



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I874544 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：109145700

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 23 日

(51)Int. Cl. :

A61K39/155 (2006.01)

C07K14/135 (2006.01)

C07K14/115 (2006.01)

C12N7/01 (2006.01)

C12N15/45 (2006.01)

C12N15/63 (2006.01)

C07H21/04 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2019/12/23 美國

62/952,673

(71)申請人：日商田邊三菱製藥股份有限公司(日本) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (JP)

日本

(72)發明人：鳳桐智治 HOGIRI, TOMOHARU (JP)；岸田寬行 KISHIDA, HIROYUKI (JP)；武富啓 TAKEDOMI, KEI (JP)；布蘭亞迪 大衛 BRANDUARDI, DAVIDE (IT)；歐羅 艾路德 OLOO, ELIUD (CA)；菲范得 艾瑞克 FEYFANT, ERIC (US)；市原収 ICHIHARA, OSAMU (JP)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

US 2017/0182151A1

WO 2014/160463A1

審查人員：張茜毓

申請專利範圍項數：44 項 圖式數：35 共 211 頁

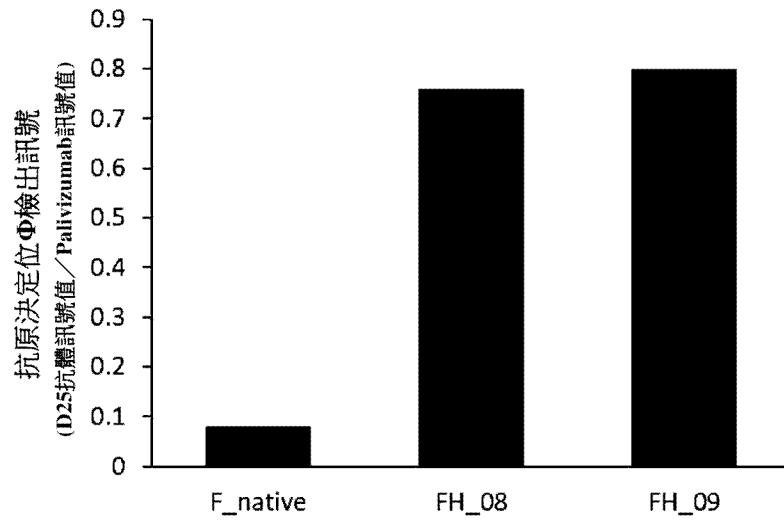
(54)名稱

變異型 RSV F 蛋白質及其利用

(57)摘要

根據本發明，係提供一種變異型 RSV F 蛋白質，其係具有變異之變異型 RSV F 蛋白質，前述變異為相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 141 位的白胺酸之白胺酸或相當於 142 位的白胺酸之白胺酸取代成半胱胺酸，及相當於 373 位的白胺酸之白胺酸取代成半胱胺酸，在前述半胱胺酸間形成雙硫鍵。此外，係提供一種變異型 RSV F 蛋白質，其係具有變異之變異型 RSV F 蛋白質，前述變異為相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 60 位的麩胺酸之麩胺酸取代成非酸性胺基酸。

指定代表圖：



【圖 1】



I874544

【發明摘要】**【中文發明名稱】**

變異型 R S V F 蛋白質及其利用

【中文】

根據本發明，係提供一種變異型 RSV F 蛋白質，其係具有變異之變異型 RSV F 蛋白質，前述變異為相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 141 位的白胺酸之白胺酸或相當於 142 位的白胺酸之白胺酸取代成半胱胺酸，及相當於 373 位的白胺酸之白胺酸取代成半胱胺酸，在前述半胱胺酸間形成雙硫鍵。此外，係提供一種變異型 RSV F 蛋白質，其係具有變異之變異型 RSV F 蛋白質，前述變異為相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 60 位的麩胺酸之麩胺酸取代成非酸性胺基酸。

【指定代表圖】第(1)圖。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

變異型 R S V F 蛋白質及其利用

【技術領域】

【0001】本發明係關於變異型 RSV F蛋白質及其利用。

【先前技術】

【0002】呼吸道融合細胞病毒(RSV)感染症為呈現出世界性流行之呼吸道感染症。特定而言，在未滿5歲的兒童中，重症化風險較高，由於RSV感染，一年3千萬人以上發展成下呼吸道炎，一年3百萬人以上需要入院治療。於是，面對預防RSV感染症之疫苗的開發，迄今為止已進行許多努力。過去，在1965-66年的時期，已實施將經以福馬林去活化之病毒作為疫苗抗原之臨床試驗(對象為嬰兒)，但非但未減低感染症，相反地，呈現出將RSV感染所引發之入院率增加16倍之結果。作為原因之一，一般認為在去活化處理的過程中，會使屬於病毒的表面抗原之一之F抗原發生變性，由於僅誘導出RSV中和活性較低的抗體，反而妨礙免疫反應。隨後亦已進行各式各樣的努力，但尚未完成有效的疫苗的開發。

【0003】該種狀況中，係著眼於健康成人即便感染RSV亦幾乎不會重症化，並施行使用健康成人血清之調

查。調查之結果，瞭解到在健康成人血清中有較高的病毒感染能力中和效果，又，該感染中和效果係起因於抗RSV F蛋白質抗體(非專利文獻1)。RSV F蛋白質的研究亦有進展，已知已成熟之F蛋白質擁有準安定的融合前構形(在本說明書中，有時稱為「pre-F」或「pre型F蛋白質」。)及最安定的融合後構形(在本說明書中，有時稱為「post-F」或「post型F蛋白質」。)，融合前構形係因其不安定性，在一般的疫苗製劑溶液中會有早期再摺疊成融合後構形之傾向。

此外，由於已明確得知難以安定地取得之pre-F的結構(非專利文獻2)，便瞭解到pre型F蛋白質會形成三聚體，此外，存在於pre型F蛋白質之抗原決定位(抗原決定位Φ、I、II、III、IV、V等)之中，數個抗原決定位會由於向post-F之結構變化而喪失。

【0004】在更詳細地調查成人人類血清之研究中，已明確得知血清中所包含之抗F蛋白質抗體之中，病毒感染中和能力較高的抗體為特異性地結合至主要存在於pre型F蛋白質之抗原決定位Φ或抗原決定位V之抗體，該等持有特異性地辨識pre型F蛋白質而不結合至post-F之性質，雖然在上述血清中亦包含亦結合至post-F之抗體，但其病毒感染中和能力較低(非專利文獻3)。此外，免疫成熟不充分的嬰幼兒期在感染時症狀惡化之風險較高，其原因被認為是初次感染時或感染次數較少的兒童幾乎無法誘導出以抗原決定位Φ或V作為標靶之免疫(非專利文獻4)。在疫苗

抗原中，效率佳地誘導出病毒感染中和能力較高的抗體實屬重要，一般認為理想的疫苗抗原為能夠優先地誘導出具有中和能力之針對於抗原決定位 Φ 或 V 之抗體之抗原。

【0005】 已嘗試藉由將人工的雙硫鍵導入 RSV F 蛋白質中之變異等而將具有抗原決定位 Φ 或 V 之 pre 型 F 蛋白質予以安定化。已報導例如 DS-Cav1 變異體 (專利文獻 1、非專利文獻 5、非專利文獻 6) 或其他變異體 (專利文獻 2)。然而，pre 型 F 蛋白質的安定化稱不上充分，目前亦持續進行研究。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】

[專利文獻 1] 國際公開第 2017 / 172890 號

[專利文獻 2] 國際公開第 2017 / 109629 號

[非專利文獻]

【0007】

[非專利文獻 1] Ngwuta JO et al. *Science Translational Medicine* 2015; 309: 309ra162

[非專利文獻 2] Jason S McLellan et al. *Science* 2013; 340: 1113

[非專利文獻 3] Morgan S. A. Gilman et al. 2016. *Science Immunology*. 1(6). pii: eaaj1879

[非專利文獻 4] Eileen Goodwin et al. *Immunity* 2018; 48(2): 339

[非專利文獻5] Jason S. McLellan et al. Science 2013; 342:592

[非專利文獻6] M Gordon Joyce et al. Nature structural and molecular biology 2016; 23(9): 811

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0008】本發明之課題為提供用於效率佳地誘導出RSV感染中和能力較高的抗體之技術。

[解決課題之手段]

【0009】本發明者等人發現包含特定的胺基酸變異之變異型RSV F蛋白質係效率佳地誘導出RSV感染中和能力較高的抗體，遂完成本發明。

本發明係如下。

【0010】[1] 一種變異型RSV F蛋白質，其係具有變異之變異型RSV F蛋白質，前述變異為相當於序列編號1的胺基酸序列之141位的白胺酸之白胺酸或相當於142位的白胺酸之白胺酸取代成半胱胺酸，及相當於373位的白胺酸之白胺酸取代成半胱胺酸，在前述半胱胺酸間形成雙硫鍵。

[2] 如[1]所記載之變異型RSV F蛋白質，其中，前述變異型RSV F蛋白質係源自於RSV亞型A或RSV亞型B。

[3] 如[2]所記載之變異型RSV F蛋白質，其中，前述

RSV亞型A為RSV A2株或RSV Long株。

[4] 如[2]所記載之變異型RSV F蛋白質，其中，前述RSV亞型B為RSV 18537株。

[5] 如[1]~[4]中任一項所記載之變異型RSV F蛋白質，其係在與序列編號2具有85%以上的同一性之胺基酸序列中，包含相當於序列編號1的胺基酸序列之141位的白胺酸之白胺酸或相當於142位的白胺酸之白胺酸，及相當於373位的白胺酸之白胺酸被取代成半胱胺酸而得之胺基酸序列，在前述半胱胺酸間形成雙硫鍵，具有誘導出抗RSV的pre型F蛋白質之抗體之能力。

[6] 如[1]~[4]中任一項所記載之變異型RSV F蛋白質，其中，存在於pep27區域的C末端側之構成弗林蛋白酶(furin)辨識部位之胺基酸係進一步以前述弗林蛋白酶辨識部位不會受到弗林蛋白酶所辨識之方式被取代。

[7] 如[6]所記載之變異型RSV F蛋白質，其中，前述構成弗林蛋白酶辨識部位之胺基酸為選自由相當於序列編號1的胺基酸序列之133位的精胺酸之精胺酸、相當於135位的精胺酸之精胺酸及相當於136位的精胺酸之精胺酸所構成之群組之胺基酸，

該胺基酸被取代成非鹼性胺基酸。

[8] 如[6]或[7]所記載之變異型RSV F蛋白質，其係在與序列編號3具有85%以上的同一性之胺基酸序列中，包含相當於序列編號1的胺基酸序列之141位的白胺酸之白胺酸或相當於142位的白胺酸之白胺酸，及相當於373位的白

胺酸之白胺酸被取代成半胱胺酸，再者，選自由相當於序列編號1的胺基酸序列之133位的精胺酸之精胺酸、相當於135位的精胺酸之精胺酸及相當於136位的精胺酸之精胺酸所構成之群組之胺基酸被取代成非鹼性胺基酸而得之胺基酸序列，在前述半胱胺酸間形成雙硫鍵，具有誘導出抗RSV的pre型F蛋白質之抗體之能力。

[9] 如[7]或[8]所記載之變異型RSV F蛋白質，其中，前述非鹼性胺基酸為天冬醯胺酸。

[10] 如[1]~[9]中任一項所記載之變異型RSV F蛋白質，其中，相當於序列編號1的胺基酸序列之189位的蘇胺酸之蘇胺酸，及／或相當於190位的絲胺酸之絲胺酸進一步被取代成疏水性胺基酸。

[11] 如[10]所記載之變異型RSV F蛋白質，其中，前述疏水性胺基酸係各自獨立地選自由纈胺酸、異白胺酸及白胺酸所構成之群組。

[12] 如[1]~[11]中任一項所記載之變異型RSV F蛋白質，其中，進一步地，相當於序列編號1的胺基酸序列之42位的離胺酸之離胺酸被取代成精胺酸，及／或相當於384位的纈胺酸之纈胺酸被取代成蘇胺酸。

[13] 一種變異型RSV F蛋白質，其係具有變異之變異型RSV F蛋白質，前述變異為相當於序列編號1的胺基酸序列之60位的麩胺酸之麩胺酸取代成非酸性胺基酸。

[14] 如[13]所記載之變異型RSV F蛋白質，其中，前述非酸性胺基酸係選自由甲硫胺酸、苯丙胺酸、白胺酸、

蘇胺酸及絲胺酸所構成之群組。

[15] 一種融合蛋白質，其包含[1]~[14]中任一項所記載之變異型RSV F蛋白質，及融合至前述變異型RSV F蛋白質的C末端之多聚體化結構域。

[16] 如[15]所記載之融合蛋白質，其中，前述多聚體化結構域為foldon結構域。

[17] 如[16]所記載之融合蛋白質，其包含序列編號10~13中之任一胺基酸序列。

[18] 一種多聚化體，其係[1]~[14]中任一項所記載之變異型RSV F蛋白質之多聚化體，其係[15]~[17]中任一項所記載之融合蛋白質經由前述多聚體化結構域進行締合而得。

[19] 如[18]所記載之多聚化體，其中，前述多聚化體為三聚體。

[20] 一種粒子化體，其係[1]~[14]中任一項所記載之變異型RSV F蛋白質或[15]~[17]中任一項所記載之多聚化體之粒子化體，前述變異型RSV F蛋白質或前述融合蛋白質包含粒子化結構域，前述變異型RSV F蛋白質或前述多聚化體係經由該粒子化結構域集合2個以上而形成粒子，前述粒子化結構域在變異型RSV F蛋白質或多聚化體的立體結構上，係存在於相較於抗原決定位 Φ 而言更接近於抗原決定位I之位置。

