr Met Ser Cys Phe Arg Thr Pro Val
1 5

<210>228

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>228

Lys Gln Ile Tyr Ala Ile Lys Tyr Val
1 5

<210>229

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>229

Asn Met Leu Glu Ala Val His Thr Ile

1 5

<210>230

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>230

Leu Leu Asn Ser Pro Asp Cys Asp Val

1 5

<210>231

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>231

Ile Leu Ala Thr Pro Leu Gln Asn Leu

1 5

<210>232

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>232

Tyr Val Leu Gly Gln Leu Val Gly Leu
1 5

<210>233

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>233

Ser Leu Gly Cys Ile Leu Tyr Tyr Met
1 5

<210>234

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>234

Gln Met Gln Pro Asp Thr Thr Ser Val
1 5

<210>235

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>235

Gly Thr Thr Glu Glu Met Lys Tyr Val
1 5

<210>236

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>236

Leu Ile Val Asp Gly Met Leu Lys Leu
1 5

<210>237

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>237

Ser Leu Leu Ala Lys Leu Glu Glu Thr
1 5

<210>238

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>238

Leu Phe Glu Arg Gly Glu Arg Arg Leu
1 5

<210>239

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>239

Leu Leu Ala His Pro Tyr Val Gln Ile

1 5

<210>240

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>240

Lys Leu Ile Gly Arg Tyr Ser Gln Ala

1 5

<210>241

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>241

Asn Leu Asn Leu Gln Lys Lys Gln Leu

1 5

<210>242

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>242

Met Gln Pro Asp Thr Thr Ser Val Val

1 5

<210>243

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>243

Lys Leu Gln Gln His Ser Asp Lys Ile

1 5

<210>244

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>244

Phe Ala Phe Val His Ile Ser Phe Ala

1 5

<210>245

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>245

Cys Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Val

1 5

<210>246

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>246

Ser Ile Leu Lys Ala Ala Lys Thr Leu

1 5

<210>247

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>247

Leu Leu Leu Lys Leu Glu Lys Asn Ser Val

1 5 10

<210>248

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>248

Asn Leu Leu Asn Ser Pro Asp Cys Asp Val

1 5 10

<210>249

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>249

Phe Leu Ile Val Asp Gly Met Leu Lys Leu

1 5 10

<210>250

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>250

Thr Thr Phe Glu Gln Pro Val Phe Ser Val

1 5 10

<210>251

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>251

Val Leu Asn Glu Lys Lys Gln Ile Tyr Ala

1 5 10

<210>252

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>252

Gly Met Leu Lys Leu Ile Asp Phe Gly Ile

1 5 10

<210>253

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>253

Leu Leu Ser Glu Glu Glu Lys Lys Asn Leu

1 5 10

<210>254

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>254

Tyr Met Ser Cys Phe Arg Thr Pro Val Val

1 5 10

<210>255

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>255

Met Met Ala Asn Asn Pro Glu Asp Trp Leu

1 5 10

<210>256

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>256

Met Val Met Glu Cys Gly Asn Ile Asp Leu

1 5 10

<210>257

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>257

Tyr	Met	Pro	Pro	Glu	Ala	Ile	Lys	Asp	Met
1				5				10	

<210>258

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>258

Lys	Leu	Ile	Gly	Arg	Tyr	Ser	Gln	Ala	Ile
1				5				10	

<210>259

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>259

Ash	Gln	Met	Gln	Pro	Asp	Thr	Thr	Ser	Val
1				5				10	

<210>260

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>260

Gln	Ile	Leu	Ala	Thr	Pro	Leu	Gln	Asn	Leu
1				5					10

<210>261

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>261

Leu	Ile	Val	Asp	Gly	Met	Leu	Lys	Leu	Ile
1				5					10

<210>262

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>262

Asn	Leu	Asn	Leu	Gln	Lys	Lys	Gln	Leu	Leu
1				5					10

<210>263

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>263

Gln	Met	Gln	Pro	Asp	Thr	Thr	Ser	Val	Val
1				5					10

<210>264

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>264

Lys	Gly	Thr	Thr	Glu	Glu	Met	Lys	Tyr	Val
1				5					10

<210>265

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列 nc

<400>265

Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Ile	Met	Asn	Lys	Val
1				5					10

<210>266

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>266

Lys Leu Gln Gln His Ser Asp Lys Ile Ile

1 5 10

<210>267

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>267

Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val

1 5

<210>268

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>268

Gly Leu Trp Leu Ala Ile Leu Leu Leu

1 5

<210>269

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>269

Leu Leu Val Val Ala Leu Pro Arg Val

1 5

<210>270

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>270

Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val

1 5

<210>271

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>271

Trp Leu Ala Ile Leu Leu Leu Leu Ala

1 5

<210>272

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>272

Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala Gly Leu

1 5

<210>273

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>273

Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala

1 5

<210>274

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>274

Phe Met Val Ala Lys Gln Cys Ser Ala

1 5

<210>275

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>275

Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu

1 5

<210>276

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>276

Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val

1 5

<210>277

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>277

Ala Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile

1 5

<210>278

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>278

Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr Asp Ala

1 5

<210>279

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>279

Ser Met Gly Glu Ser Cys Gly Gly Leu

1 5

<210>280

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>280

Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val Ala

1 5

<210>281

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>281

Val Val Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr

1 5

<210>282

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>282

Arg Val Trp Thr Asp Ala Asn Leu Thr

1 5

<210>283

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>283

Phe Leu Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe

1 5

<210>284

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>284

Leu Ala Leu Leu Leu Val Val Ala Leu

1 5

<210>285

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>285

Gly Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu

1 5

<210>286

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>286

Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Pro Arg Val

1 5 10

<210>287

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>287

Gly Leu Trp Leu Ala Ile Leu Leu Leu Leu
1 5 10

<210>288

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>288

Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala Gly Leu
1 5 10

<210>289

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>289

Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val
1 5 10

<210>290

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>290

Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val Ala Leu

1 5 10

<210>291

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>291

Phe Leu Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe Phe

1 5 10

<210>292

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>292

Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala

1 5 10

<210>293

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>293

Lys	Ile	Phe	Pro	Arg	Phe	Phe	Met	Val	Ala
1				5					10

<210>294

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>294

Ala	Leu	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	Val	Val	Ala
1				5					10

<210>295

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>295

Leu	Val	Val	Ala	Leu	Pro	Arg	Val	Trp	Thr
1				5					10

<210>296

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>296

Met	Ala	Leu	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	Val	Val
1				5					10

<210>297

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>297

Arg	Leu	Gln	Arg	Pro	Arg	Gln	Ala	Pro	Ala
1				5					10

<210>298

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>298

Cys	Gln	Asn	Pro	Arg	Arg	Cys	Lys	Trp	Thr
1				5					10

<210>299

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>299

Arg	Val	Trp	Thr	Asp	Ala	Asn	Leu	Thr	Ala
1				5					10

<210>300

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>300

Trp	Ala	Pro	Leu	Gly	Thr	Met	Ala	Leu	Leu
1				5					10

<210>301

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>301

Thr	Glu	Pro	Tyr	Cys	Val	Ile	Ala	Ala	Val
1				5					10

<210>302

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>302

Leu	Glu	Glu	Pro	Met	Pro	Phe	Phe	Tyr	Leu
1				5					10

<210>303

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>303

Leu	Glu	Gly	Pro	Pro	Ile	Asn	Ser	Ser	Val
1				5					10

<210>304

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>304

Tyr	Leu	Lys	Cys	Cys	Lys	Ile	Arg	Tyr	Cys
1				5					10

<210>305

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>305

Val Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val
1 5 10

<210>306

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>306

Lys Ile Phe Pro Ser Lys Arg Ile Leu
1 5

<210>307

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>307

Arg Gly Ser Val Leu Glu Gly Val Leu
1 5

<210>308

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>308

Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu Leu
1 5

<210>309

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>309

Ile Gly Asn Phe Ile Ile Glu Asn Leu
1 5

<210>310

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>310

Thr Ala Val Ala Val Val Glu Ile Leu
1 5

<210>311

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>311

Asn Gln Ser Pro Val Arg Gln Val Leu

1 5

<210>312

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>312

Lys Gln Asp Thr Tyr Asp Val His Leu

1 5

<210>313

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>313

Asp Tyr Glu Gly Ser Gly Ser Asp Ala

1 5

<210>314

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>314

Gly Trp Leu Leu Leu Asn Lys Pro Leu
1 5

<210>315

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>315

Ile Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu
1 5

<210>316

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>316

Thr Ala Pro Pro Tyr Asp Thr Leu Leu
1 5

<210>317

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>317

Val Val Leu Ser Leu Lys Lys Phe Leu
1 5

<210>318

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>318

Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu
1 5

<210>319

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>319

Val Thr Asn Glu Ala Pro Phe Val Leu
1 5

<210>320

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>320

Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu
1 5

<210>321

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>321

Asp Thr Tyr Asp Val His Leu Ser Leu
1 5

<210>322

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>322

Gly Pro Leu Ala Ser Leu Leu Leu Leu
1 5

<210>323

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>323

Val Leu Asn Ile Thr Asp Lys Asp Leu
1 5

<210>324

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>324

Ala Val Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu
1 5

<210>325

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>325

Asn Asn Ile Tyr Glu Val Met Val Leu
1 5

<210>326

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>326

Leu Leu Leu Leu Gln Val Cys Trp Leu

1 5

<210>327

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>327

Gly Cys Pro Gly Gln Glu Pro Ala Leu

1 5

<210>328

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>328

Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Gln Ala Thr

1 5

<210>329

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>329

Glu Thr Val Gln Glu Arg Arg Ser Leu
1 5

<210>330

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>330

Ser Tyr Arg Ile Leu Arg Asp Pro Ala
1 5

<210>331

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>331

Gly Gln Val Thr Ala Val Gly Thr Leu
1 5

<210>332

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>332

Gly Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu
1 5

<210>333

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>333

Gly Ile Leu Thr Thr Arg Lys Gly Leu
1 5

<210>334

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>334

His Pro Glu Ser Asn Gln Gly Ile Leu
1 5

<210>335

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>335

Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu

1 5

<210>336

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>336

Glu Gly Asp Thr Val Val Leu Ser Leu

1 5

<210>337

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>337

Thr Ile Ser Val Ile Ser Ser Gly Leu

1 5

<210>338

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>338

Val Leu Gly Ala Val Leu Ala Leu Leu
1 5

<210>339

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>339

Glu Trp Gly Ser Arg Phe Lys Lys Leu
1 5

<210>340

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>340

Lys Val Val Glu Val Gln Glu Gly Ile
1 5

<210>341

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>341

Thr Tyr Asp Val His Leu Ser Leu Ser
1 5

<210>342

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>342

Phe Tyr Ser Ile Thr Gly Pro Gly Ala
1 5

<210>343

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>343

Ile Tyr Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala
1 5

<210>344

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>344

Phe Ile Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu

1	5	10
---	---	----

<210>345

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>345

Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu

1	5	10
---	---	----

<210>346

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>346

Gly Thr Ile Ser Val Ile Ser Ser Gly Leu

1	5	10
---	---	----

<210>347

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>347

Asp Tyr Glu Gly Ser Gly Ser Asp Ala Ala

1	5	10
---	---	----

<210>348

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>348

Thr	Val	Val	Leu	Ser	Leu	Lys	Lys	Phe	Leu
1				5					10

<210>349

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>349

Phe	Ala	Val	Glu	Lys	Glu	Thr	Gly	Trp	Leu
1				5					10

<210>350

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>350

Ala	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Leu	Leu
1				5					10

<210>351

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>351

Ser	Gln	Glu	Pro	Lys	Asp	Pro	His	Asp	Leu
1				5					10

<210>352

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>352

Leu	Ala	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Leu
1				5					10

<210>353

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>353

Gly	Ala	Glu	Gln	Glu	Pro	Gly	Gln	Ala	Leu
1				5					10

<210>354

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>354

Gly	Ala	Val	Leu	Ala	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu
1				5					10