[21] 如[20]所記載之粒子化體，其中，前述粒子化體係粒子化結構域結合至前述變異型RSV F蛋白質或前述融

合蛋白質的C末端而得之粒子化體製造用融合蛋白質經由前述粒子化結構域集合2個以上而得。

[22] 如[20]或[21]所記載之粒子化體，其中，前述多聚化體為由[16]所記載之融合蛋白質所構成之三聚體。

[23] 如[22]所記載之粒子化體，其中，前述粒子化結構域為由序列編號30的胺基酸序列所構成之Fc結構域，該粒子化體係藉由該粒子化結構域與固定化於源自改良型HBs抗原之VLP之蛋白A的Z結構域進行結合而集合而得。

[24] 如[22]所記載之粒子化體，其中，前述粒子化結構域為由序列編號42的胺基酸序列所構成之胜肽。

[25] 一種粒子化體製造用融合蛋白質，其包含[1]~[14]中任一項所記載之變異型RSV F蛋白質的C末端或[15]~[17]中任一項所記載之融合蛋白質，及融合至其C末端之粒子化結構域。

[26] 如[25]所記載之粒子化體製造用融合蛋白質，其中，前述粒子化結構域為由序列編號30的胺基酸序列所構成之Fc結構域。

[27] 如[25]所記載之粒子化體製造用融合蛋白質，其中，前述粒子化結構域為由序列編號42的胺基酸序列所構成之胜肽。

[28] 一種多核苷酸，其編碼出[1]~[14]中任一項所記載之變異型RSV F蛋白質、[15]~[17]中任一項所記載之融合蛋白質或[25]~[27]中任一項所記載之粒子化體製造用融合蛋白質。

[29] 一種表現單元，其包含[28]所記載之多核苷酸。

[30] 一種宿主細胞，其包含[29]所記載之表現單元。

[31] 一種免疫原，其包含[1]~[14]中任一項所記載之變異型RSV F蛋白質、[15]~[17]中任一項所記載之融合蛋白質、[18]~[19]中任一項所記載之多聚化體或[20]~[24]中任一項所記載之粒子化體。

[32] 一種醫藥組成物，其包含[29]所記載之表現單元或[31]所記載之免疫原。

[33] 一種RSV疫苗，其包含[29]所記載之表現單元或[31]所記載之免疫原。

[34] 如[32]所記載之醫藥組成物或[33]所記載之RSV疫苗，其係人類用。

[發明效果]

【0011】根據本發明，可提供用於效率佳地誘導出RSV感染中和能力較高的抗體之技術。可提供作為pre型F蛋白質之安定性相較於以往而言明顯提升之變異型RSV F蛋白質。本發明之變異型RSV F蛋白質，特定而言，在人類中，具有相較於被認為不怎麼有助於病毒中和之抗體群組而言，更優先地誘導出被認為對病毒中和持有較高的效果之抗體群組之效果(以下，稱為優先地誘導出被認為對病毒中和持有較高的效果之抗體群組之效果)。

【圖式簡單說明】

【 0012 】

[圖 1]示出本發明之一態樣所涉及之實施例 1 中之抗原決定位 Φ 的保守性 (conservation) 之圖。

[圖 2]示出本發明之一態樣所涉及之實施例 2 中之抗原決定位 Φ 的保守性之圖。

[圖 3]示出本發明之一態樣所涉及之實施例 2 中之三聚體化之圖。

[圖 4]示出本發明之一態樣所涉及之實施例 3 中之抗原決定位 Φ 的保守性之圖。

[圖 5]示出本發明之一態樣所涉及之實施例 3 中之三聚體化之圖。

[圖 6]示出本發明之一態樣所涉及之實施例 3 中之表現量之圖。

[圖 7]示出本發明之一態樣所涉及之實施例 4 中之抗原決定位 Φ 的保守性之圖。

[圖 8]示出本發明之一態樣所涉及之實施例 4 中之三聚體化之圖。

[圖 9]示出本發明之一態樣所涉及之實施例 5 中之抗原決定位 Φ 的保守性之圖。

[圖 10]示出本發明之一態樣所涉及之實施例 5 中之三聚體化之圖。

[圖 11]示出本發明之一態樣所涉及之實施例 5 中之抗原決定位 I 的辨識性之圖。

[圖 12]示出本發明之一態樣所涉及之實施例 5 中之人

類血清中之病毒中和抗體的吸附試驗之結果之圖。

[圖 13] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 5 中之人類血清中之病毒中和抗體的吸附試驗之結果之圖。

[圖 14] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 5 中之小鼠免疫所誘導出之抗體的驗證之結果之圖。

[圖 15] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 6 中之抗原決定位 Φ 的保守性之圖。

[圖 16] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 6 中之三聚體化之圖。

[圖 17] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 6 中之抗原決定位 I 的辨識性之圖。

[圖 18] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 6 中之小鼠免疫所誘導出之抗體的驗證之結果之圖。

[圖 19] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 7 中之抗原決定位 Φ 的保守性之圖。

[圖 20] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 7 中之三聚體化之圖。

[圖 21] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 7 中之抗原決定位 I 的辨識性之圖。

[圖 22] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 7 中之抗原決定位 Φ 的保守性之圖(插入連結子的探討)。

[圖 23] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 7 中之三聚體化之圖(插入連結子的探討)。

[圖 24] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 7 中之抗

原決定位 I 的辨識性之圖(插入連結子的探討)。

[圖 25] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 7 中之粒子直徑之圖。

[圖 26] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 8 中之聚丙烯醯胺凝膠電泳結果之照片(其 1)。

[圖 27] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 8 中之聚丙烯醯胺凝膠電泳結果之照片(其 2)。

[圖 28] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 8 中之抗原決定位 Φ 的保守性之圖。

[圖 29] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 8 中之三聚體化之圖。

[圖 30] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 8 中之抗原決定位 I 的辨識性之圖。

[圖 31] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 8 中之粒子直徑之圖。

[圖 32] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 8 中之小鼠免疫所誘導出之抗體的驗證之結果之圖。

[圖 33] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 9 中之聚丙烯醯胺凝膠電泳結果之照片。

[圖 34] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 9 中之抗原決定位 Φ 的保守性之圖。

[圖 35] 示出本發明之一態樣所涉及之實施例 9 中之抗原決定位 I 的辨識性之圖。

【實施方式】

【0013】 本發明之一態樣為一種變異型 RSV F 蛋白質，其係具有變異之變異型 RSV F 蛋白質，前述變異為相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 141 位的白胺酸之白胺酸或相當於 142 位的白胺酸之白胺酸取代成半胱胺酸，及相當於 373 位的白胺酸之白胺酸取代成半胱胺酸，在前述半胱胺酸間形成雙硫鍵。

【0014】 天然的 RSV F 蛋白質最初係作為 F0 多肽(前驅物)進行表現。F0 多肽在內質網移行訊息被切斷之後，會在二個部位由細胞內弗林蛋白酶樣蛋白酶進行加工，生成 F1 多肽、F2 多肽及 Pep27 多肽。在此處，Pep27 多肽被切除，因而不會形成成熟 F 蛋白質的一部分。F2 多肽係源自於 F0 多肽的 N 末端側部分，經由 2 個雙硫鍵連結至 F1 多肽。F1 多肽係源自於 F0 多肽的 C 末端側部分，經由跨膜結構域將成熟 F 蛋白質固定於膜。3 個 F2-F1 異二聚體之原聚體(protomer)係作為三聚體而形成成熟 F 蛋白質，其係持有使病毒膜與標的細胞膜進行融合之機能之 pre 型 F 蛋白質。

【0015】 本發明之變異型 RSV F 蛋白質從 N 末端側起包含 F2 多肽、F1 多肽。該 F1 多肽較佳係使用不含跨膜區域及細胞內區域者(以下，有時稱為 F1 多肽(細胞外區域))。再者，由於因後述之變異而使弗林蛋白酶樣蛋白酶辨識部位中之一個消失，本發明之變異型 RSV F 蛋白質亦有在 F1 多肽的 N 末端側包含 pep27 多肽之情形。此外，各自地，在 F2 多肽的 N 末端側亦可包含訊息序列，在 F1 多肽與 F2 多肽

之間亦可包含連結子，以及再者，在其C末端側亦可包含用於純化等之標籤等。再者，本發明之變異型RSV F蛋白質較佳為形成三聚體者。

【0016】本發明之變異型RSV F蛋白質較佳係源自於RSV亞型A或RSV亞型B。

作為前述RSV亞型A，具體而言，可例示RSV A2株、RSV Long株、RSV S2株、RSV line 19株，在該等之中，較佳為RSV A2株或RSV Long株。

作為前述RSV亞型B，具體而言，可例示RSV 18537株、RSV B1株、RSV 9320株，在該等之中，較佳為RSV 18537株。

【0017】序列編號1的胺基酸序列為RSV A2株之F蛋白質之F0多肽的胺基酸序列，參照此，對F0多肽的各構成要素進行說明。

在序列編號1中，訊息序列的胺基酸序列為1位～25位的胺基酸序列。

在序列編號1中，F2多肽的胺基酸序列為26位～109位的胺基酸序列。

在序列編號1中，pep27區域的胺基酸序列為110位～136位的胺基酸序列。

在序列編號1中，F1多肽(細胞外區域)的胺基酸序列為137位～513位的胺基酸序列。

在序列編號1中，F1多肽(跨膜區域及細胞內區域)的胺基酸序列為514位～574位的胺基酸序列。另外，F1多肽

(跨膜區域及細胞內區域)的胺基酸序列可為與序列編號1之514位~574位的胺基酸序列具有85%以上、90%或95%以上同一性之序列。

【0018】 RSV F蛋白質可包含F2多肽及F1多肽(細胞外區域)。包含F2多肽及F1多肽(細胞外區域)之RSV F蛋白質依序包含序列編號1之26位~109位的胺基酸序列及137位~513位的胺基酸序列，可例示序列編號2的胺基酸序列。

RSV F蛋白質可包含F2多肽及連結有pep27區域之F1多肽(細胞外區域)。依序包含F2多肽及連結有pep27區域之F1多肽(細胞外區域)之RSV F蛋白質包含序列編號1之26位~513位的胺基酸序列，可例示序列編號3的胺基酸序列。

另外，此等多肽可為各別的多肽鏈，較佳係該等經雙硫鍵所連結。即，RSV F蛋白質可為此種多肽之複合體。

【0019】

(將白胺酸取代成半胱胺酸之變異)

本發明之變異型RSV F蛋白質包含相當於序列編號1的胺基酸序列之141位的白胺酸之白胺酸或相當於142位的白胺酸之白胺酸取代成半胱胺酸，及相當於373位的白胺酸之白胺酸取代成半胱胺酸之變異。由於前述變異型RSV F蛋白質具有上述胺基酸變異，除了天然產生之雙硫鍵以外，在所導入之半胱胺酸間會形成新的雙硫鍵，藉此，發揮出提升抗原決定位 Φ 的保守性(維持pre型)之效果。為了形成三聚體，特定而言，較佳為相當於序列編號1之141位的白胺酸之白胺酸取代成半胱胺酸，相當於373位的白胺

酸之白胺酸取代成半胱胺酸者。

【0020】另外，在本說明書中，變異型RSV F蛋白質的變異位置係以序列編號1所示之參照序列的胺基酸編號來表示。

【0021】所謂相當於序列編號1的胺基酸序列之141位的白胺酸之白胺酸、相當於142位的白胺酸之白胺酸及相當於373位的白胺酸之白胺酸，係指不限變異型RSV F蛋白質的來源，相當於序列編號1的胺基酸序列中所提及之141位的白胺酸之白胺酸、相當於142位的白胺酸之白胺酸及相當於373位的白胺酸之白胺酸。即，其係指針對應導入變異之RSV F蛋白質的胺基酸序列，在與序列編號1的胺基酸序列施行比對時，各自被定位於序列編號1的胺基酸序列之141位的白胺酸、142位的白胺酸、373位的白胺酸之白胺酸殘基。

例如，在N末端側與序列編號1的胺基酸序列相比較而言較短1個胺基酸之變異型RSV F蛋白質的胺基酸序列之情況，序列編號1的胺基酸序列中之141位的白胺酸成為140位，該種白胺酸可稱為相當於序列編號1的胺基酸序列之141位的白胺酸之白胺酸。

另外，針對應導入變異之RSV F蛋白質的胺基酸序列，在與序列編號1的胺基酸序列施行比對時，在相當於序列編號1的胺基酸序列之141位的白胺酸之白胺酸、相當於142位的白胺酸之白胺酸及／或相當於373位的白胺酸之白胺酸的位置存在白胺酸以外之胺基酸之情況，將該胺基

酸取代成半胱胺酸之態樣亦包含在本發明之變異型 RSV F 蛋白質中。此外，在該白胺酸以外之胺基酸為半胱胺酸之情況，便不需要成為半胱胺酸之前述取代，可依原樣為半胱胺酸。

【0022】本發明之一態樣為一種變異型 RSV F 蛋白質，其包含由變異型 F0 多肽所生成之 F2 多肽及 F1 多肽(細胞外區域)，該變異型 F0 多肽係在序列編號 1 的胺基酸序列中，包含 141 位的白胺酸或 142 位的白胺酸，及 373 位的白胺酸被取代成半胱胺酸而得之胺基酸序列，在前述半胱胺酸間形成雙硫鍵。具體而言，在序列編號 2 的胺基酸序列中，包含 89 位的白胺酸或 90 位的白胺酸，及 321 位的白胺酸被取代成半胱胺酸而得之胺基酸序列。

【0023】本發明之一態樣為一種變異型 RSV F 蛋白質，其包含由變異型 F0 多肽所生成之 F2 多肽及 F1 細胞外區域多肽，該變異型 F0 多肽係在與序列編號 1 的胺基酸序列具有 85% 以上的同一性，較佳為 90% 以上的同一性，更佳為 95% 以上的同一性之胺基酸序列中，包含相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 141 位的白胺酸之白胺酸或相當於 142 位的白胺酸之白胺酸，及相當於 373 位的白胺酸之白胺酸被取代成半胱胺酸而得之胺基酸序列，在前述半胱胺酸間形成雙硫鍵，具有誘導出抗 RSV 的 pre 型 F 蛋白質之抗體之能力。具體而言，在與序列編號 2 的胺基酸序列具有 85% 以上的同一性，較佳為 90% 以上的同一性，更佳為 95% 以上的同一性之胺基酸序列中，包含相當於序列編號 1 的胺