<210>355

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>355

Val	Asn	Glu	Glu	Gly	Asp	Thr	Val	Val	Leu
1				5					10

<210>356

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>356

Asn	Ala	Val	Gly	His	Glu	Val	Gln	Arg	Leu
1				5					10

<210>357

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>357

Thr	Asn	Glu	Ala	Pro	Phe	Val	Leu	Lys	Leu
1				5				10	

<210>358

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>358

Glu	Asn	Gln	Lys	Ile	Ser	Tyr	Arg	Ile	Leu
1				5				10	

<210>359

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>359

Ser	Leu	Leu	Leu	Leu	Gln	Val	Cys	Trp	Leu
1				5				10	

<210>360

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>360

Gly	Leu	Glu	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Val	Leu
1				5					10

<210>361

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>361

Glu	Val	Gln	Arg	Leu	Thr	Val	Thr	Asp	Leu
1				5					10

<210>362

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>362

Gly	Leu	Pro	Arg	Gly	Pro	Leu	Ala	Ser	Leu
1				5					10

<210>363

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>363

Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu Ala Leu

1 5 10

<210>364

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>364

Gln Val Leu Asn Ile Thr Asp Lys Asp Leu

1 5 10

<210>365

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>365

Ala Val Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu Leu

1 5 10

<210>366

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>366

Ser Gly Gln Val Thr Ala Val Gly Thr Leu

1 5 10

<210>367

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>367

Gln Gly Ile Leu Thr Thr Arg Lys Gly Leu

1 5 10

<210>368

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>368

Ser Pro Pro Thr Thr Gly Thr Gly Thr Leu

1 5 10

<210>369

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>369

Asn Ser Pro Ala Trp Arg Ala Thr Tyr Leu

1 5 10

<210>370

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>370

Gly Pro Phe Pro Gln Arg Leu Asn Gln Leu

1 5 10

<210>371

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>371

Glu Ile Gly Asn Phe Ile Ile Glu Asn Leu

1 5 10

<210>372

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>372

Thr Thr Ala Val Ala Val Val Glu Ile Leu

1 5 10

<210>373

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>373

Ile Tyr Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala Tyr

1 5 10

<210>374

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>374

Asp Tyr Asp Tyr Leu Asn Glu Trp Gly Ser

1 5 10

<210>375

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>375

Ala Leu Phe Ser Cys Leu Phe Gly Ile

1 5

<210>376

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>376

Gly Leu Asn Pro Leu Thr Ser Tyr Val

1 5

<210>377

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>377

Cys Leu Phe Gly Ile Cys Asp Ala Val

1 5

<210>378

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>378

Gln Met His Gly Arg Met Val Pro Val

1 5

<210>379

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>379

Lys Leu Asn Thr Glu Ile Arg Asp Val

1 5

<210>380

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>380

Trp Leu Val Pro Ile Gly Asn Cys Leu

1 5

<210>381

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>381

Lys Leu Ile Arg Asn Pro Asn Ser Leu

1 5

<210>382

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>382

Val Val Ile Leu Ile Ala Ala Phe Val

1 5

<210>383

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>383

Val Met Trp Glu Val Met Ser Tyr Gly

1 5

<210>384

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>384

Gly Ile Gly Ser Gly Met Lys Tyr Leu

1

5

<210>385

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>385

Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val

1

5

<210>386

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>386

Thr Thr Leu Glu Ala Val Val His Val

1

5

<210>387

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>387

Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu

1 5

<210>388

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>388

Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr

1 5

<210>389

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>389

Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu Leu

1 5

<210>390

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>390

Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu

1 5

<210>391

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>391

Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu

1 5 10

<210>392

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>392

Leu Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu

1 5 10

<210>393

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>393

Leu Ala Asn Thr Glu Pro Thr Lys Gly Leu

1 5 10

<210>394

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>394

Ser Ile Phe Val Arg Val Met Glu Ser Leu

1 5 10

<210>395

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>395

Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val

1 5

<210>396

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>396

Ile Ser Asn Glu Gly Asn Gln Asn Leu

1 5

<210>397

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>397

Arg Ser Gly Trp His Thr Phe Pro Leu

1 5

<210>398

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>398

Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu

1 5

<210>399

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>399

Ala Tyr Leu Ala Gly Val Pro Gly Ser

1 5

<210>400

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>400

Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu

1 5

<210>401

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>401

Ala Met Val Thr Ala Leu Arg Lys Leu

1 5

<210>402

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>402

Val Gln Cys Asp Ser Cys Gln Glu Leu
1 5

<210>403

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>403

Asn Ser Cys Cys Ile Pro Thr Lys Leu
1 5

<210>404

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>404

Asn Tyr Cys Glu Gly Ser Cys Pro Ala
1 5

<210>405

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>405

Phe Val Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu
1 5

<210>406

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>406

Val Asn Gln Tyr Arg Met Arg Gly Leu
1 5

<210>407

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>407

Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu Ile
1 5

<210>408

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>408

Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Trp Leu
1 5

<210>409

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>409

Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu
1 5

<210>410

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>410

Asn Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu
1 5

<210>411

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>411

Tyr Tyr Gly Asn Tyr Cys Glu Gly Ser
1 5

<210>412

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>412

Gln Asn Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu
1 5 10

<210>413

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>413

Asp Val Gln Cys Asp Ser Cys Gln Glu Leu
1 5 10

<210>414

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>414

Val Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu
1 5 10

<210>415

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>415

Leu Tyr Phe Asp Asp Glu Tyr Asn Ile Val
1 5 10

<210>416

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>416

Phe Pro Leu Thr Glu Ala Ile Gln Ala Leu
1 5 10

<210>417

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>417

Arg Thr Asn Leu Cys Cys Arg Gln Gln Phe
1 5 10

<210>418

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>418

Ala Ala Met Val Thr Ala Leu Arg Lys Leu
1 5 10

<210>419

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>419

Val Asn Ser Cys Cys Ile Pro Thr Lys Leu
1 5 10

<210>420

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>420

Cys Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Trp Leu
1 5 10

<210>421

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>421

Val Val Asn Gln Tyr Arg Met Arg Gly Leu
1 5 10

<210>422

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>422

Asp Gly Leu Ala Ser Ser Arg Val Arg Leu
1 5 10

<210>423

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>423

Gly Leu Glu Cys Asp Gly Arg Thr Asn Leu
1 5 10

<210>424

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>424

Asn Tyr Cys Glu Gly Ser Cys Pro Ala Tyr
1 5 10

<210>425

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>425

Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu Leu
1 5 10

<210>426

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>426

Trp Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu
1 5 10

<210>427

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>427

Phe Leu Glu Ala Val Lys Arg His Ile Leu
1 5 10

<210>428

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>428

Tyr Cys Glu Gly Ser Cys Pro Ala Tyr Leu
1 5 10

<210>429

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>429

Ala Val Lys Arg His Ile Leu Ser Arg Leu
1 5 10

<210>430

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>430

Gln Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu
1 5 10

<210>431

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>431

Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Cys Glu Gly Ser
1 5 10

<210>432

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>432

Leu Tyr Phe Phe Ile Ser Asn Glu Gly Asn
1 5 10

<210>433

<211>10

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>433

Tyr Tyr Gly Asn Tyr Cys Glu Gly Ser Cys
1 5 10

<210>434

<211>9

<212>PRT

<213> 人工

<220>

<223> 人工合成的肽序列

<400>434

Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala
1 5

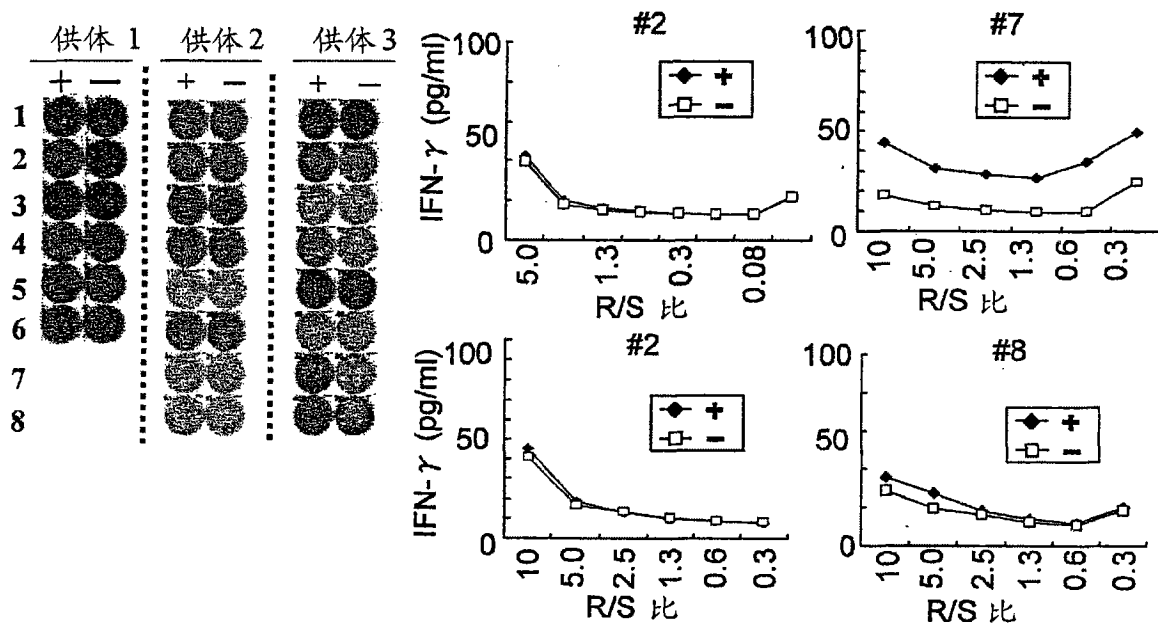
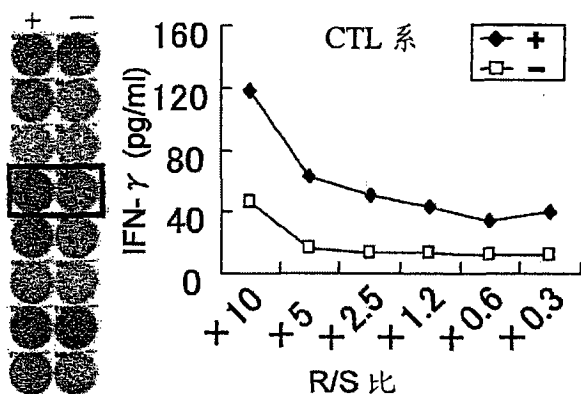
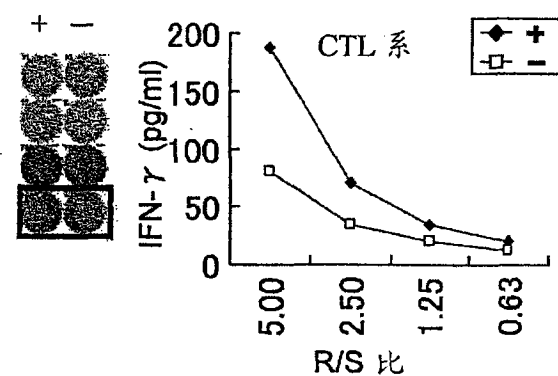
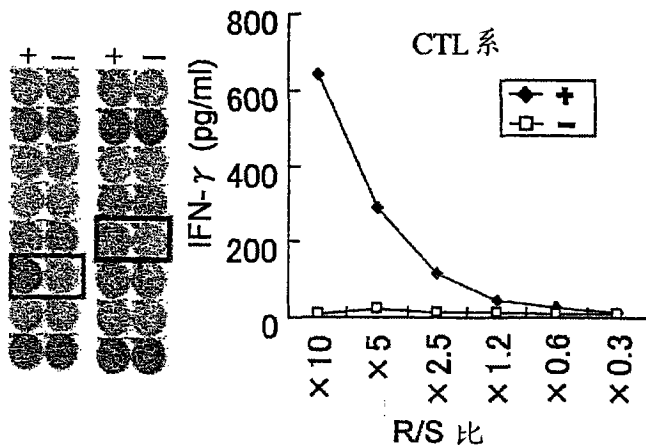
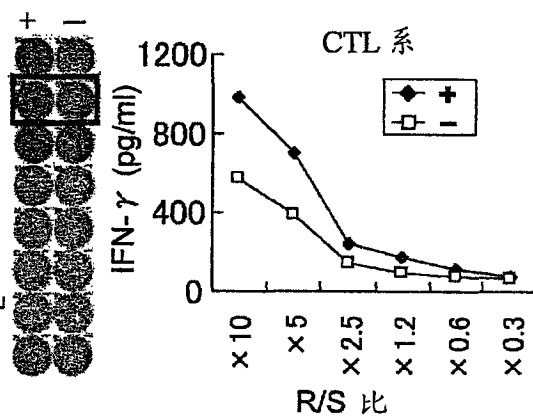
a CDH3-A24-10-248**b** CDH3-A24-10-332**c** CDH3-A24-10-470**d** CDH3-A24-9-513**e** CDH3-A24-9-406

图 1-1

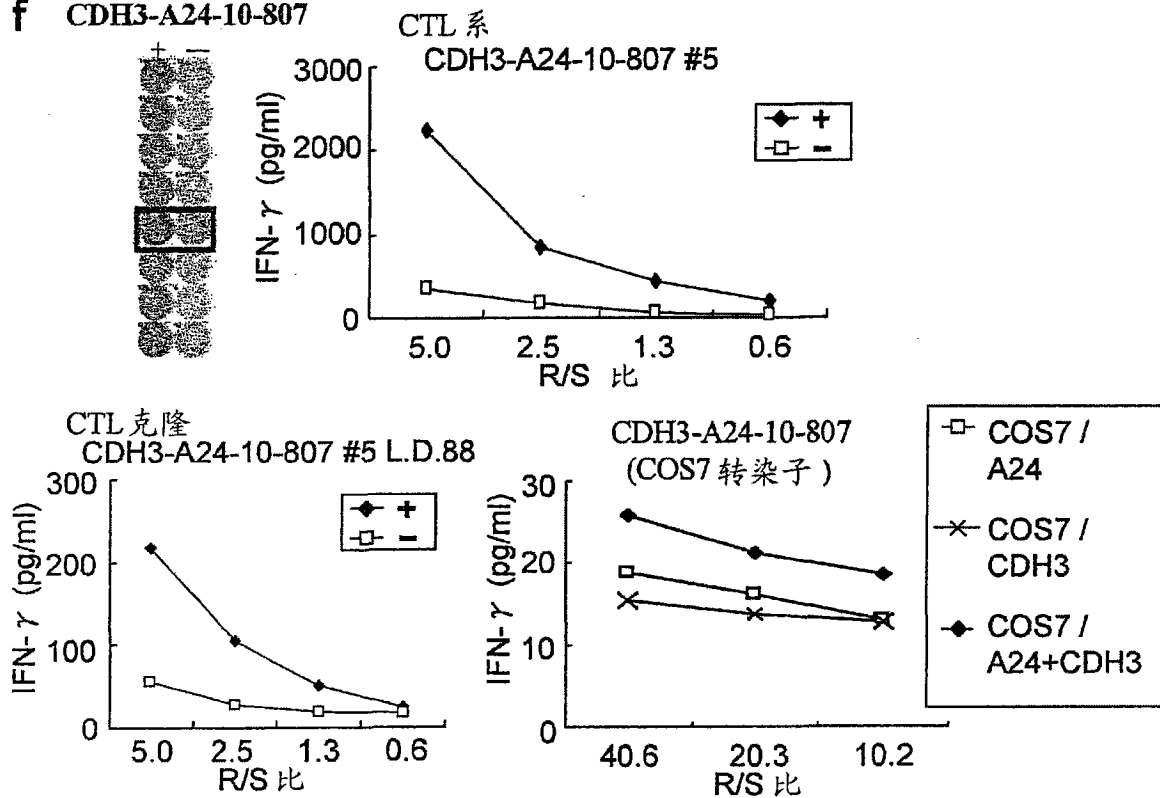
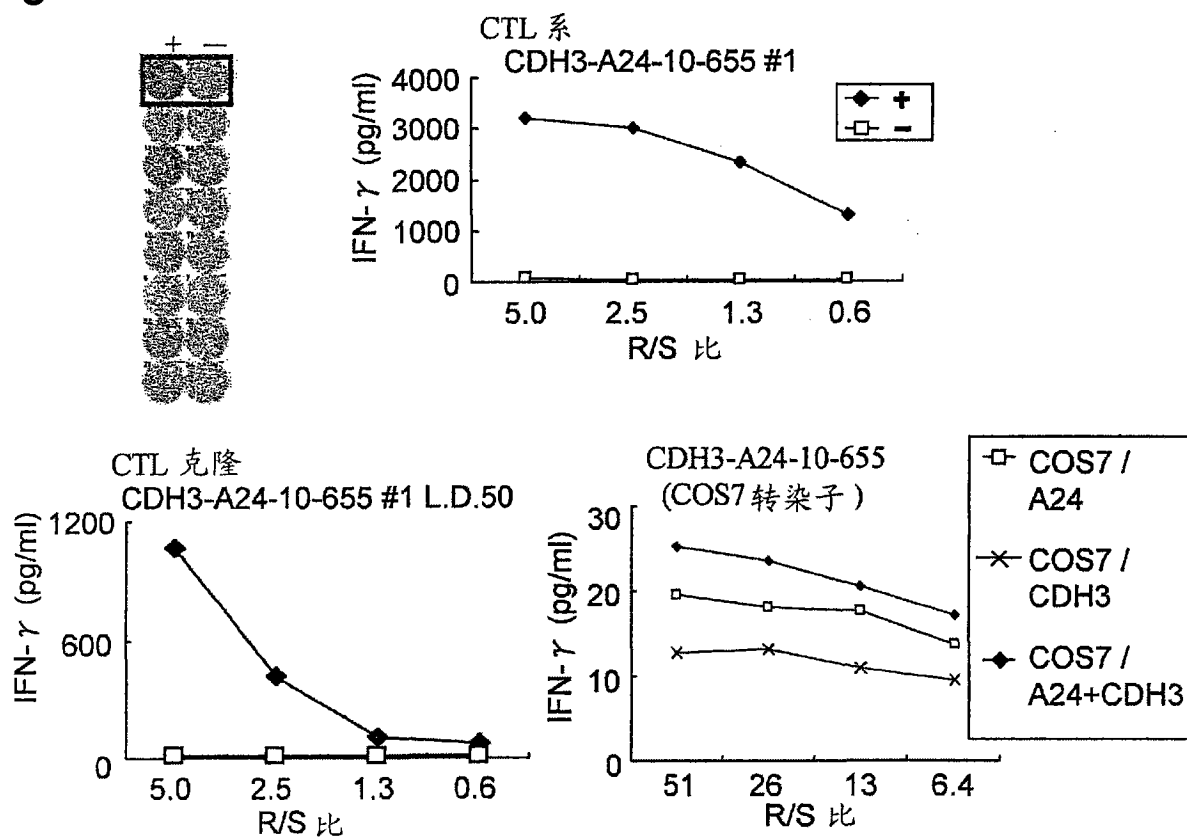
f CDH3-A24-10-807**g** CDH3-A24-10-655