基酸序列之141位的白胺酸之白胺酸(在序列編號2中為89位)或相當於142位的白胺酸之白胺酸(在序列編號2中為90位)，及相當於373位的白胺酸之白胺酸(在序列編號2中為321位)被取代成半胱胺酸而得之胺基酸序列。

【0024】在本說明書中，與胺基酸序列相關之所謂「百分比(%)同一性」，係定義為使序列進行排列，為了獲得最大的%同一性，若有需要則導入間隙，任何保守性取代皆不視為序列同一性的一部分之後，與特定的參照多肽序列的胺基酸殘基相同的候補序列中之胺基酸殘基的百分比。為了測定%同一性之目的之比對能夠藉由在熟習該項技術者的技能範圍中之各種方法，例如使用諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)軟體般之能夠公開取得的電腦軟體而予以達成。只要是熟習該項技術者，即可決定用於比對序列之適切的參數，其包含相對於所比較之序列的全長而言達成最大的比對所需之任意的演算法。但是，為了在此處之目的，%同一性值係藉由在成對比對中使用序列比較電腦程式BLAST來獲得。在將BLAST用於胺基酸序列比較之狀況，所給予之胺基酸序列A與所給予之胺基酸序列B之%同一性係依下列方式予以計算：

分率 X/Y 的 100 倍。

在此處，X為藉由序列比對程式BLAST之A及B的程式比對而一致評分為相同之胺基酸殘基的數量，Y為B的總胺基酸殘基數。可理解的是，在胺基酸序列A的長度係與

胺基酸序列B的長度不同之情況，A相對於B之%同一性係與B相對於A之%同一性不同。在沒有特別指明之前提下，在此處之所有%同一性值皆如正上方的段落所示，使用BLAST電腦程式來獲得。

【0025】所謂與預定的胺基酸序列具有預定的同一性之胺基酸序列，係在該預定的胺基酸序列中進行取代、缺失、插入或附加所得者。該取代較佳為保守性取代。所謂「保守性取代」，係以實質上不改變蛋白質的活性之方式，將胺基酸殘基以另一化學上類似的胺基酸殘基進行取代。例如，在將某個疏水性殘基以另一疏水性殘基進行取代之情況，可列舉將某個極性殘基以具有相同電荷之另一極性殘基進行取代之情形等。作為可施行此種取代之機能上類似的胺基酸之例，就非極性(疏水性)胺基酸而言，可列舉丙胺酸、纈胺酸、異白胺酸、白胺酸、脯胺酸、色胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸等。就極性(中性)胺基酸而言，可列舉甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、半胱胺酸等。就持有陽電荷(鹼性)之胺基酸而言，可列舉精胺酸、組胺酸、離胺酸等。此外，就持有負電荷(酸性)之胺基酸而言，可列舉天冬胺酸、麩胺酸等。

【0026】

(60位的麩胺酸的變異)

本發明之變異型RSV F蛋白質之其他態樣為一種變異型RSV F蛋白質，其係具有變異之變異型RSV F蛋白質，前述變異為相當於序列編號1的胺基酸序列之60位的麩胺

酸之麩胺酸取代成非酸性胺基酸。

【0027】在前述變異型RSV F蛋白質會發揮出提升抗原決定位 Φ 的保守性及促進三聚體化以及優先地誘導出被認為對病毒中和持有較高的效果之抗體群組之效果之前提下，前述非酸性胺基酸並無限定，具體而言，可例示中性胺基酸、鹼性胺基酸、非極性(疏水性)胺基酸。更具體而言，作為中性胺基酸，可例示甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、半胱胺酸，作為鹼性胺基酸，可例示精胺酸、組胺酸、離胺酸，作為非極性(疏水性)胺基酸，可例示丙胺酸、纈胺酸、異白胺酸、白胺酸、脯胺酸、色胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸。

前述非酸性胺基酸較佳為中性胺基酸及／或非極性(疏水性)胺基酸。

此外，在中性胺基酸之中，較佳為蘇胺酸、絲胺酸，在非極性(疏水性)胺基酸之中，較佳係選自由甲硫胺酸、苯丙胺酸、白胺酸所構成之群組，因而前述非酸性胺基酸較佳係選自由甲硫胺酸、苯丙胺酸、白胺酸、蘇胺酸及絲胺酸所構成之群組。

【0028】本發明之一態樣為一種變異型RSV F蛋白質，其包含由變異型F0多肽所生成之F2多肽及F1多肽(細胞外區域)，該變異型F0多肽包含序列編號1的胺基酸序列之60位的麩胺酸被取代成非酸性胺基酸而得之胺基酸序列。具體而言，在序列編號2的胺基酸序列中，包含35位的麩胺酸被取代成非酸性胺基酸而得之胺基酸序列。

【0029】本發明之一態樣為一種變異型RSV F蛋白質，其包含由變異型F0多肽所生成之F2多肽及F1多肽(細胞外區域)，該變異型F0多肽係在與序列編號1的胺基酸序列具有85%以上的同一性，較佳為90%以上的同一性，更佳為95%以上的同一性之胺基酸序列中，包含相當於序列編號1的胺基酸序列之60位的麩胺酸之麩胺酸被取代成非酸性胺基酸而得之胺基酸序列，具有誘導出抗RSV的pre型F蛋白質之抗體之能力。具體而言，在與序列編號2的胺基酸序列具有85%以上的同一性，較佳為90%以上的同一性，更佳為95%以上的同一性之胺基酸序列中，包含相當於序列編號1的胺基酸序列之60位的麩胺酸之麩胺酸(在序列編號2中為35位)被取代成非酸性胺基酸而得之胺基酸序列。

【0030】另外，60位的麩胺酸的變異亦可與上述將白胺酸取代成半胱胺酸之變異一併導入。

【0031】

(弗林蛋白酶辨識部位的變異)

本發明之變異型RSV F蛋白質亦可為一種變異型RSV F蛋白質，其中，存在於pep27區域的C末端側之構成弗林蛋白酶辨識部位之胺基酸係進一步被取代成前述弗林蛋白酶辨識部位不會受到弗林蛋白酶所辨識之胺基酸。藉由具有此種胺基酸取代，變異型RSV F蛋白質便具有F2多肽及連結有pep27區域之F1多肽(細胞外區域)，藉此發揮出在保持抗原決定位Φ的保守性之情形下促進三聚體化之效

果。

【0032】所謂 pep27 區域，係相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 110 位～136 位之區域，在細胞內，由於弗林蛋白酶，比其更 N 末端側之第 1 辨識部位及其 C 末端側之第 2 辨識部位會被切斷。從 pep27 區域起 N 末端側為 F2 多肽，C 末端側為 F1 多肽，前述切斷之結果，生成 F2 多肽及 F1 多肽，此等在各多肽原本所具有之半胱胺酸殘基間形成雙硫鍵並複合體化。因此，通常在 RSV F 蛋白質中不含 pep27 區域，但由於該變異，第 2 辨識部位不會被切斷，僅有存在於 F2 多肽的 C 末端側與 pep27 區域之間之第 1 辨識部位會被弗林蛋白酶所切斷。該切斷之結果，生成包含連結 pep27 區域之 F1 多肽之多肽，以及 F2 多肽，此等在各多肽原本所具有之半胱胺酸殘基間形成雙硫鍵並複合體化。因此，本態樣可為一種複合體，其包含：包含連結 pep27 區域之 F1 多肽之多肽片段，以及 F2 多肽。

【0033】該取代可為前述構成弗林蛋白酶辨識部位之胺基酸中之一或複數個胺基酸的取代。具體而言，構成弗林蛋白酶辨識部位之胺基酸為選自由相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 133 位的精胺酸之精胺酸、相當於 135 位的精胺酸之精胺酸及相當於 136 位的精胺酸之精胺酸所構成之群組之 1 個以上胺基酸，該胺基酸較佳係被取代成非鹼性胺基酸。

相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 133 位的精胺酸之精胺酸、相當於 135 位的精胺酸之精胺酸及相當於 136 位的精

胺酸之精胺酸亦可各自獨立地被取代成非鹼性胺基酸。

【0034】前述非鹼性胺基酸在會發揮出在保持抗原決定位Φ的保守性之情形下促進三聚體化之效果之前提下，並無限定，具體而言，可例示中性胺基酸、酸性胺基酸、非極性(疏水性)胺基酸。更具體而言，作為中性胺基酸，可例示甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、半胱胺酸，作為酸性胺基酸，可例示天冬胺酸、麩胺酸，作為非極性(疏水性)胺基酸，可例示丙胺酸、纈胺酸、異白胺酸、白胺酸、脯胺酸、色胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸。在該等之中，較佳為中性胺基酸，更佳為天冬醯胺酸。

【0035】本發明之變異型RSV F蛋白質之一態樣係在序列編號3的胺基酸序列中，包含116位的白胺酸或117位的白胺酸，及348位的白胺酸被取代成半胱胺酸，且選自由108位的精胺酸、110位的精胺酸及111位的精胺酸所構成之群組之胺基酸被取代成非鹼性胺基酸而得之胺基酸序列。

【0036】本發明之變異型RSV F蛋白質之一態樣係在與序列編號3的胺基酸序列具有85%以上的同一性，較佳為90%以上的同一性，更佳為95%以上的同一性之胺基酸序列中，包含相當於序列編號1的胺基酸序列之141位的白胺酸之白胺酸(在序列編號3中為116位的白胺酸)或相當於142位的白胺酸之白胺酸(在序列編號3中為117位的白胺酸)，及相當於373位的白胺酸之白胺酸(在序列編號3中為

348位的白胺酸)被取代成半胱胺酸，且選自由相當於序列編號1的胺基酸序列之133位的精胺酸之精胺酸(在序列編號3中為108位的精胺酸)、相當於135位的精胺酸之精胺酸(在序列編號3中為110位的精胺酸)及相當於136位的精胺酸之精胺酸(在序列編號3中為111位的精胺酸)所構成之群組之胺基酸被取代成非鹼性胺基酸而得之胺基酸序列。

【0037】本發明之變異型RSV F蛋白質之另一態樣係在序列編號3的胺基酸序列中，包含35位的麩胺酸被取代成非酸性胺基酸，且選自由108位的精胺酸、110位的精胺酸及111位的精胺酸所構成之群組之胺基酸被取代成非鹼性胺基酸而得之胺基酸序列。

【0038】本發明之變異型RSV F蛋白質之另一態樣係在與序列編號3的胺基酸序列具有85%以上的同一性，較佳為90%以上的同一性，更佳為95%以上的同一性之胺基酸序列中，包含相當於序列編號1的胺基酸序列之60位的麩胺酸之麩胺酸(在序列編號3中為35位的麩胺酸)被取代成非酸性胺基酸，且選自由相當於序列編號1的胺基酸序列之133位的精胺酸之精胺酸(在序列編號3中為108位的精胺酸)、相當於135位的精胺酸之精胺酸(在序列編號3中為110位的精胺酸)及相當於136位的精胺酸之精胺酸(在序列編號3中為111位的精胺酸)所構成之群組之胺基酸被取代成非鹼性胺基酸而得之胺基酸序列。

【0039】另外，在序列編號3或與序列編號3具有85%以上，較佳為90%以上，更佳為95%以上的同一性之胺基

酸序列中，前述 pep27 區域亦可被取代成人工連結子。作為前述人工連結子，其序列並無特別限制，較佳係 6~27 個胺基酸殘基長，較佳為包含 Gly 及 / 或 Ser 之序列，更具體而言，可例示 Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser(序列編號 18)、(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)₂(序列編號 19)、(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)₃(序列編號 20)。

【0040】

(其他變異)

本發明之變異型 RSV F 蛋白質亦可為一種變異型 RSV F 蛋白質，其係除了上述將相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 141 位的白胺酸之白胺酸或相當於 142 位的白胺酸之白胺酸，及相當於 373 位的白胺酸之白胺酸取代成半胱胺酸之變異(以下，稱為將白胺酸取代成半胱胺酸之變異)、60 位的麩胺酸的變異及 / 或弗林蛋白酶辨識部位的變異以外，進一步地，相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 189 位的蘇胺酸之胺基酸及 / 或相當於 190 位的絲胺酸之胺基酸被取代成疏水性胺基酸。

本態樣所涉及之變異型 RSV F 蛋白質係抗原決定位 Φ 的保守性優異，發揮出在保持促進三聚體化之效果及優先地誘導出被認為對病毒中和持有較高的效果之抗體群組之效果之情形下，在表現系統中表現量明顯提升之效果。

相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 189 位的蘇胺酸之胺基酸及 / 或相當於 190 位的絲胺酸之胺基酸亦可各自獨立地被取代成疏水性胺基酸。

此外，包含該取代之變異型 RSV F 蛋白質係除了抗原決定位 Φ 的保守性優異，在保持促進三聚體化之效果及優先地誘導出被認為對病毒中和持有較高的效果之抗體群組之效果之情形下，在表現系統中表現量明顯提升之效果以外，亦不易受到對病毒感染的中和沒有或缺乏效果之抗體所辨識。相反地，若對病毒感染的中和沒有或缺乏效果之抗體被誘導出，則無助於或幾乎無助於病毒感染的中和之免疫細胞會活化，反而會設想到使症狀惡化之風險，由後述之實施例瞭解到，本態樣所涉及之變異型 RSV F 蛋白質不易受到對病毒感染的中和沒有或缺乏效果之抗體所辨識，因而相較於以往的疫苗而言，其風險較低。

若列舉具體例，本態樣所涉及之變異型 RSV F 蛋白質不易受到辨識抗原決定位 I 之抗體所辨識。抗原決定位 I 會誘導出病毒感染的中和能力明顯較低的抗體，故若抗原決定位 I 受到抗體所辨識，則由於幾乎無助於病毒感染的中和之免疫細胞的活化，反而會設想到使症狀惡化之風險，由後述之實施例瞭解到，不易受到辨識抗原決定位 I 之抗體所辨識之本態樣所涉及之變異型 RSV F 蛋白質相較於以往的疫苗而言，其風險較低。