图 1-2

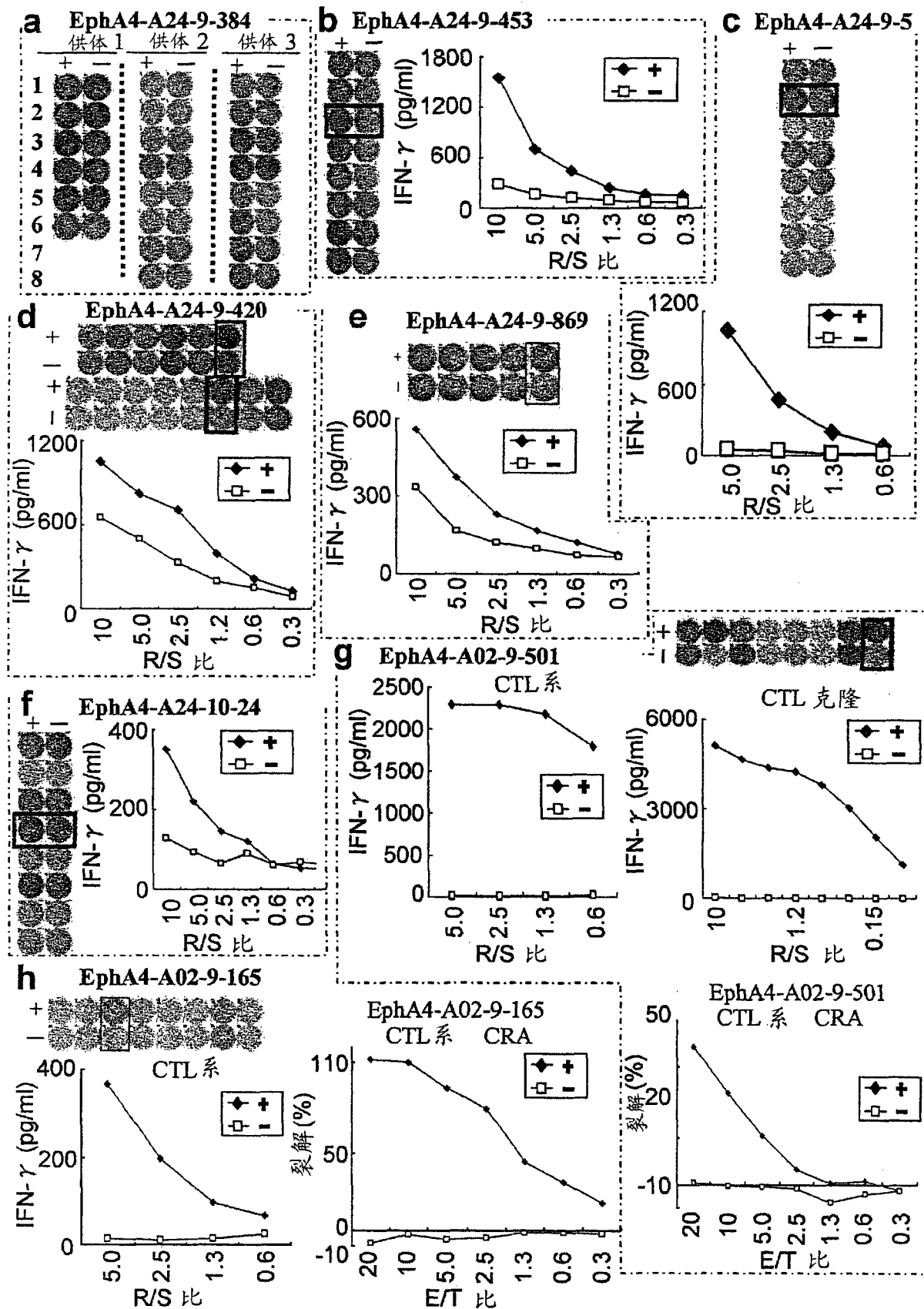


图 2

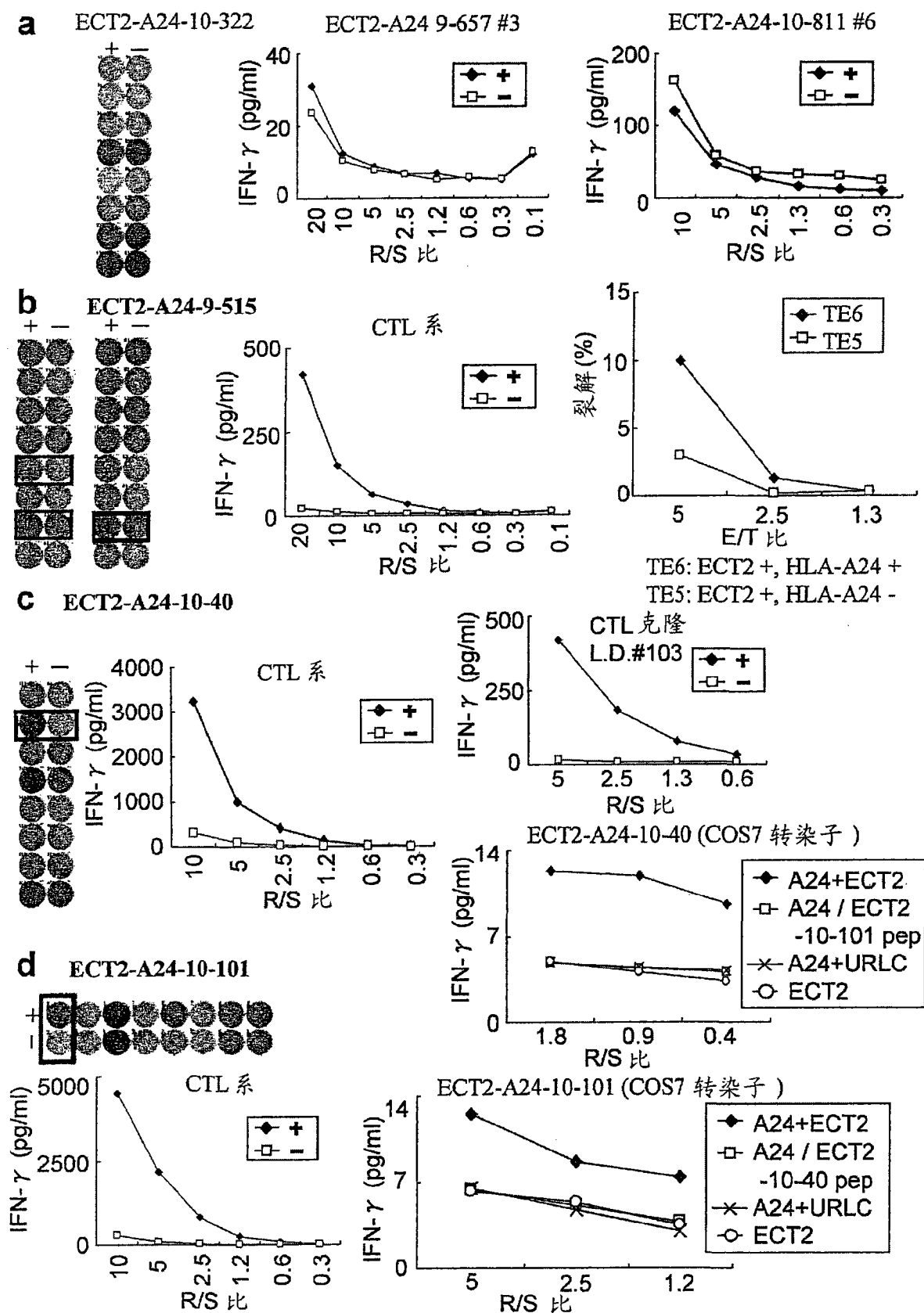


图 3

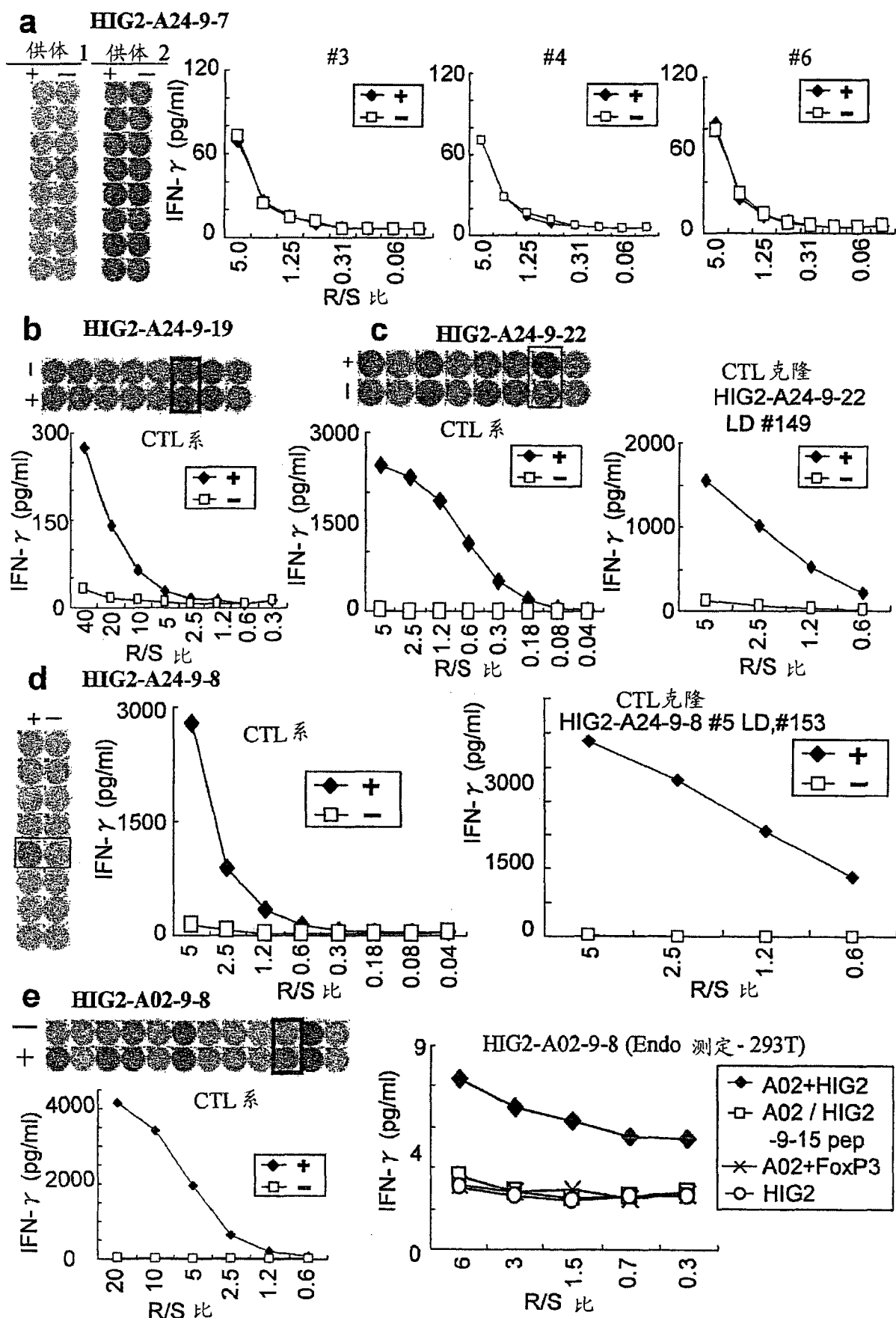


图 4-1