【0041】 在前述變異型 RSV F 蛋白質係除了抗原決定位 Φ 的保守性優異，在保持促進三聚體化之效果及優先地誘導出被認為對病毒中和持有較高的效果之抗體群組之效果之情形下，在表現系統中表現量明顯提升之效果以外，亦發揮出不易受到對病毒感染的中和沒有或缺乏效果之抗

體所辨識之效果之前提下，前述疏水性胺基酸並無限定，具體而言，可例示丙胺酸、纈胺酸、異白胺酸、白胺酸、脯胺酸、色胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸。在該等之中，較佳係選自由纈胺酸、異白胺酸及白胺酸所構成之群組。

【0042】另外，序列編號1中之189位為序列編號2之137位的胺基酸，序列編號1之190位為序列編號2之138位的胺基酸，在序列編號2或與其具有85%以上、90%以上或95%以上同一性之胺基酸序列中，除了上述將白胺酸取代成半胱胺酸之變異及／或60位的麩胺酸的變異以外，尚可導入此等中之一者或兩者的變異。

此外，序列編號1中之189位為序列編號3之164位的胺基酸，序列編號1之190位為序列編號3之165位的胺基酸，在序列編號3或與其具有85%以上、90%以上或95%以上同一性之胺基酸序列中，除了上述將白胺酸取代成半胱胺酸之變異、60位的麩胺酸的變異及／或弗林蛋白酶辨識部位的變異以外，尚可導入此等中之一者或兩者的變異。

【0043】本發明之一態樣亦可為一種變異型RSV F蛋白質，其係除了上述將白胺酸取代成半胱胺酸之變異、60位的麩胺酸的變異及／或弗林蛋白酶辨識部位的變異以外，進一步地，相當於序列編號1的胺基酸序列之42位的離胺酸之胺基酸被取代成精胺酸，及／或相當於384位的纈胺酸之胺基酸被取代成蘇胺酸。

本態樣所涉及之變異型RSV F蛋白質係抗原決定位 Φ 的保守性優異，發揮出在保持促進三聚體化之效果及優先

地誘導出被認為對病毒中和持有較高的效果之抗體群組之效果之情形下，在表現系統中表現量明顯提升之效果。

【0044】 另外，序列編號1中之42位為序列編號2之17位的胺基酸，序列編號1之384位為序列編號2之332位的胺基酸，在序列編號2或與其具有90%以上同一性之胺基酸序列中，除了上述將白胺酸取代成半胱胺酸之變異及／或60位的麩胺酸的變異，再者，上述189位及／或190位的變異以外，尚可導入此等中之一者或兩者的變異。

此外，序列編號1中之42位為序列編號3之17位的胺基酸，序列編號1之384位為序列編號3之359位的胺基酸，在序列編號3或與其具有90%以上同一性之胺基酸序列中，除了上述將白胺酸取代成半胱胺酸之變異、60位的麩胺酸的變異及／或弗林蛋白酶辨識部位的變異，再者，上述189位及／或190位的變異以外，尚可導入此等中之一者或兩者的變異。

【0045】 前述變異型RSV F蛋白質只要不會妨礙前述變異型RSV F蛋白質的效果，亦可進一步包含公知的變異。例如，亦可進一步包含用於在表現系統中提升表現量之變異。具體而言，可例示選自由相當於序列編號1的胺基酸序列之102位的脯胺酸之胺基酸被取代成丙胺酸、相當於379位的異白胺酸之胺基酸被取代成纈胺酸及相當於447位的甲硫胺酸之胺基酸被取代成纈胺酸所構成之群組之一個以上取代。

【0046】 另外，序列編號1中之102位為序列編號2之

77位的胺基酸，序列編號1之379位為序列編號2之327位的胺基酸，序列編號1之447位為序列編號2之395位的胺基酸，在序列編號2或與其具有85%、90%或95%以上同一性之胺基酸序列中，除了上述將白胺酸取代成半胱胺酸之變異及／或60位的麩胺酸的變異，再者，上述189位及／或190位或者42位及／或384位的變異以外，尚可導入此等中之一者或兩者的變異。

此外，序列編號1中之102位為序列編號3之77位的胺基酸，序列編號1之379位為序列編號3之354位的胺基酸，序列編號1之447位為序列編號3之422位的胺基酸，在序列編號3或與其具有85%、90%或95%以上同一性之胺基酸序列中，除了上述將白胺酸取代成半胱胺酸之變異、60位的麩胺酸的變異及／或弗林蛋白酶辨識部位的變異，再者，上述189位及／或190位或者42位及／或384位的變異以外，尚可導入此等中之一者或兩者的變異。

【0047】本發明之變異型RSV F蛋白質之具體態樣為包含序列編號6~9中任一胺基酸序列之變異型RSV F蛋白質。具體而言，包含下述胺基酸變異。

【0048】序列編號6(FH_50中所包含之變異型RSV_F蛋白質)的胺基酸序列為在序列編號3中，序列編號1之141位的白胺酸被取代成半胱胺酸，序列編號1之373位的白胺酸被取代成半胱胺酸，序列編號1之135位的精胺酸被取代成天冬醯胺酸，序列編號1之136位的精胺酸被取代成天冬醯胺酸，序列編號1之189位的蘇胺酸被取代成纈胺酸，序

列編號1之190位的絲胺酸被取代成纈胺酸，序列編號1之102位的脯胺酸被取代成丙胺酸，序列編號1之379位的異白胺酸被取代成纈胺酸，序列編號1之447位的甲硫胺酸被取代成纈胺酸而得之胺基酸序列。在此處，實際上，序列編號6的胺基酸序列可區分成F2多肽的胺基酸序列，及附加pep27之F1多肽(細胞外區域)的胺基酸序列，但在此處係以將該等進行結合而得之一個胺基酸序列的形式來表示。從而，在算出下述胺基酸序列的同一性之情況，係與依序結合對象蛋白質之F2多肽的胺基酸序列及附加pep27之F1多肽(細胞外區域)的胺基酸序列而得之胺基酸序列進行比較。以下皆相同。

【0049】序列編號7(FH_81中所包含之變異型RSV_F蛋白質)的胺基酸序列為在序列編號3中，序列編號1之141位的白胺酸被取代成半胱胺酸，序列編號1之373位的白胺酸被取代成半胱胺酸，序列編號1之135位的精胺酸被取代成天冬醯胺酸，序列編號1之136位的精胺酸被取代成天冬醯胺酸，序列編號1之189位的蘇胺酸被取代成纈胺酸，序列編號1之190位的絲胺酸被取代成纈胺酸，序列編號1之60位的麩胺酸被取代成甲硫胺酸，序列編號1之102位的脯胺酸被取代成丙胺酸，序列編號1之379位的異白胺酸被取代成纈胺酸，序列編號1之447位的甲硫胺酸被取代成纈胺酸而得之胺基酸序列。

【0050】序列編號8(FH_82中所包含之變異型RSV_F蛋白質)的胺基酸序列為在序列編號3中，序列編號1之141

位的白胺酸被取代成半胱胺酸，序列編號1之373位的白胺酸被取代成半胱胺酸，序列編號1之135位的精胺酸被取代成天冬醯胺酸，序列編號1之136位的精胺酸被取代成天冬醯胺酸，序列編號1之189位的蘇胺酸被取代成纈胺酸，序列編號1之190位的絲胺酸被取代成纈胺酸，序列編號1之42位的離胺酸被取代成精胺酸，序列編號1之384位的纈胺酸被取代成蘇胺酸，序列編號1之102位的脯胺酸被取代成丙胺酸，序列編號1之379位的異白胺酸被取代成纈胺酸，序列編號1之447位的甲硫胺酸被取代成纈胺酸而得之胺基酸序列。

【0051】序列編號9(FH_85中所包含之變異型RSV_F蛋白質)的胺基酸序列為在序列編號3中，序列編號1之141位的白胺酸被取代成半胱胺酸，序列編號1之373位的白胺酸被取代成半胱胺酸，序列編號1之135位的精胺酸被取代成天冬醯胺酸，序列編號1之136位的精胺酸被取代成天冬醯胺酸，序列編號1之189位的蘇胺酸被取代成纈胺酸，序列編號1之190位的絲胺酸被取代成纈胺酸，序列編號1之60位的麩胺酸被取代成甲硫胺酸，序列編號1之42位的離胺酸被取代成精胺酸，序列編號1之384位的纈胺酸被取代成蘇胺酸，序列編號1之102位的脯胺酸被取代成丙胺酸，序列編號1之379位的異白胺酸被取代成纈胺酸，序列編號1之447位的甲硫胺酸被取代成纈胺酸而得之胺基酸序列。

【0052】本發明之一態樣為一種變異型RSV F蛋白質，其係在與序列編號6~9中任一胺基酸序列具有85%以

上的同一性，較佳為90%以上的同一性，更佳為95%以上的同一性之胺基酸序列中，各自包含上述胺基酸的取代，在前述半胱胺酸間形成雙硫鍵，具有誘導出抗RSV的pre型F蛋白質之抗體之能力。

另外，與預定的胺基酸序列具有預定的同一性之胺基酸序列的定義係與既述之內容相同。

【0053】

(融合蛋白質)

本發明之其他態樣為一種融合蛋白質，其包含前述變異型RSV F蛋白質，及至少多聚體化結構域。

融合蛋白質亦可包含變異型RSV F蛋白質及多聚體化結構域以外之多肽，該變異型RSV F蛋白質及多聚體化結構域以外之多肽只要不會妨礙前述變異型RSV F蛋白質的效果，即無特別限定，具體而言，可例示凝血酶切斷模體等模體、His標籤或Strep標籤II(StrepTagII)等純化用標籤。

【0054】多聚體化結構域只要是變異型RSV F蛋白質進行多聚體化所需之多肽，即無特別限制，可例示用於三聚體化之foldon結構域(Yizhi Tao et. al. 1997. Structure 5(6):789)(Frank S et. al. 2001. Journal of molecular biology 308(5):1081)。

作為foldon結構域，可例示源自噬菌體T4纖維蛋白(fibritin)之foldon結構域。作為其胺基酸序列，可例示序列編號21的胺基酸序列。

【0055】作為融合蛋白質之例，可列舉在具有序列編號6～9的胺基酸序列之變異型RSV F蛋白質的C末端連結有foldon結構域之融合蛋白質。

具體而言，可列舉具有序列編號10～13的胺基酸序列者。

實際上，序列編號10～13的胺基酸序列可區分成F2多肽的胺基酸序列，及在附加pep27之F1多肽(細胞外區域)的C末端連結有foldon結構域之胺基酸序列，但在此處係以將該等進行結合而得之一個胺基酸序列的形式來表示。

【0056】

(多聚化體)

本發明之其他態樣為前述融合蛋白質之多聚化體。前述多聚化體係前述融合蛋白質經由foldon結構域等多聚體化結構域進行締合而得。多聚化體較佳為前述融合蛋白質之三聚化體。

【0057】

(多核苷酸)

本發明之其他態樣為一種多核苷酸，其編碼出前述變異型RSV F蛋白質或前述融合蛋白質。

編碼出前述變異型RSV F蛋白質之多核苷酸可將編碼出變異導入前之RSV F蛋白質之多核苷酸序列(序列編號74)作為參考，藉由標準的基因工程技術，製成已導入所期望的變異之多核苷酸而獲得。

此外，編碼出前述融合蛋白質之多核苷酸亦可使用編

碼出前述變異型RSV F蛋白質之多核苷酸及編碼出該變異型RSV F蛋白質以外之多肽之多核苷酸，藉由標準的基因工程技術而獲得。

【0058】具體而言，作為用於使本發明之融合蛋白質進行表現並在宿主中產生之多核苷酸序列，可例示序列編號14~17的多核苷酸序列。

序列編號14為用於使具有序列編號10的胺基酸序列之融合蛋白質進行表現並在宿主中產生之多核苷酸序列，在編碼出該融合蛋白質之序列的5'末端側附加有編碼出訊息胜肽之序列。

序列編號15為用於使具有序列編號11的胺基酸序列之融合蛋白質進行表現並在宿主中產生之多核苷酸序列，在編碼出該融合蛋白質之序列的5'末端側附加有編碼出訊息胜肽之序列。

序列編號16為用於使具有序列編號12的胺基酸序列之融合蛋白質進行表現並在宿主中產生之多核苷酸序列，在編碼出該融合蛋白質之序列的5'末端側附加有編碼出訊息胜肽之序列。

序列編號17為用於使具有序列編號13的胺基酸序列之融合蛋白質進行表現並在宿主中產生之多核苷酸序列，在編碼出該融合蛋白質之序列的5'末端側附加有編碼出訊息胜肽之序列。

【0059】另外，各密碼子只要會編碼出所意圖之胺基酸，則可使用任何者。例如，編碼出Gly之密碼子有

GGT、GGC、GGA、GGG此4種，可使用其中之任何者。此外，各密碼子可經最適化，亦可未經最適化，較佳係經最適化。

【0060】 編碼出變異型RSV F蛋白質之多核苷酸在包含上述特定的變異，編碼出具有誘導出抗RSV的pre型F蛋白質之抗體之能力之變異型RSV F蛋白質之前提下，亦可為與具有此等多核苷酸序列之互補序列之多核苷酸在嚴苛的條件下會進行雜交之多核苷酸。在此處，所謂嚴苛的條件，可列舉例如南方雜交(Southern hybridization)之後，以68℃，0.1×SSC，相當於0.1%SDS之鹽濃度施行洗淨之條件。

【0061】

(表現單元)

本發明之其他態樣為一種表現單元，其包含前述多核苷酸。

前述表現單元只要包含使前述多核苷酸進行表現之機構即可，例如，可包含啟動子序列或轉錄終結訊息序列等表現所需之要素，可為用於標準的基因工程技術之表現單元。表現單元可包含在例如重組載體中。作為重組載體，可例示質體載體或病毒載體，可列舉能夠在原核細胞中進行表現之載體或能夠在真核細胞中進行表現之載體、能夠在源自哺乳動物之細胞中進行表現之載體。