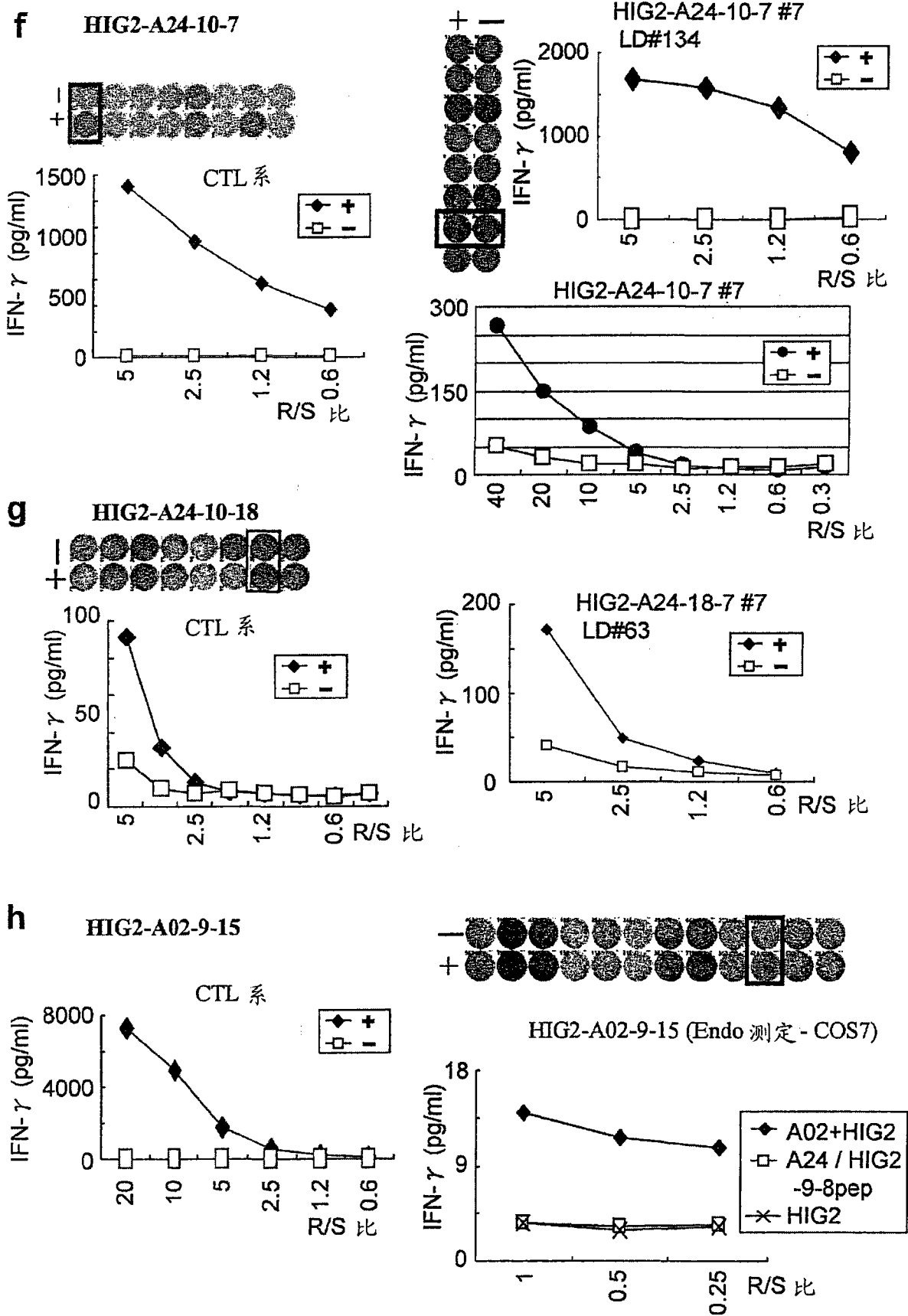


图 4-2

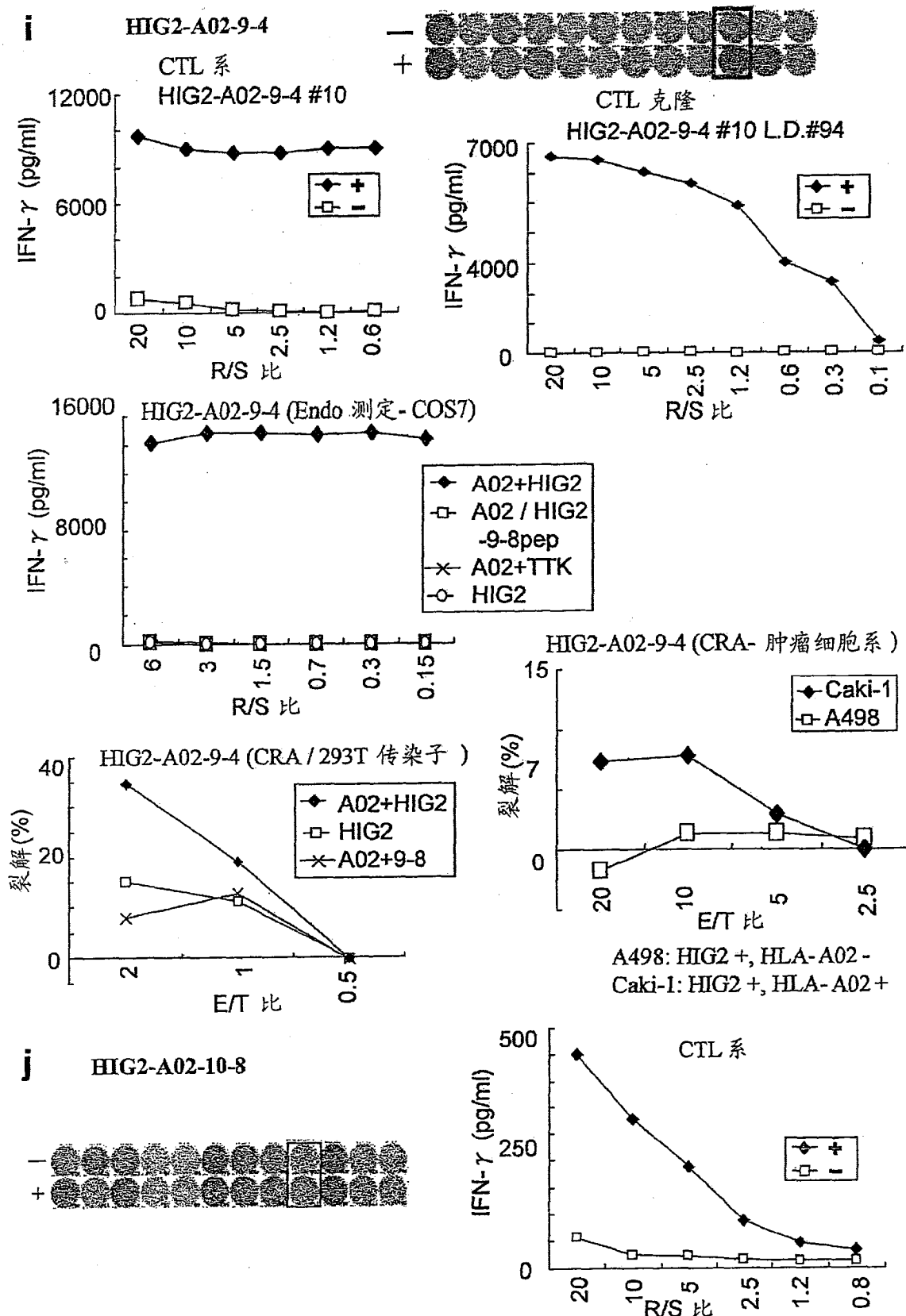


图 4-3

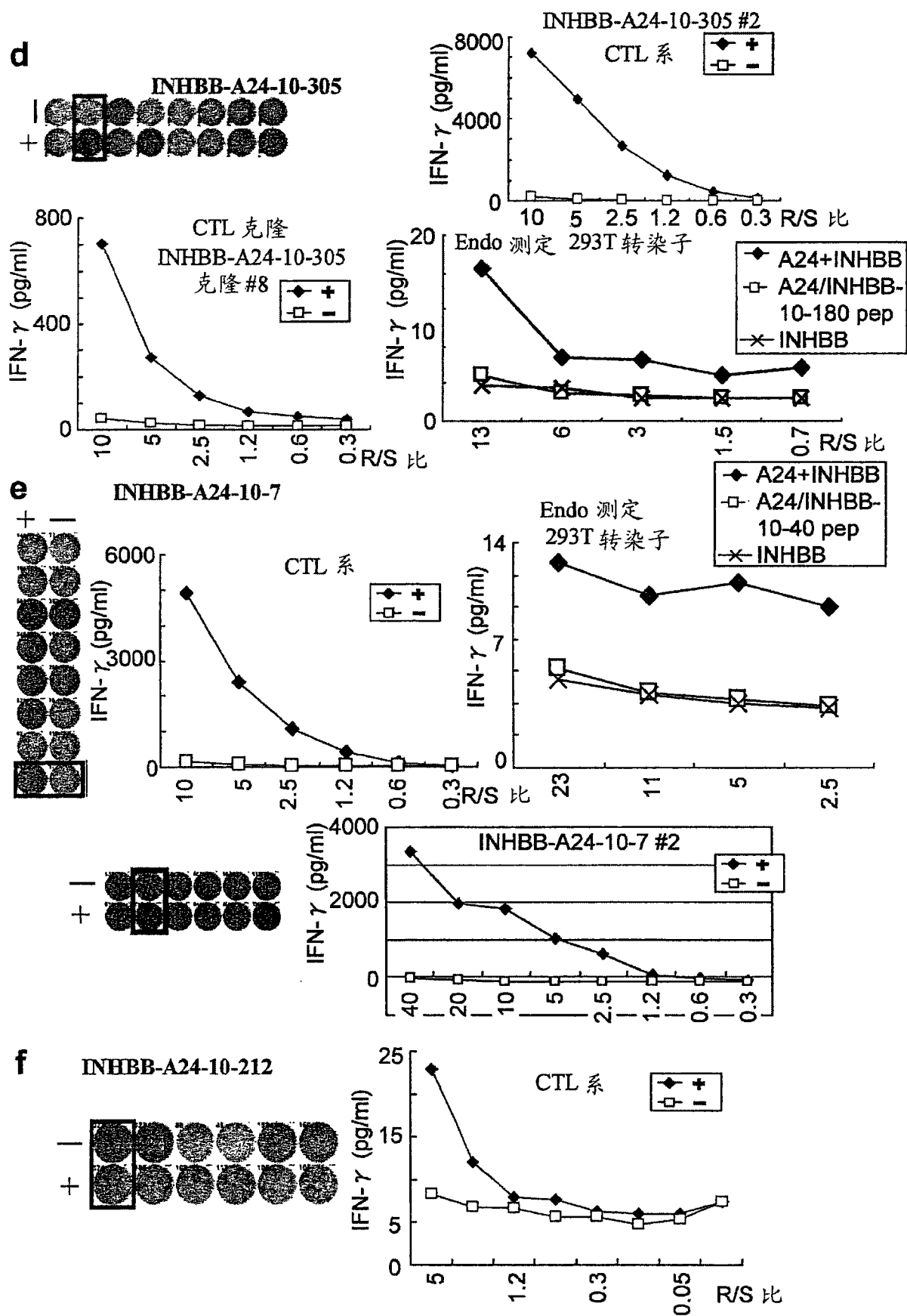


图 5-2

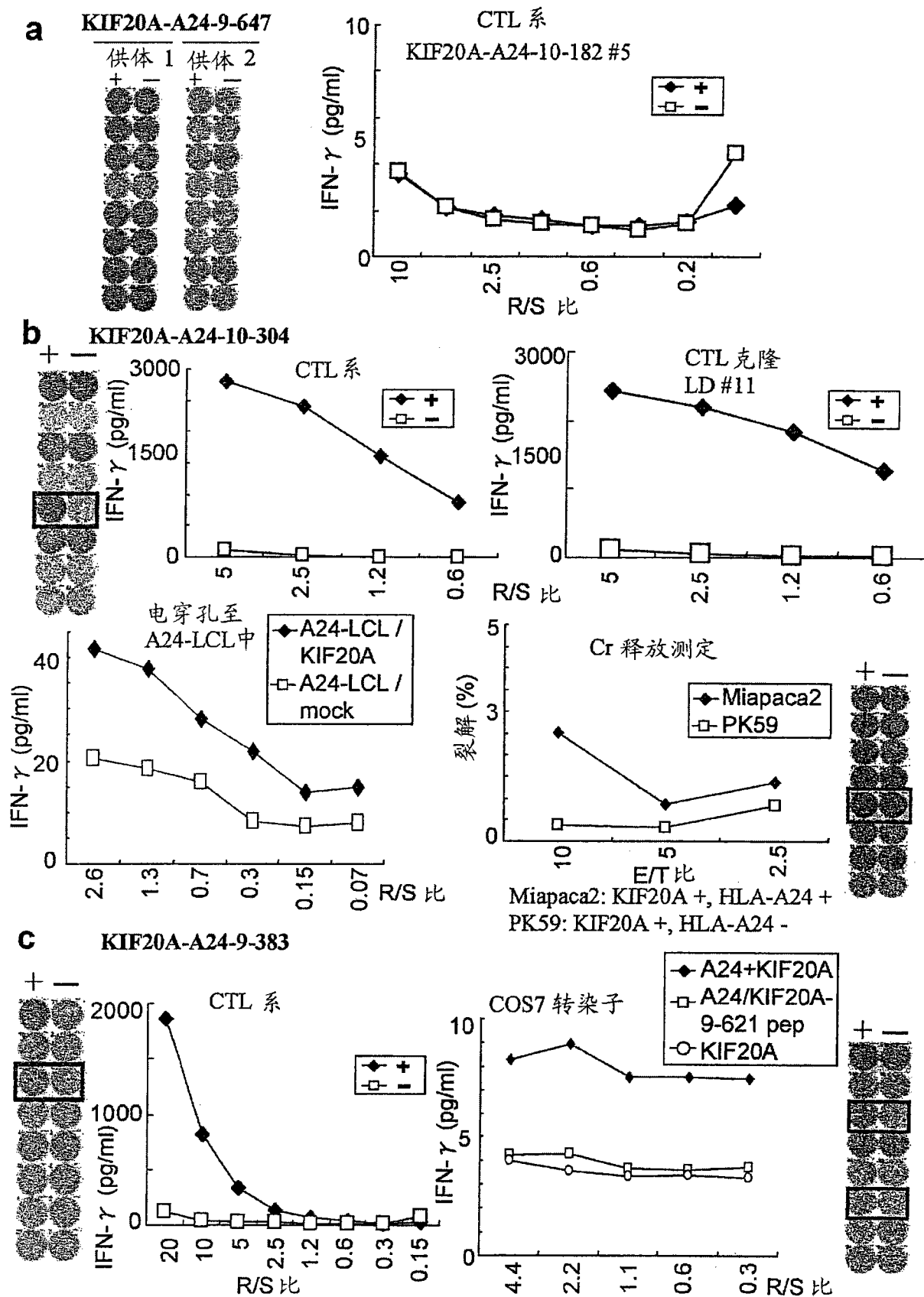