【0062】

(宿主細胞)

本發明之其他態樣為一種宿主細胞，其包含前述表現單元。較佳為以包含前述表現單元之重組載體進行轉形而得之宿主細胞。

作為前述宿主細胞，只要由前述表現單元表現出前述多核苷酸所編碼出之蛋白質，即無特別限定，可為用於標準的基因工程技術者。具體而言，可例示諸如大腸菌、枯草菌般之原核細胞或真核細胞、源自哺乳動物之細胞。

多核苷酸向宿主細胞之導入可使用磷酸鈣法、DEAE葡聚糖法、電穿孔法、脂轉染法等公知的手段來施行。

藉由將宿主細胞在適當的條件下進行培養，便可使前述變異型RSV F蛋白質或融合蛋白質進行表現，生產出前述變異型RSV F蛋白質、融合蛋白質或該等之多聚化體。所生產出之前述變異型RSV F蛋白質、融合蛋白質或該等之多聚化體可藉由公知的手段予以純化。

【0063】

(免疫原)

本發明之其他態樣為一種免疫原，其包含前述變異型RSV F蛋白質、前述融合蛋白質、前述多聚化體或下述粒子化體。

即，前述變異型RSV F蛋白質、前述融合蛋白質、前述多聚化體或前述粒子化體可使用作為免疫原。該免疫原在不曾妨礙前述變異型RSV F蛋白質的效果之前提下，可包含前述變異型RSV F蛋白質、前述融合蛋白質、前述多聚化體或前述粒子化體中之任1種，亦可包含任2種，亦可

包含全部。其中，多聚化體，特定而言，三聚體係較佳，此外，粒子化體係較佳被用作免疫原。針對多聚化體的製造，係如上述，針對粒子化體，係於以下詳細地進行說明。另外，本發明之免疫原亦可包含：包含標準的免疫原之保存劑或賦形劑等。

【0064】

(粒子化體)

本發明之其他態樣為前述變異型 RSV F 蛋白質或前述多聚化體之粒子化體。

粒子化體為變異型 RSV F 蛋白質或多聚化體集合 2 個以上而形成粒子而得者，只要是可效率佳地誘導出中和能力較高的抗體者，即無特別限制，例如為前述變異型 RSV F 蛋白質或前述多聚化體經由粒子化結構域集合 2 個以上而形成粒子而得者。在此處，粒子化體及粒子的形狀不一定限於球狀，只要朝向一定方向進行集合即足夠。

即，較佳為進一步使粒子化結構域融合至前述變異型 RSV F 蛋白質或前述融合蛋白質，前述變異型 RSV F 蛋白質或前述融合蛋白質之多聚化體經由該粒子化結構域進行集合而形成粒子而得者。

較佳係使用粒子化結構域結合至前述變異型 RSV F 蛋白質或前述融合蛋白質的 C 末端而得之粒子化體製造用融合蛋白質來進行粒子化。針對粒子化體製造用融合蛋白質，係予以後述。

【0065】在粒子化體中，前述粒子化結構域在變異型

RSV F蛋白質或多聚化體的立體結構上，較佳係存在於相較於抗原決定位 Φ 而言更接近於抗原決定位I之位置。即，較佳為由於粒子化結構域發生集合而構成核，變異型RSV F蛋白質或多聚化體之抗原決定位I存在於內側，抗原決定位 Φ 露出於外側之粒子化體。

從而，本發明之一態樣所涉及之粒子化體為變異型RSV F蛋白質或多聚化體經由粒子化結構域以至少露出RSV F蛋白質之抗原決定位 Φ ，至少不露出RSV F蛋白質之抗原決定位I之方式集合2個以上而得之粒子化體。在此處，所謂「以不露出抗原決定位I之方式」，並不需要抗原決定位I完全不露出，只要是抗體或各種免疫細胞對抗原決定位I之可及性(accessibility)降低之程度即可。

【0066】在本發明之粒子化體之一態樣中，因變異型RSV F蛋白質之抗原決定位 Φ 及抗原決定位I在該蛋白質的立體結構上係位於兩極，故可採取下列結構：由於形成核之粒子化結構域相較於抗原決定位 Φ 而言更接近於抗原決定位I，屬於不需要的抗原決定位之抗原決定位I作為抗原會被遮蔽，屬於有用的抗原決定位之抗原決定位 Φ 作為抗原會易於產生機能。在此處，所謂不需要的抗原決定位，係意味在將該變異型RSV F蛋白質、其融合蛋白質、該等之多聚化體或該等之粒子化體用作免疫原時，在人類中一般而言會誘導出RSV病毒感染中和能力較低的抗體之抗原決定位，具體而言，可列舉抗原決定位I。另一方面，所謂有用的抗原決定位，係意味在將該變異型RSV F蛋白

質、其融合蛋白質、該等之多聚化體或該等之粒子化體用作免疫原時，在人類中一般而言會誘導出RSV病毒感染中和能力較高的抗體之抗原決定位，具體而言，可列舉抗原決定位 Φ 或抗原決定位 V 。藉由採取此結構，便可發揮出藉由立體障礙效果使抗體或各種免疫細胞對不需要的抗原決定位之可及性降低之效果。

【0067】用於粒子化之粒子化結構域為使變異型RSV F蛋白質或多聚化體進行粒子化之多肽，可列舉可結合至支架粒子者(例如：支架粒子結合胜肽)、可疏水集合者(例如：疏水性胜肽鏈)或具有自締合性者(例如：自締合性胜肽)等。

【0068】首先，針對使用支架粒子之粒子化之態樣進行說明。即，變異型RSV F蛋白質或多聚化體結合至支架粒子之態樣。

作為支架粒子之材料，並無特別限制，可列舉具有粒子形成能力之蛋白質、脂質雙層膜、套膜、脂質體、非離子體(niosome)、病毒小體(virosome)、鐵小體(ferrosome)、金奈米粒子、樹脂、氧化矽、高分子微胞、凝膠等。

作為具有粒子形成能力之蛋白質之例，可列舉形成VLP(virus-like particle)或VP(virus particle)之病毒蛋白質或病毒蛋白質之改良體(例如日本專利特開2004-2313號公報)。可列舉例如以欠缺原本對肝細胞之感染能力之方式進行改良，並進一步以展示出支架分子之方式進行改良而得之B型肝炎病毒表面抗原蛋白質，若使該蛋白質在真核

細胞中進行表現，則會在內質網膜等膜上作為膜蛋白質進行表現，蓄積，並作為VLP被釋放。

作為支架粒子，更具體而言，可列舉將蛋白A之Fc結合結構域(Z結構域)插入B型肝炎病毒表面抗原(HBs抗原)蛋白質之PreS區域中所製作而得之源自蛋白質之VLP，可使用例如Bionanocapsule-ZZ(Beacle公司型號：BCL-DC-002)。

在支架粒子的表面，較佳係固定化有會與作為粒子化結構域之支架粒子結合胜肽進行結合之分子(支架分子)。

可列舉例如蛋白A之Fc結合結構域，可經由支架粒子結合胜肽而使變異型RSV F蛋白質或其多聚化體進行結合。

【0069】另外，支架分子與支架粒子結合胜肽之結合可為共價鍵結、非共價鍵結中之任何者。作為共價鍵結之例，可列舉總稱為點擊化學(click chemistry)之手法(可例示炔(乙炔等)-疊氮化物鍵結、半胱胺酸-馬來醯亞胺鍵結、一級胺-NHS酯鍵結)、產生電荷轉移結合之手法(可例示醯肼-醛鍵結)、依多肽而產生共價鍵結之手法(使用SpyTag-SpyCatcher之方法等)等。作為非共價鍵結之例，可列舉離子性相互作用、疏水結合、氫鍵等。

具體而言，可列舉蛋白標籤與蛋白標籤結合分子之組合(可例示生物素-抗生物素蛋白、Fc-蛋白A、GST(glutathione S-transferase)-麩胱甘肽、MBP(maltose binding protein)-麥芽糖、His標籤-鎳、SBP標籤-鏈黴卵白素)、抗體與抗原

之組合等。

作為支架分子與支架粒子結合胜肽之組合，較佳為IgG1之Fc結構域(序列編號30)與蛋白A之Fc結合結構域(Z結構域)之組合。可將IgG1之Fc結構域使用於支架分子，並將蛋白A之Fc結合結構域使用於支架粒子結合胜肽，亦可將IgG1之Fc結構域使用於支架粒子結合胜肽，並將蛋白A之Fc結合結構域使用於支架分子。

另外，上述支架分子或支架粒子結合胜肽在彼此可進行共價鍵結或非共價鍵結之前提下，可使用該等之部分片段，或者加以改良。

【0070】其次，針對使用疏水性胜肽鏈作為粒子化結構域之粒子化之態樣進行說明。

在此態樣中，疏水性胜肽鏈係結合至變異型RSV F蛋白質或融合蛋白質，變異型RSV F蛋白質或融合蛋白質係經由該疏水性胜肽鏈而形成粒子。

疏水性胜肽鏈係意味包含疏水性胺基酸，會進行自集合而形成該粒子化體之胺基酸殘基數5~50，較佳為10~30的胜肽鏈。在此處，作為疏水性較強的胺基酸，可列舉纈胺酸、白胺酸、苯丙胺酸、異白胺酸等，更佳為白胺酸或異白胺酸。疏水性胜肽鏈中之疏水性胺基酸的比例較佳為20~60%。

在疏水性胜肽鏈中，疏水性胺基酸較佳係顯現於疏水性胜肽鏈的表面。表面之疏水性胺基酸的比例較佳為10%以上，但若比率過高，則會在細胞內發生凝集而不進行分

泌，因而表面之疏水性胺基酸較佳為50%以下、30%以下、20%以下。另一方面，內側之疏水性胺基酸的比率較高，疏水性胜肽鏈的結構會較安定，因而較佳。

疏水性胺基酸以外之胺基酸係任何者皆可，特定而言，為了提高分泌效果，較佳係包含20%以上組胺酸。

藉由將疏水性胜肽鏈製成由7個胺基酸所構成之胜肽之重複序列，便會形成螺旋結構，且上述設計係易於施行，因而可較佳地使用。例如，疏水性胜肽鏈較佳為由疏水性胺基酸配置於第1、3、5個之7個胺基酸所構成之胜肽序列之重複序列。重複數係例如為2~5，較佳為2~3。

作為疏水性胜肽鏈之較佳例，可列舉CC02、CC03、CC07、CC08(依序為序列編號40、41、42、43)，在此等之中，更佳為CC07(序列編號42)。

【0071】其次，針對使用自締合性蛋白質結構域作為粒子化結構域之粒子化之態樣進行說明。

在此態樣中，自締合性蛋白質結構域係結合至變異型RSV F蛋白質或融合蛋白質，變異型RSV F蛋白質或融合蛋白質係經由該自締合性蛋白質結構域而形成粒子。

作為具有自締合性之蛋白質(self-assembly protein)之例，可列舉B型肝炎病毒之核心抗原(HBcAg)、人類乳頭狀瘤病毒之衣殼蛋白(HPV L1)、E型肝炎病毒之衣殼蛋白(HEV capsid)、噬菌體Q β 外殼蛋白、諾瓦克病毒(Norwalk virus)(諾羅病毒，NoV)衣殼、小病毒B19衣殼、苜蓿花葉病病毒(alfalfa mosaic virus)、鐵蛋白(ferritin)、膠囊蛋白

(encapsulin)等。具有自締合性之蛋白質可為具有自締合性之部分片段，亦可為改良體。

在使用HBcAg之情況，在與本發明之RSV F蛋白質或多聚化體進行結合時，較佳係使HBcAg之遠離用於自締合之締合面之部位且經自締合者之外側之部位與RSV F蛋白質或多聚化體進行結合。再者，在施行此種結合之情況，為了採取HBcAg原本的立體結構，較佳係在 $\alpha 3$ 結構域的螺旋與 $\alpha 4$ 結構域的螺旋之間插入連結子。連結子係例如為10~30個胺基酸的多肽，例如為GS連結子。作為在此種HBcAg之改良體上結合有FLAG標籤之序列，可列舉序列編號54。

【0072】

< 粒子化體製造用融合蛋白質 >

粒子化體製造用融合蛋白質為使用於製作上述粒子化體之蛋白質，其包含融合至本發明之變異型RSV F蛋白質的C末端或融合蛋白質的C末端之上述之支架粒子結合胜肽、疏水性胜肽鏈、自締合性蛋白質結構域等粒子化結構域。

本粒子化體製造用融合蛋白質係藉由經由粒子化結構域進行集合而成為粒子化體。

另外，在構成本發明之多聚化體之融合蛋白質的C末端間之距離會由於與粒子化結構域進行結合而發生變化之情況，可藉由在粒子化結構域與該C末端(多聚體化結構域)之間插入連結子，而減小對上述C末端間之距離之影

響。連結子並無特別限制，較佳為5~20個胺基酸的胜肽，更佳為5~10個胺基酸的胜肽。序列在不會阻礙融合蛋白質的疫苗效果之前提下，並無特別限制，例如為由甘胺酸及絲胺酸所構成之GS連結子。

連結子的位置只要是在變異型RSV F蛋白質或融合蛋白質之多聚體化結構域與粒子化結構域之間即可，在連結子之前後亦可包含標籤序列。標籤序列並無特別限制，較佳係使用通常用於蛋白質的純化之標籤序列，可例示例如FLAG標籤(序列編號28)、His標籤(序列編號25)、Strep標籤II(序列編號26)等。

【0073】粒子化體製造用融合蛋白質可藉由將編碼出粒子化結構域之DNA，再者，視需要地，編碼出連結子或標籤之DNA併入讀框(reading frame)並連結至編碼出變異型RSV F蛋白質或融合蛋白質之DNA，使其在宿主中進行表現而獲得。表現及純化方法可依與前述變異型RSV F蛋白質或融合蛋白質的表現及純化同樣的方式施行。