图 6-1

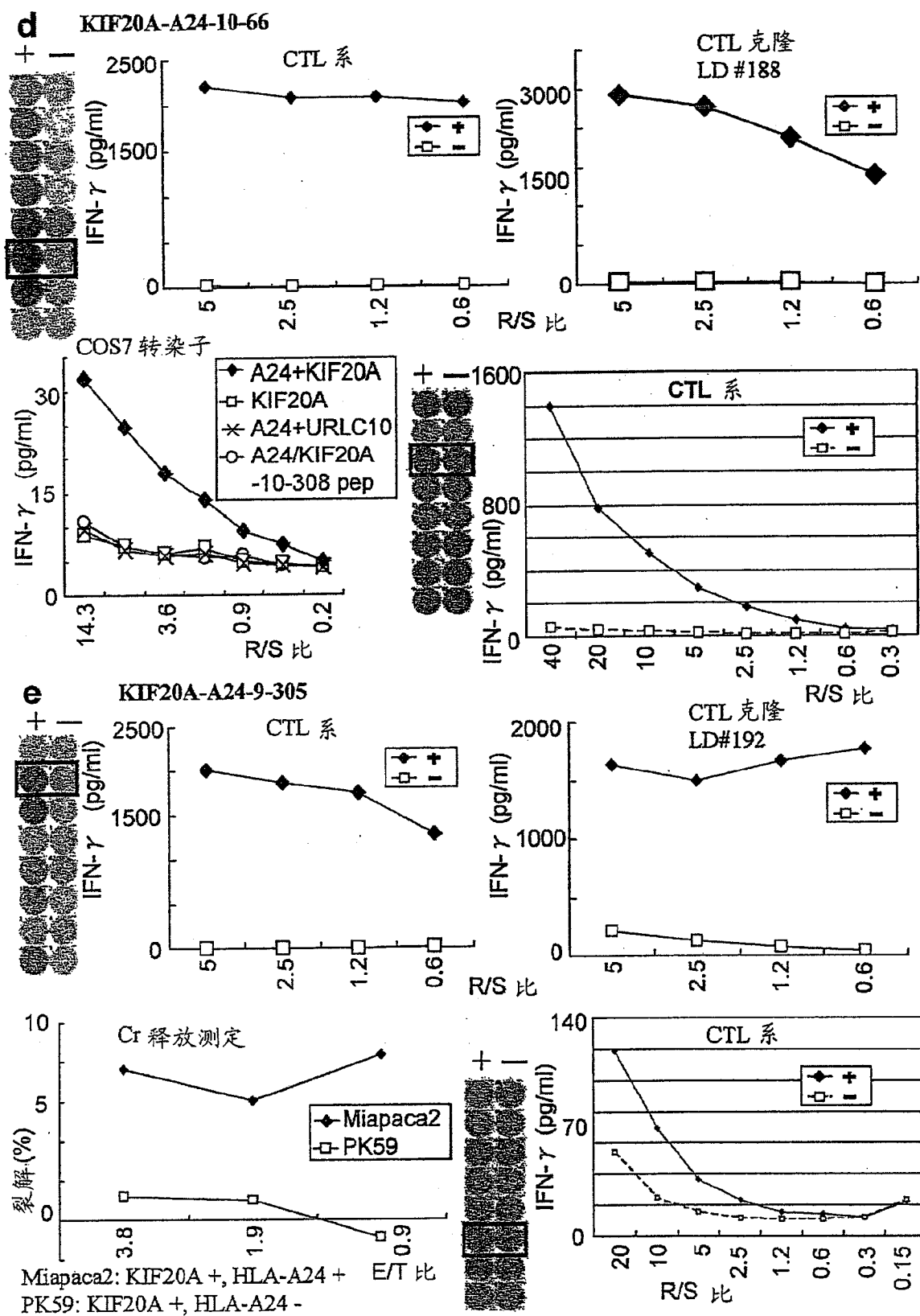


图 6-2

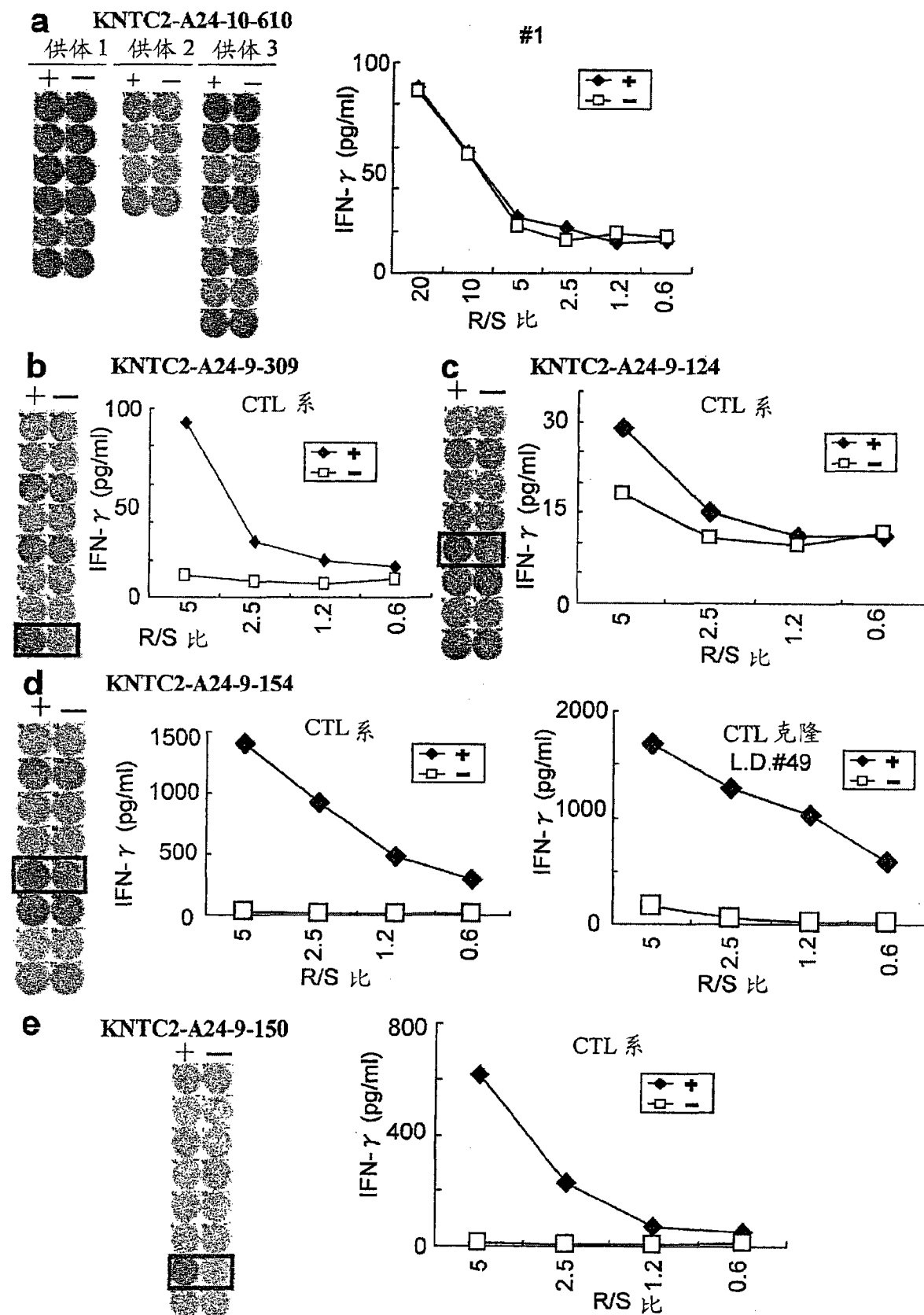


图 7-1

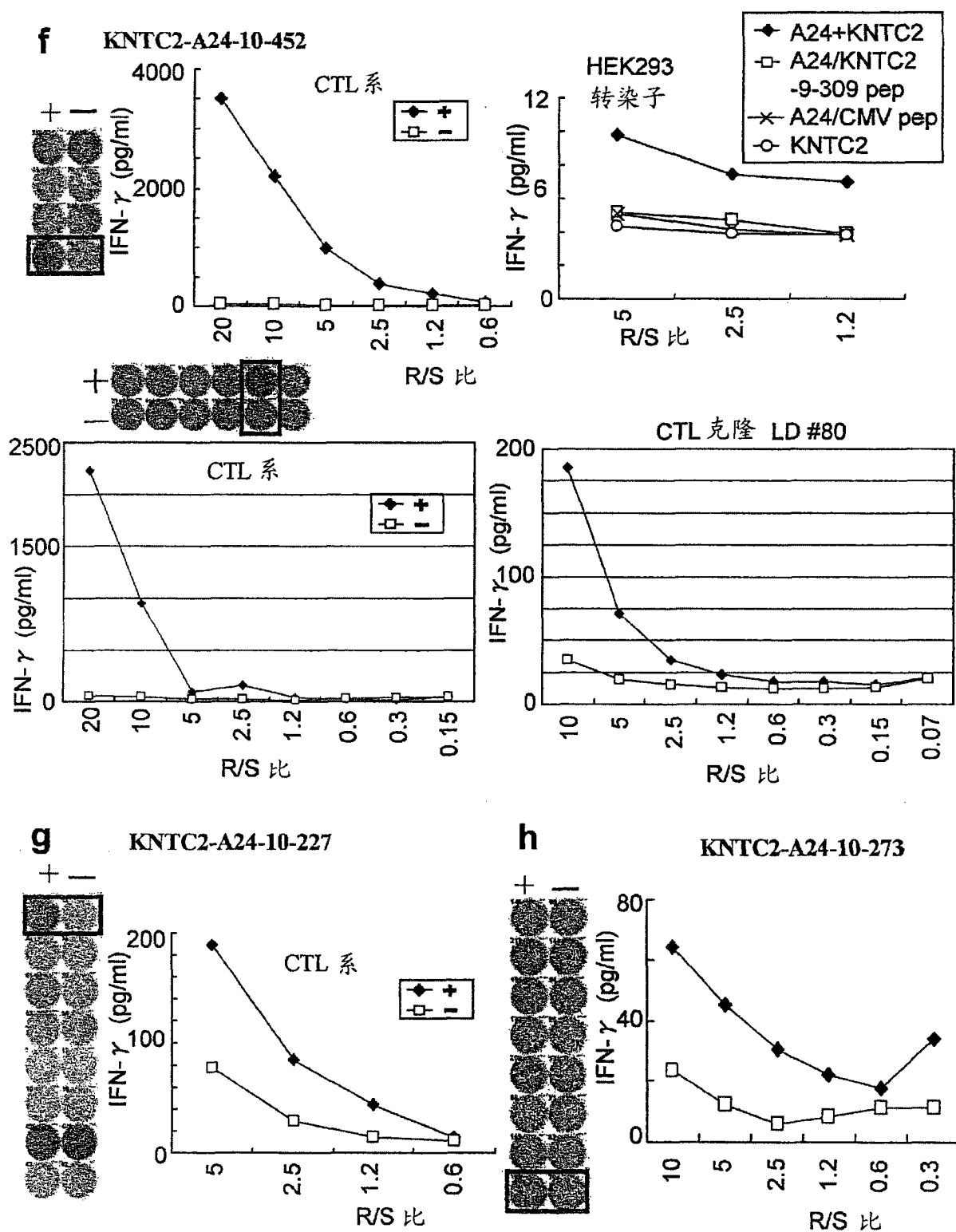


图 7-2

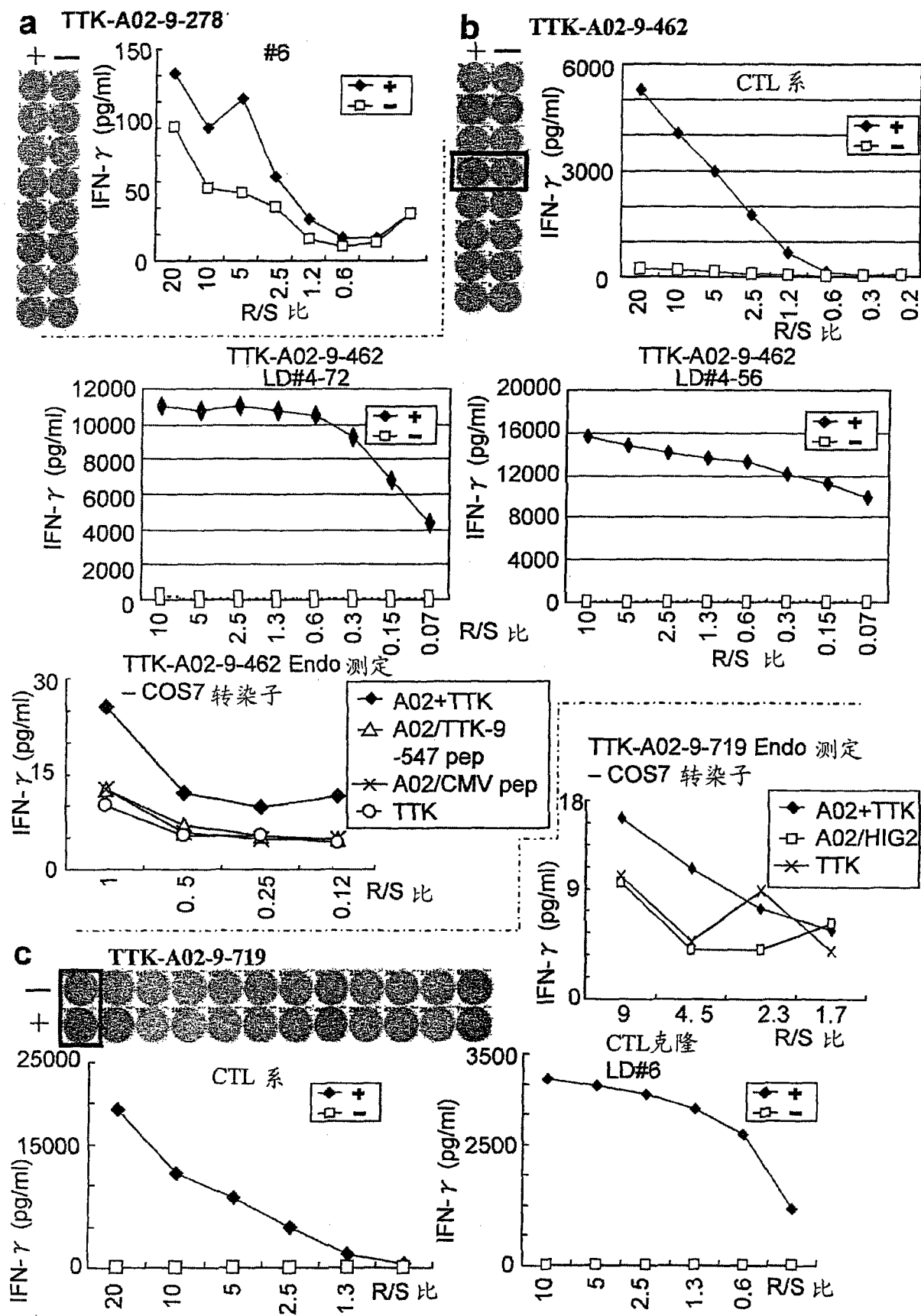


图 8-1

d

TTK-A02-9-547

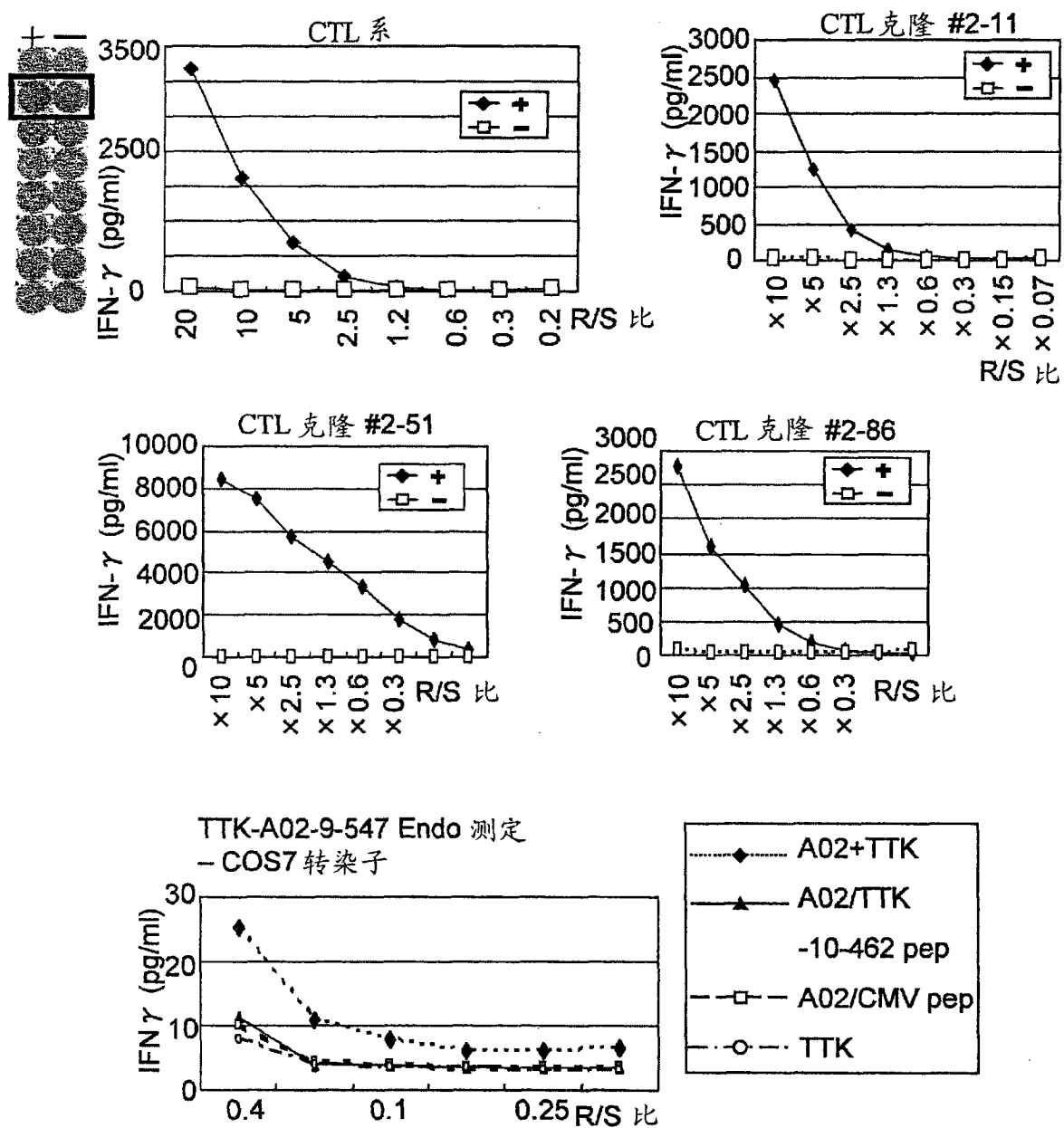


图 8-2

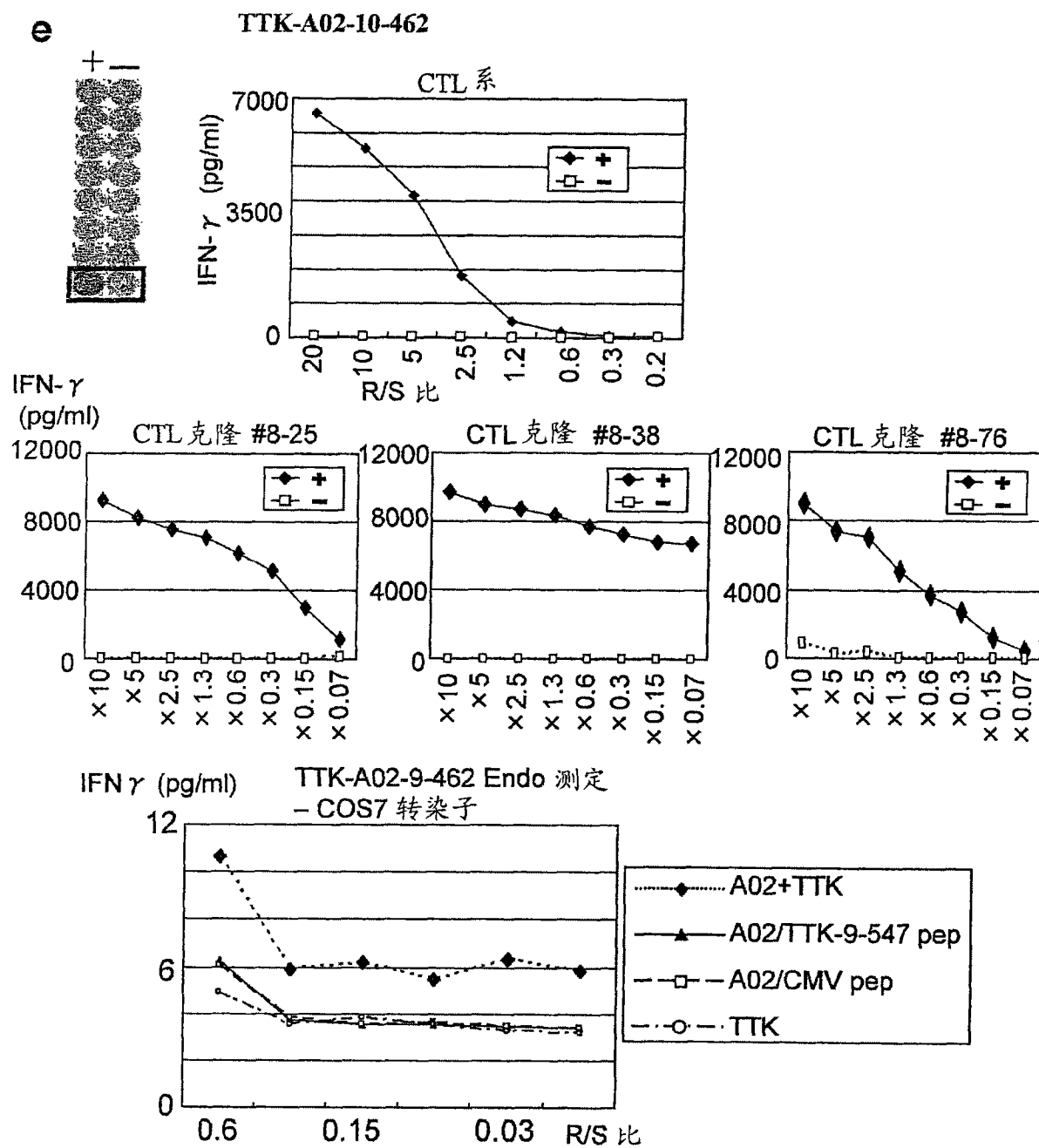