【0074】作為粒子化體製造用融合蛋白質之具體例，可列舉支架粒子結合胜肽結合至變異型RSV F蛋白質而得之態樣(該等之前驅物蛋白質的序列：序列編號31~39，此外，編碼出該等之多核苷酸序列：序列編號57~65)、疏水性胜肽鏈結合至變異型RSV F蛋白質而得之態樣(該等之前驅物蛋白質的序列：序列編號44~49，此外，編碼出該等之多核苷酸序列：序列編號66~71)、自締合性蛋白結構域結合至變異型RSV F蛋白質而得之態樣(該等之前驅

物蛋白質的序列：序列編號55～56，此外，編碼出該等之多核苷酸序列：序列編號72～73)。

另外，粒子化體製造用融合蛋白質亦可包含FLAG標籤(DYKDDDDK：序列編號28)、3個胺基酸(GGS)附加至FLAG標籤而得之標籤(GGSDYKDDDDK：序列編號29)等標籤序列。

【0075】

(粒子化體製造方法)

粒子化體可藉由使用上述所獲得之粒子化體製造用融合蛋白質並使其進行粒子化之後，視需要將粒子化體進行純化而獲得。

在使用支架粒子之情況，粒子化步驟可藉由將粒子化體製造用融合蛋白質與支架粒子進行混合並使其進行粒子化之後，除去未經粒子化之變異型RSV F蛋白質或其產物，將粒子化體進行純化而予以施行。作為支架粒子，可使用例如HBsAg VLP(Beacle公司型號：BCL-DC-002)。

在使用包含疏水性胜肽鏈之粒子化體製造用融合蛋白質之情況，粒子化步驟可藉由經由疏水性胜肽鏈使粒子化體製造用融合蛋白質進行締合並進行粒子化之後，除去未經粒子化之變異型RSV F蛋白質或其產物，將粒子化體進行純化而予以施行。

在使用包含自締合性蛋白結構域之粒子化體製造用融合蛋白質之情況，粒子化步驟可藉由經由自締合性蛋白結構域使粒子化體製造用融合蛋白質進行締合並進行粒子化

之後，除去未經粒子化之變異型RSV F蛋白質或其產物，將粒子化體進行純化而予以施行。

【0076】在本發明之粒子化體中，較理想係每1粒子化體，例如以三聚體的形式結合2個以上，較佳為10個以上，更佳為20個以上。

此外，在本發明之粒子化體中，較理想係每 1nm^2 粒子化體表面積，例如以三聚體的形式結合0.0001個以上，較佳為0.0005個以上，更佳為0.001個以上。在此處，所謂粒子化體表面積，係將粒子化體假定為以藉由動態光散射法測定而得之理論直徑作為直徑之球體時之表面積。每粒子化體表面積之個數可藉由例如將每1粒子化體之個數除以粒子化體表面積之方法來予以算出。

藉由生成粒子化體，並選擇對抗原決定位I之結合能力較低且對抗原決定位 Φ 之結合能力較高者，熟習該項技術者可選擇最適合的每1粒子化體之個數或每 1nm^2 粒子化體表面積之個數。

【0077】另外，在本發明中，用於粒子化之RSV F蛋白質或多聚化體並不限於本發明之變異型RSV F蛋白質或多聚化體，只要是能夠使用作為RSV疫苗者，即無特別限制，亦可使用本發明之變異型RSV F蛋白質以外之變異型RSV F蛋白質或其多聚化體。例如，可為國際公開第2017/172890號或國際公開第2017/109629號所記載者。即，本發明之粒子化技術可一般地使用在RSV F蛋白質或其多聚化體的粒子化，在本發明之粒子化體中，包含RSV F蛋

白質或其多聚化體之粒子化體，其係RSV F蛋白質或其多聚化體經由粒子化結構域集合2個以上而形成粒子而得之粒子化體，粒子化結構域或粒子化之方法可應用上述變異型RSV F蛋白質或多聚化體的粒子化中所說明之粒子化結構域或粒子化法。

【0078】

(醫藥組成物)

本發明之其他態樣為一種醫藥組成物，其包含前述表現單元或前述免疫原作為有效成分。

前述表現單元或前述免疫原可作為用於預防或治療RSV病毒感染症之醫藥組成物。

此外，本發明之其他態樣為一種RSV疫苗，其包含前述表現單元或前述免疫原。此亦為前述態樣所涉及之醫藥組成物為RSV疫苗之態樣。

【0079】 前述醫藥組成物(包含RSV疫苗，以下相同)的投予途徑並無特別限定，可以非經口投予(例如皮內、肌肉內、皮下、經皮、黏膜)及經口投予中之任一投予途徑投予至哺乳動物。作為哺乳動物，可例示人類、小鼠、大鼠、兔、犬、貓、牛、豬、猴、黑猩猩等，較佳為人類。

【0080】 前述醫藥組成物的劑型及其調製方法屬熟習該項技術者所周知，可藉由將前述表現單元或前述免疫原與藥學上可容許的藥載體等進行摻合而製造醫藥組成物。

【0081】 所謂藥學上可容許的藥載體，可列舉例如固

形製劑中之賦形劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑，或者液狀製劑中之溶劑、溶解輔助劑、懸浮化劑、等張化劑、緩衝劑及無痛化劑等。再者，亦可視需要適宜適量使用通常的防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、吸附劑、濕潤劑等添加物。

【0082】 醫藥組成物亦可包含佐劑。作為佐劑，可例示凝膠型、菌體型、油乳濁液型、高分子奈米粒子型、合成型、細胞介素型等。

作為凝膠型，可例示氫氧化鋁、磷酸鋁、磷酸鈣等。

作為菌體型，可例示 CpG、霍亂毒素、大腸菌易熱性毒素、百日咳毒素、胞壁醯二肽 (muramyl dipeptide ; MDP) 等。

作為油乳濁液型，可例示 Freund 不完全佐劑、MF59、SAF 等。

作為高分子奈米粒子型，可例示免疫刺激複合體、脂質體、生物分解性微球、源自皂苷之 QS-21 等。

作為合成型，可例示非離子性嵌段共聚物、胞壁醯肽 (muramyl peptide) 類似物、聚磷腈、合成多核苷酸等。

作為細胞介素型，可例示 IFN- γ 、IL-2、IL-12 等。

【0083】 用於非經口投予之劑型可例示注射用製劑 (例如點滴注射劑、靜脈注射劑、肌肉注射劑、皮下注射劑、皮內注射劑、腦內投予製劑、脊髓內投予製劑)、外用劑 (例如軟膏劑、糊劑、洗劑)、栓劑、吸入劑、眼劑、眼軟膏劑、點鼻劑、點耳劑、脂質體劑等。

用於經口投予之劑型可例示固體或液體的劑型，具體而言，錠劑、被覆錠劑、丸劑、細粒劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑、糖漿劑、乳劑、懸浮劑、口含錠劑等。

本發明之醫藥組成物較佳為液體的劑型，較佳為注射劑。

【0084】 前述醫藥組成物的有效投予量係例如以投予途徑、疾患的種類、症狀的程度、患者的年齡、性別、體重、疾患的嚴重度、藥物動態及毒物學特徵等藥理學見解、有無利用藥物送達系統以及是否作為其他藥物之組合的一部分來進行投予等各式各樣的因子為基礎，由醫師加以決定。

[實施例]

【0085】 以下記載實施例，但所有實施例皆並非解釋為限定的意義之實施例。

【0086】

[實施例1]

就蛋白質的結構的安定化而言，形成使用半胱胺酸之共價鍵結(雙硫鍵)實屬有用。在先前研究中，已報導在RSV F蛋白質(以下，有時稱為「F蛋白質」)中將pre-F結構加以安定化之各式各樣的二硫化物變異(國際公開第2017/172890號、國際公開第2017/109629號)，但由於將屬於二級結構的成員之胺基酸取代成半胱胺酸，或者在距離較遠的部分使二硫化物形成，因而所獲得之變異體成為與

天然結構(被認為是天然型F蛋白質在蛋白質表現時所採取之融合前結構)不同的結構之風險較大。於是，決定藉由將未採取二級結構且取代成半胱胺酸時之S原子間之距離比5Å更近之胺基酸對取代成半胱胺酸而實施結構的安定化。在距離的計算中，係使用已公開之結構模型(PDB登錄編號：4MMS)，將任意2個胺基酸取代成半胱胺酸而使其產生二面角N-Ca-Cb-S在能量上安定的構形，算出成為最短之S原子間之距離(表1)。其結果，可列舉後述之抗原FH_08及FH_09中所包含之變異型RSV F蛋白質(在本說明書中，有時稱為「變異蛋白質」。)之變異處作為候補。此2個候補係在變異處之變異前之胺基酸的側鏈無具極性之官能基，因而沒有起因於失去存在於天然型F蛋白質之極性基間相互作用(氫鍵等)之結構不安定化之風險，就此方面而言，被認為較優異。另外，表1中之「L141C」表示序列編號1的胺基酸序列中之141位的白胺酸變異成半胱胺酸。以下，在表中係使用同樣的標示。另外，F_native抗原之前驅物蛋白質(序列編號4)為在從A2株之天然型F0蛋白質去除F1多肽之跨膜區域及細胞內區域而得之多肽(序列編號1的胺基酸編號1~513)中，依序將foldon結構域(序列編號21)、凝血酶(thrombin)辨識序列、His標籤及包含Strep標籤II之序列(序列編號22)融合至具有P102A、I379V及M447V的變異之多肽的C末端側而得之多肽。在本實施例中，所有變異體皆以F_native抗原之前驅物蛋白質為基礎而製作，因而具有P102A、I379V及M447V的變

異。另外，F_native前驅物蛋白質係在表現過程中經受加工，訊息胜肽及pep27區域會脫落。

【0087】

表 1

抗原名稱	變異內容	結構解析結果	
		S原子間距離 (Å)	二級結構
F_native	無	—	
FH_08	L141C, L373C	4.35	無
FH_09	L142C, L373C	4.72	無

【0088】上述F_native抗原係使編碼出F_native抗原之前驅物蛋白質(序列編號4)之多核苷酸(序列編號5)以哺乳類細胞作為宿主進行表現所製造而得。F_native抗原係F_native抗原之前驅物蛋白質(序列編號4)經受表現過程的加工後形成四級結構而得。訊息胜肽及pep27區域係由於加工而脫落，殘留的F2多肽序列及F1多肽(細胞外區域)、foldon結構域、凝血酶辨識序列、His標籤、包含Strep標籤II之序列係藉由雙硫鍵進行結合，再者，經預測主要藉由foldon結構域所產生之結合力來形成同源三聚體。

將F_native抗原之具體的製造方法示於下。將上述多核苷酸(序列編號5)藉由標準的基因工程技術插入pcDNA3.4載體(Thermo Fisher Scientific公司)中。藉由鹼基序列解析確認目標DNA序列插入，構築表現出F_native抗原之前驅物蛋白質之哺乳類細胞用表現載體。將用於導入細胞中之載體藉由標準的質體載體純化方法進行純化。

【0089】F_native抗原的表現係藉由使用Expi293

Expression System(Thermo Fisher Scientific公司)之哺乳類細胞分泌表現予以實施。使用屬於同套組的基因導入試劑之 Expi Fectamin 293 Reagent將所純化而得之上述載體導入 Expi293細胞中，藉由培養5日左右而使所編碼出之 F_{native}抗原進行分泌表現，使用離心分離及孔徑0.22 μ m的過濾器僅取得上清液成分。

【0090】 F_{native}抗原的純化係藉由使用 Ni Sepharose High Performance(GE Healthcare公司)之親和層析予以實施。使 Ni 藥載體與將上述培養上清液成分以結合緩衝液(20mmol/L Tris-HCl pH7.4、500mmol/L NaCl、20mmol/L 咪唑)稀釋約3倍左右而得之物進行反應一晝夜後，供予洗提緩衝液(20mmol/L Tris-HCl pH7.4、500mmol/L NaCl、500mmol/L 咪唑)而使各抗原溶出。然後，使用超過濾膜將溶劑置換成 PBS(pH7.4)，用作 F_{native}抗原。

【0091】與上述同樣地準備編碼出抗原 FH₀₈之前驅物蛋白質之多核苷酸，該抗原 FH₀₈之前驅物蛋白質係將 L141C及 L373C此雙重變異導入 F_{native}抗原之前驅物蛋白質中而得。此外，與上述同樣地準備編碼出抗原 FH₀₉之前驅物蛋白質之多核苷酸，該抗原 FH₀₉之前驅物蛋白質係將 L142C及 L373C此雙重變異導入 F_{native}抗原之前驅物蛋白質中而得。將此等藉由上述方法進行表現、純化，而製造抗原 FH₀₈及 FH₀₉。

【0092】各抗原對各抗體之結合性係使用 Octet QK384(ForteBio公司)，在 PBS(pH7.4)，25 $^{\circ}$ C，1000 rpm之

條件下予以測定。藉由對經PBS(pH7.4)平衡化之蛋白A感測晶片(ForteBio公司)供給各抗體溶液180秒而使各抗體結合至感測晶片，繼而將供給各抗原溶液180秒時之檢出值的上升量定為各抗原對各抗體之結合訊號之值。就供予感測晶片之抗體而言，係使用能夠特異性地檢測出抗原決定位 Φ 之D25抗體。結合訊號之值係藉由求出與使用能夠不管F抗原的構形變化而進行結合之Palivizumab(Synagis肌肉注射液，AbbVie)時之結合訊號之值之比而予以正規化。

【0093】藉由以上操作，獲得下列結果：包含為了形成雙硫鍵而在2處導入半胱胺酸點變異而得之變異蛋白質之抗原FH_08及FH_09相比於包含該變異導入前之F蛋白質之F_native抗原而言，顯示出抗原決定位 Φ 的保守性明顯提升(圖1)。

【0094】

[實施例2]

有報導指出天然型F蛋白質係藉由先經受第1弗林蛋白酶辨識部位的切斷而採取單體結構後，經受第2弗林蛋白酶辨識部位的切斷而使pep27區域消失，來促進三聚體化(Anders Krarup et al. 2015. Nature communications 6:8143)。但是，pep27區域在從天然中單離出之病毒株間係序列的長度及胺基酸的種類高度地保守，因而毋寧考慮到其對抗原的立體結構形成有不可或缺的效果之可能性。於是，決定將變異導入第2弗林蛋白酶辨識部位中而阻礙

pep27區域的切斷，同時調查該變異對三聚體形成之效果。下述所製作而得之各抗原之前驅物蛋白質的變異內容係總結於表2。表2中之「FH_08+R135N, R136N」表示在抗原FH_08之前驅物蛋白質中，進一步地，序列編號1的胺基酸序列中之135位的精胺酸變異成天冬醯胺酸，且136位的精胺酸變異成天冬醯胺酸。「FH_09+R135N, R136N」表示在抗原FH_09之前驅物蛋白質中，進一步地，序列編號1的胺基酸序列中之135位的精胺酸變異成天冬醯胺酸，且136位的精胺酸變異成天冬醯胺酸。另外，在抗原FH23~25中，將抗原FH08之前驅物蛋白質中之pep27(p27)序列取代成各種GS連結子。GS連結子係使用GSGSGS(序列編號18)、(GGGGS)₂(序列編號19)、(GGGGS)₃(序列編號20)。

【0095】

表2

抗原名稱	變異內容
FH_08	L141C, L373C
FH_09	L142C, L373C
FH_23	FH_08之p27序列取代成GSGSGS(序列編號18)
FH_24	FH_08之p27序列取代成(GGGGS) ₂ (序列編號19)
FH_25	FH_08之p27序列取代成(GGGGS) ₃ (序列編號20)
FH_21	FH_08 + R135N, R136N
FH_22	FH_09 + R135N, R136N

【0096】將編碼出上述各抗原之前驅物蛋白質之多核苷酸藉由標準的基因工程技術插入pcDNA3.4載體(Thermo

Fisher Scientific公司)中。藉由鹼基序列解析確認目標DNA序列插入，構築表現出各抗原之前驅物蛋白質之各哺乳類細胞用表現載體。將用於導入細胞中之載體藉由標準的質體載體純化方法進行純化。

【0097】各抗原的表現及純化係藉由與實施例1同樣的操作予以實施。

各抗原對各抗體之結合性亦藉由與實施例1同樣的操作予以測定，但作為供予感測晶片之抗體，係追加能夠檢測出pre-F的三聚體形成之AM14抗體。D25抗體及AM14抗體的結合訊號之值係藉由求出與使用能夠不管F抗原的構形變化而進行結合之Synagis抗體(AbbVie，Synagis肌肉注射液)時之結合訊號之值之比而予以正規化。

【0098】藉由以上操作，獲得下列結果：包含在第2弗林蛋白酶辨識部位追加變異而得之變異蛋白質之抗原FH_21、FH_24、FH_25相比於變異追加前之抗原FH_08而言，顯示出在保持抗原決定位 Φ 的保守性之情形下，三聚體的形成提升。在該等之中，相比於將pep27區域取代成人工連結子者(FH_24、FH_25)而言，在更接近於F_{native}抗原之pep27區域之抗原FH_21中，三聚體形成的提升較顯著(圖2、圖3)。

【0099】

[實施例3]

F_{native}抗原之前驅物蛋白質之189位及190位的胺基酸為蘇胺酸及絲胺酸，就在側鏈持有羥基之方面而言屬親

水性胺基酸。但是，存在於189~190位的胺基酸的立體結構上之近位之胺基酸為57位的異白胺酸、167位的異白胺酸、171位的白胺酸、179位的纈胺酸、260位的白胺酸等，該等皆為疏水性胺基酸，因而考慮到有損及結構的安定性之可能性。於是，考慮到藉由使189~190位的胺基酸變異成疏水性胺基酸(纈胺酸、白胺酸、異白胺酸)而使結構安定化，有助於提升表現量之可能性。下述所製作而得之各抗原之前驅物蛋白質的變異內容係總結於表3。表3中之「FH_21+T189I」表示在抗原FH_21之前驅物蛋白質中，進一步地，序列編號1的胺基酸序列中之189位的蘇胺酸變異成異白胺酸。「FH_21+T189V」表示在抗原FH_21之前驅物蛋白質中，進一步地，序列編號1的胺基酸序列中之189位的蘇胺酸變異成纈胺酸。「FH_21+T189I，S190V」表示在抗原FH_21之前驅物蛋白質中，進一步地，序列編號1的胺基酸序列中之189位的蘇胺酸變異成異白胺酸，190位的絲胺酸變異成纈胺酸。「FH_21+T189L，S190V」表示在抗原FH_21之前驅物蛋白質中，進一步地，序列編號1的胺基酸序列中之189位的蘇胺酸變異成白胺酸，190位的絲胺酸變異成纈胺酸。「FH_21+T189V，S190V」表示在抗原FH_21之前驅物蛋白質中，進一步地，序列編號1的胺基酸序列中之189位的蘇胺酸變異成纈胺酸，190位的絲胺酸變異成纈胺酸。「FH_50+K42R，V384T」表示在抗原FH_50之前驅物蛋白質中，進一步地，序列編號1的胺基酸序列中之42位的離胺酸變異成精胺酸，384位的

纈胺酸變異成蘇胺酸。再者，抽取天然的病毒單離株中所產生之點變異，施行各單獨變異的探討，結果由於2個點變異(K42R、V384T)而可看出使表現量提升之效果，因而決定亦一併導入此變異並施行探討。

【0100】

表 3

抗原名稱	變異內容
FH_21	L141C, L373C, R135N, R136N
FH_55	FH_21 + T189I
FH_53	FH_21 + T189V
FH_52	FH_21 + T189I, S190V
FH_51	FH_21 + T189L, S190V
FH_50	FH_21 + T189V, S190V
FH_82	FH_50 + K42R, V384T

【0101】將編碼出上述各抗原之前驅物蛋白質之多核苷酸藉由標準的基因工程技術插入pcDNA3.4載體(Thermo Fisher Scientific公司)中。藉由鹼基序列解析確認目標DNA序列插入，構築表現出各抗原之前驅物蛋白質之各哺乳類細胞用表現載體。將用於導入細胞中之載體藉由標準的質體載體純化方法進行純化。

【0102】各抗原的表現及純化係藉由與實施例2同樣的操作予以實施。

各抗原的表現量係藉由使用標準的分光光度計之吸光度測定予以測定。使用純化後之抗原溶液的吸光度(280nm)A₂₈₀、由胺基酸一級序列資訊所推定出之莫耳吸光度係數 ϵ 及分子量M、純化後之抗原溶液量V_p、表現培

養液量 V_c ，算出每體積表現培養之表現量 $y(y=A280 \times M / \varepsilon \times V_p / V_c)$ 。

【0103】各抗原對D25抗體及AM14抗體之結合性係藉由與實施例2同樣的操作予以測定。

藉由以上操作，獲得下列結果：追加189~190位的成為疏水性胺基酸(V、I、L)之變異而得之各抗原FH_50、FH_51、FH_52、FH_53、FH_55相比於變異追加前之抗原FH_21而言，顯示出在保持抗原決定位 Φ 的保守性及三聚體的 formed 之情形下，表現量明顯提升。再者，獲得下列結果：追加抽取自可能由自然界的病毒所引起之天然變異之2個點變異(K42R、V384T)而得之抗原FH_82顯示出在保持抗原決定位 Φ 的保守性及三聚體的 formed 之情形下，表現量進一步明顯提升(圖4、圖5、圖6)。

【0104】

[實施例4]

F_{native}之前驅物蛋白質之60位的胺基酸為麩胺酸，由於隸屬於酸性胺基酸，一般已知溶劑在中性的條件下帶有負電荷。此胺基酸在立體結構上係與在相同的中性條件下帶有負電荷之194位的天冬胺酸鄰接，便考慮到由於負電荷相鄰而結構不安定化之可能性。於是，決定實施在F_{native}之前驅物蛋白質的胺基酸序列中，將60位的胺基酸變更成酸性胺基酸以外之胺基酸之變異。惟，將60位的胺基酸變更成天冬醯胺酸時，為了避免60~62位的胺基酸成為一般已知的N型糖鏈結合模體(Asn-X-Ser / Thr)，便

決定同時將62位的胺基酸從絲胺酸變更成丙胺酸。下述所製作而得之抗原之前驅物蛋白質的變異內容係總結於表4。

【0105】

表 4

抗原名稱	變異內容
F_native	無
FH_124	E60R
FH_125	E60M
FH_126	E60F
FH_57	E60A
FH_58	E60H
FH_59	E60I
FH_60	E60L
FH_61	E60N, S62A
FH_62	E60Q
FH_63	E60S
FH_64	E60T
FH_65	E60V
FH_66	E60W
FH_67	E60Y

【0106】 將編碼出上述各抗原之前驅物蛋白質之多核苷酸藉由標準的基因工程技術插入pcDNA3.4載體(Thermo Fisher Scientific公司)中。藉由鹼基序列解析確認目標DNA序列插入，構築表現出各抗原之前驅物蛋白質之各哺乳類細胞用表現載體。將用於導入細胞中之載體藉由標準的質體載體純化方法進行純化。

【0107】 各抗原的表現及純化係藉由與實施例2同樣的操作予以實施。

各抗原對D25抗體及AM14抗體之結合性係藉由與實施例2同樣的操作予以測定。

藉由以上操作，獲得下列結果：將60位變更成M、F、L、S、T時，顯示出抗原決定位Φ的保守性及三聚體的形成提升(圖7、圖8)。

【0108】

[實施例5]與先前品之比較

作為使F抗原之pre-F安定化之技術，最被充分報導之變異之一，有DS-Cav1變異(S155C、S290C、S190F、V207L)(Jason S. McLellan et al. 2013. Science 342: 592)。於是，決定將前述實施例中所發現之有用的抗原FH_50及將有用的變異進一步導入抗原FH_50中而得之表5所記載之抗原與導入DS-Cav1變異而得之抗原F_DS-Cav1進行比較。此外，決定亦一併製作已知採取post-F三聚體結構之抗原 Δ FP furin_{wt} F_{ecto}(Kurt A. Swanson et al. 2014. Journal of Virology. 88(20): 11802)，用於抗原的評估。將下述所製作而得之抗原之前驅物蛋白質的變異內容總結於表5。抗原FH_81~85之前驅物蛋白質係在抗原FH_50之前驅物蛋白質中各自導入E60M、K42R+V384T或E60M+K42R+V384T的變異而得。

【0109】

表 5

抗原名稱	變異內容
F_DS-Cav1	S155C, S290C, S190F, V207L
FH_50	L141C, L373C, R135N, R136N, T189V, S190V
FH_81	FH_50 + E60M
FH_82	FH_50 + K42R, V384T
FH_85	FH_50 + E60M, K42R, V384T

【0110】將編碼出上述各抗原之前驅物蛋白質之多核苷酸藉由標準的基因工程技術插入pcDNA3.4載體(Thermo Fisher Scientific公司)中。抗原F_DS-Cav1之前驅物蛋白質係設為由序列編號23所構成之胺基酸序列， Δ FP furin_{wt} F_{ecto}之前驅物蛋白質係設為由序列編號24所構成之胺基酸序列。藉由鹼基序列解析確認目標DNA序列插入，構築表現出各抗原之前驅物蛋白質之各哺乳類細胞用表現載體。將用於導入細胞中之載體藉由標準的質體載體純化方法進行純化。

【0111】各抗原的表現及純化係藉由與實施例2同樣的操作予以實施。

各抗原的表現量係藉由與實施例3同樣的操作予以實施。

【0112】

(抗體結合性試驗)

各抗原對各抗體之結合性係藉由與實施例2同樣的操作予以測定，但作為供予感測晶片之抗體，係追加辨識抗

原決定位I之131-2A抗體。D25抗體、AM14抗體及131-2A抗體的結合訊號之值係藉由求出與使用能夠不管F抗原的構形變化而進行結合之Synagis抗體(AbbVie, Synagis肌肉注射液)時之結合訊號之值之比而予以正規化。

【0113】藉由以上操作，獲得下列結果：抗原FH_50、FH_81、FH_82、FH_85相比於先前文獻之抗原F_DS-Cav1而言，顯示出抗原決定位Φ的保守性及三聚體的形成不怎麼變，在另一方面，已知會誘導出病毒感染中和能力明顯較低的抗體之抗原決定位I不怎麼被檢測出(圖9、圖10、圖11)。此暗示在疫苗中，存在由於幾乎無助於病毒中和之免疫細胞的活化，反而使症狀惡化之風險，但新穎地發現之變異的導入相比於DS-Cav1變異的導入而言，其風險較低。

【0114】

(人類血清中之病毒中和抗體的吸附試驗)

藉由先前的操作，顯示出抗原FH_50、FH_81、FH_82、FH_85有抑制無助於病毒中和之免疫的誘導之效果之可能性。為了更詳細地探討該效果，便決定使用健康成人血清，針對抗原FH_50、FH_81、FH_82、FH_85及F_DS-Cav1，驗證其會結合至健康成人血清中之何種抗體。

【0115】對3人份的健康成人血清，實施使用磁珠Dynabeads His-Tag Isolation and Pulldown(Thermo Fisher Scientific, 10103D)之抗原吸附操作。首先，以PBS(pH7.4)

洗淨2次，對珠粒液45 μ L份的珠粒供給20 μ g的抗原F_DS-Cav1、FH_50、FH_81、FH_82或FH_85並使其進行結合後，以牛血清白蛋白進行阻斷。其次，對將各健康成人血清100 μ L以PBS(pH7.4)稀釋10倍而得之物添加珠粒並進行保溫培養(4 $^{\circ}$ C，1小時，旋轉)後，藉由清除珠粒而實施結合至抗原之抗體的除去。