图 8-3

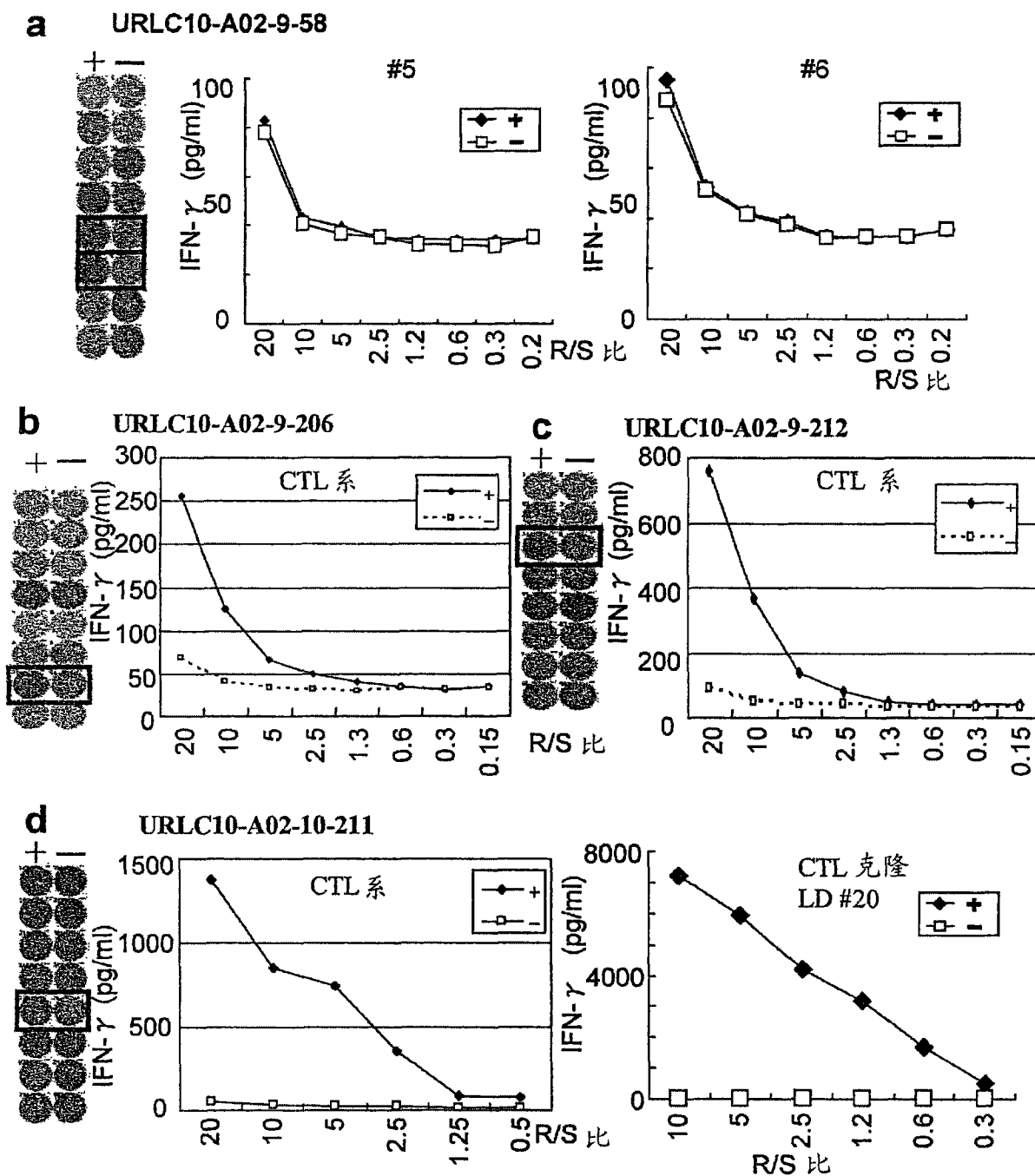


图 9-1

d 的继续

被 URLC10-A02-10-211 刺激的 CTL 系识别和
HLA 一起内源表达 URLC10 的靶细胞

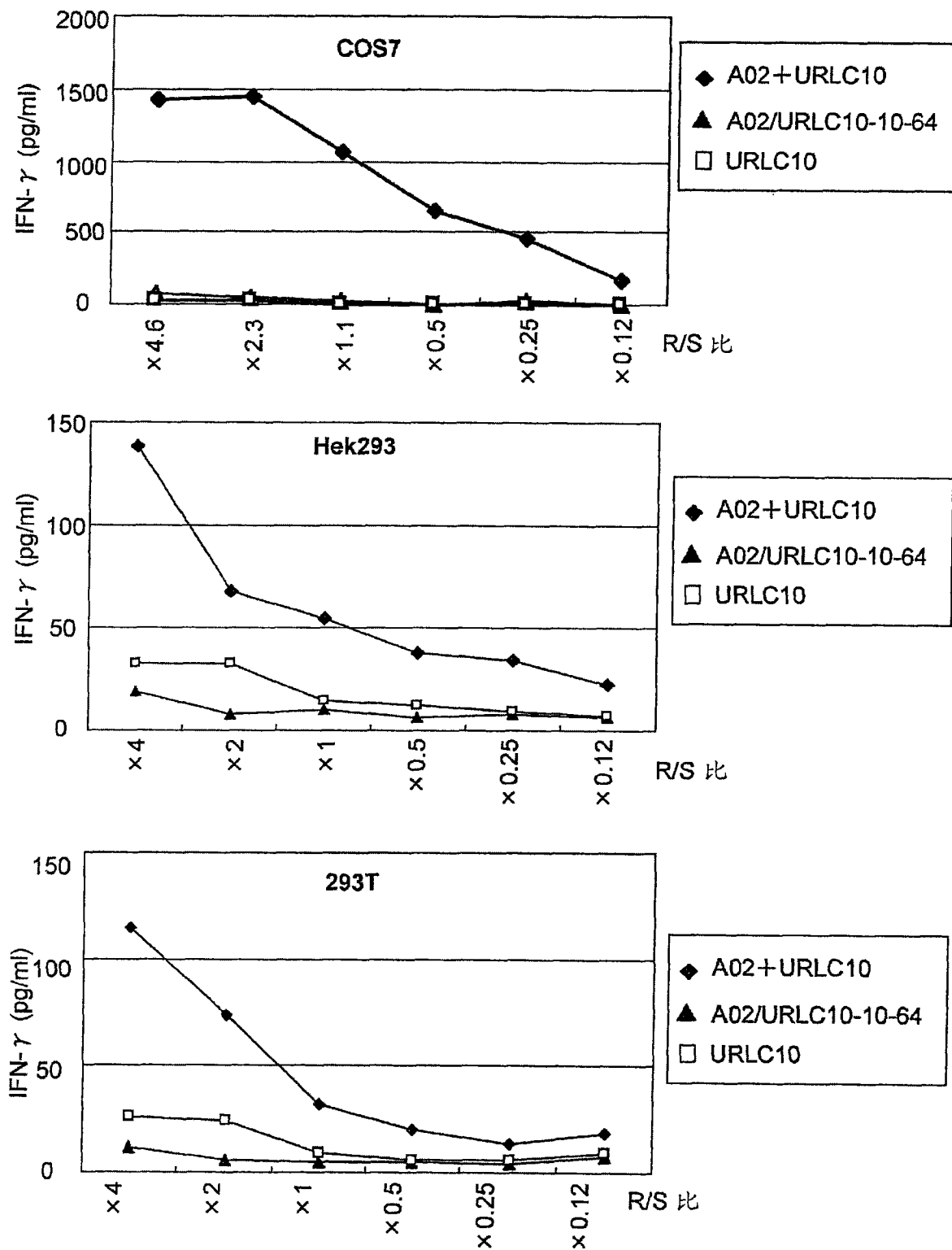


图 9-2