【0116】為了確認會何種程度地結合到結合至Post-F之抗體(被認為病毒感染中和能力比較低的抗體)，係實施將抗原 Δ FP furin_{wt} F_{ecto}進行固相化之ELISA試驗。就抗原結合緩衝液而言，係使用碳酸重碳酸緩衝液(Sigma-Aldrich，C3041-50CAP)，就樣品的稀釋及盤的洗淨而言，係使用TBS(TaKaRa，T9142)。對96半孔盤添加2.0pmol的抗原 Δ FP furin_{wt} F_{ecto}並直接固相化，以牛血清白蛋白進行阻斷。藉由對健康成人血清或抗原吸附操作後之健康成人血清適當地添加緩衝液而製作4倍稀釋系列，添加至盤中並進行保溫培養(室溫，1小時，靜置)。然後，除去稀釋血清，使過氧化酶結合抗人類IgG抗體(Jackson Immuno Research，709-035-149)進行結合，進一步以標準的過氧化酶檢測試劑使其進行顯色後，以經由標準的盤讀取儀之吸光度測定求出顯色的強度。藉由測定點間進行分段線性內插而求出血清的稀釋率與吸光度之關係，將吸光度成為0.2之稀釋率之倒數定為結合至post-F之抗體的抗體力價，將吸附操作前之血清的抗體力價設為100%時，將吸附操作後之血清的抗體力價的減少量之相對值定為吸附

率(圖 12)。

【0117】為了確認由於吸附操作，持有病毒感染中和能力之抗體會被何種程度地去除，係實施使用RS病毒(ATCC，VR-1540)及Vero細胞(ATCC，CCL-81)之感染評估。藉由對健康成人血清或抗原吸附操作後之健康成人血清適當地添加PBS(pH7.4)而製作5倍稀釋系列，混合RS病毒並進行保溫培養(室溫，30分鐘，靜置)後，添加至將 4×10^4 個細胞量接種至96孔盤之各孔中並培養1日而得之Vero細胞中，進行保溫培養(37°C，潮濕，2小時，靜置)。然後，除去病毒液後，每1孔添加100 μ L將Sodium Pyruvate Solution(Nacalai，06977-34)及Antibiotic-Antimycotic Mixed Stock Solution(Nacalai，09366-44)各添加1%(v/v)至DMEM, High Glucose(Thermo Fisher Scientific，11965)中而得之培養基，進一步進行保溫培養(37°C，潮濕，16小時，靜置)。其次，以多聚甲醛將細胞進行固定，對經以Triton X-100(Nacalai，35501-15)進行通透處理之細胞，使用Anti-RSV Antibody, fusion protein, all type A, B strains, clone 133-1H, Alexa Fluor 488(Merck，MAB8262X)及Heochst33258(Dojindo，343-07961)將感染細胞及全細胞的核進行染色，使用成像儀IN Cell Analyzer(GE Healthcare公司)對感染細胞區域中之核的數量加以計數並定為病毒感染細胞數。各血清的稀釋率x與感染數y之關係係藉由將西格瑪曲線(sigmoid curve)($y = Y_{max} / (1 + (x / IC_{50})^c)$)擬合(經由最小平方誤差法之擬合)至實驗結果而予

以求出，將 IC_{50} 之倒數定為病毒感染中和力價。將吸附操作前之血清的病毒感染中和力價設為100%時，將吸附操作後之病毒感染中和力價的減少量之相對值定為吸附率(圖13)。

【0118】藉由以上操作，顯示出抗原FH_50、FH_81、FH_82、FH_85相比於先前文獻之抗原F_DS-Cav1而言，存在於健康成人血清中之post-F辨識抗體的結合性較低，在吸附操作中，僅可一半程度地結合抗體。儘管如此，亦顯示出有助於病毒感染中和能力之抗體係與F_DS-Cav1同樣地大致全部進行結合，在吸附操作中殘留的抗體中，幾乎沒有病毒感染中和能力。以上結果暗示新穎地發現之變異相比於DS-Cav1變異的導入而言，對病毒感染中和沒有效果之抗體的結合較少，使用作為疫苗抗原時，誘導出無助於病毒感染防禦之抗體之風險較低。

【0119】

(小鼠免疫所誘導出之抗體的驗證)

藉由先前的操作，暗示變異蛋白質有抑制無助於病毒中和之免疫的誘導之效果。為了進一步詳細地探討該效果，係實施以抗原FH_50、FH_81、FH_82、FH_85或F_DS-Cav1對小鼠進行免疫所誘導出之抗體的分析。

【0120】小鼠免疫血清係藉由以各變異蛋白質對BALB/cAnNCrIcrlj(日本Charles River)(雌，7週齡)進行免疫而取得。將溶解於PBS(pH7.4)中之抗原FH_50、FH_81、FH_82、FH_85或F_DS-Cav1(抗原濃度：0.80mg

／mL)與氫氧化鋁(InvivoGen, vac-alu-250)各等量充分進行混合而得之液在飼育第0日及飼育第21日對小鼠的後肢大腿部進行50 μ L肌肉內投予(每1組設為5隻。)。在飼育第42日從後大靜脈取得血液，將所取得之血液進行保溫培養(室溫，約2小時，靜置)後，進行離心分離並回收血清，進行去活化(55 $^{\circ}$ C，30分鐘)，而製成小鼠免疫血清。

【0121】為了確認會誘導出何種程度比例的結合至融合後構形之抗體，係對各小鼠免疫血清實施使用磁珠 Dynabeads His-Tag Isolation and Pulldown(Thermo Fisher Scientific, 10103D)之抗原吸附操作。首先，以PBS(pH7.4)洗淨2次，對珠粒液45 μ L份的珠粒供給20 μ g的 Δ FP furin_{wt} F_{ecto}並使其進行結合後，以牛血清白蛋白進行阻斷。其次，對將各小鼠免疫血清50 μ L以PBS(pH7.4)稀釋20倍而得之物添加珠粒並進行保溫培養(4 $^{\circ}$ C，1小時，旋轉)後，藉由清除珠粒而實施結合至抗原之抗體的除去。

【0122】其次，實施將抗原F_DS-Cav1進行固相化之ELISA試驗，測定經由抗原吸附操作之抗F抗原抗體的減少率。就抗原結合緩衝液而言，係使用碳酸重碳酸緩衝液(Sigma-Aldrich, C3041-50CAP)，就樣品的稀釋及盤的洗淨而言，係使用PBS(TaKaRa, T9183)。對96半孔盤添加2.0pmol的抗原F_DS-Cav1並直接固相化，以牛血清白蛋白進行阻斷。藉由對小鼠免疫血清或抗原吸附操作後之小鼠免疫血清適當地添加緩衝液而製作5倍稀釋系列，添加至盤中並進行保溫培養(室溫，2小時)。然後，除去稀釋血

清，使過氧化酶結合抗小鼠抗體抗體 (DaKo, P0161) 進行結合，進一步以標準的過氧化酶檢測試劑使其進行顯色後，以經由標準的盤讀取儀之吸光度測定求出顯色的強度。藉由測定點間進行分段線性內插而求出血清的稀釋率與吸光度之關係，將吸光度成為 0.2 之稀釋率之倒數定為所檢測出之抗 F 抗原抗體的抗體力價，將吸附操作前之血清的抗體力價設為 100% 時，將吸附操作後之血清的抗體力價的減少量之相對值定為吸附率 (圖 14)。

【 0123 】 藉由以上操作，顯示出抗原 FH_50、FH_81、FH_82、FH_85 相比於先前文獻之抗原 F_DS-Cav1 而言，post-F 辨識抗體的誘導比例較少。亦即，呈下列結果：暗示在將抗原 FH_50、FH_81、FH_82、FH_85 用作疫苗抗原之情況，誘導出無助於病毒感染防禦之抗體之風險較低。

【 0124 】

[實施例 6] 與先前品之比較 2

實施例 5 中所實施之抗原 FH_50、FH_81、FH_82、FH_85 之 F 蛋白質部分皆包含 L141C 及 L373C 的變異。該變異為在實施例 1 中為了導入雙硫鍵所導入之變異，在先前專利 (國際公開第 2017 / 109629 號) 中，已探討將雙硫鍵導入至比較近的部位 (Mutant ID : pXCS524。L142C、N371C)，並已探討進一步加入變異而得之最適化抗原 (Mutant ID : pXCS881。L142C、N371C、S55C、L188C、T54H、V296I、D486S、E487Q、D489S)。於是，決定將

前述實施例中所發現之有用的抗原與導入 pXCS524 變異或 pXCS881 變異而得之抗原 Pf524 或 Pf881 進行比較。將下述所製作而得之抗原之前驅物蛋白質的變異內容總結於表 6。

【 0125 】

表 6

抗原名稱	變異內容
Pf524	L142C, N371C
FH_08	L141C, L373C
Pf881	L142C, N371C, S55C, L188C, T54H, V296I, D486S, E487Q, D489S
FH_82	L141C, L373C, R135N, R136N, T189V, S190V, K42R, V384T
FH_85	L141C, L373C, R135N, R136N, T189V, S190V, E60M, K42R, V384T

【 0126 】 抗原 FH_08、FH_82 及 FH85 係各自使用實施例 1、實施例 3 及實施例 5 所記載者。Pf524 及 Pf881 係將編碼出此等前驅物蛋白質之多核苷酸藉由標準的基因工程技術插入 pcDNA3.4 載體 (Thermo Fisher Scientific 公司) 中，藉由鹼基序列解析確認目標 DNA 序列插入，構築表現出各抗原之前驅物蛋白質之各哺乳類細胞用表現載體。將用於導入細胞中之載體藉由標準的質體載體純化方法進行純化。

【 0127 】 各抗原的表現及純化係藉由與實施例 2 同樣的操作予以實施。

各抗原的表現量係藉由與實施例 3 同樣的操作予以測定。

【 0128 】

(抗體結合性試驗)

各抗原對各抗體之結合性係藉由與實施例5同樣的操作予以測定，結合訊號之值係定為從供給各抗原溶液180秒時之檢出值減去供給PBS(pH7.4)180秒時之檢出值而得之值(圖15、圖16、圖17)。

【0129】藉由以上操作，獲得下列結果：抗原FH_08相比於導入先前專利的變異而得之抗原Pf524而言，顯示出抗原決定位Φ的保守性及三聚體的形成優異，在另一方面，已知會誘導出病毒感染中和能力明顯較低的抗體之抗原決定位I不怎麼被檢測出。再者，獲得下列結果：經最適化之抗原FH_82、FH_85相比於經相同的最適化之導入先前專利的變異而得之抗原Pf881而言，顯示出抗原決定位Φ的保守性及三聚體的形成優異，在另一方面，已知會誘導出病毒感染中和能力明顯較低的抗體之抗原決定位I不怎麼被檢測出。此暗示上述實施例中所發現之有用的二硫化物的導入變異相比於先前專利中之二硫化物的導入變異(L142C、N371C)而言，為優先地誘導出被認為對病毒中和持有較高的效果之抗體群組之變異。

【0130】

(小鼠免疫所誘導出之抗體的驗證)

藉由上述實驗，暗示抗原FH_82、FH_85有相比於導入先前專利的變異而得之變異體Pf881而言，無助於病毒中和之免疫的誘導較低之效果。為了進一步詳細地探討該效果，係實施以抗原FH_82、FH_85或Pf881對小鼠進行免

疫所誘導出之抗體的分析。

【0131】誘導抗體的分析係藉由與實施例5同樣的操作予以實施，測定經由利用 Δ FP furin_{wt} F_{ecto}之吸附操作所得之抗體力價的吸附率(圖18)。

【0132】藉由以上操作，顯示出抗原FH_82、FH_85相比於導入先前專利的變異而得之抗原Pf881而言，post-F辨識抗體的誘導比例較少。亦即，呈下列結果：暗示在將抗原FH_82、FH_85用作疫苗抗原之情況，與Pf881相比較而言，亦優先地誘導出被認為對病毒中和持有較高的效果之抗體群組。

【0133】

[實施例7]使用支架粒子之抗原的粒子化

為了使誘導出無助於病毒感染防禦之抗體之風險進一步減少，一般認為藉由立體障礙效果使抗體或各種免疫細胞對受到抗原決定位I辨識抗體等post-F辨識抗體所辨識之抗原部位之可及性降低實屬有效。於是，考慮到藉由以post-F辨識抗體的辨識部位成為內側之方式使抗原固定於適當的支架粒子上，而可獲得該立體障礙效果之可能性。

但是，考慮到若使抗原展示於適當的支架粒子上時，由於抗原之間隔長達某一定以上而密度較疏，或者在支架粒子與抗原之間導入一定以上長度的可撓性連結子，則無法獲得前述立體障礙效果之可能性。於是，決定使用被認為能夠實現比較高密度的抗原展示之HBsAg VLP，對複數種長度的GS連結子進行探討。

【 0134】

(粒子化抗原的調製)

作為支架粒子，係使用能夠結合 Fc 融合蛋白之 Bionanocapsule-ZZ(Beacle 公司，BCL-DC-002)。

作為抗原之前驅物蛋白質，係製作將前述 F_DS-Cav1、FH_82、FH_85 之前驅物蛋白質中之凝血酶辨識序列、His 標籤、包含 Strep 標籤 II 之序列(序列編號 22)取代成 Fc 序列(序列編號 30)而得之抗原 F_DS-Cav1-Fc 之前驅物蛋白質(序列編號 31)、FH_82-Fc 之前驅物蛋白質(序列編號 32)、FH_85-Fc 之前驅物蛋白質(序列編號 33)。再者，針對於針對抗原 F_DS-Cav1-Fc 之前驅物蛋白質、FH_85-Fc 之前驅物蛋白質，在 Fc 序列之正前方插入 GS 連結子(GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(序列編號 75)、GGGGSGGGGS(序列編號 19)或 GGGGS(序列編號 27))而得之物，係以所對應之前驅物蛋白質(序列編號 34~39)為基礎，藉由以下方法予以製作。

【 0135】 將編碼出上述各前驅物蛋白質之多核苷酸藉由標準的基因工程技術插入 pcDNA3.4 載體(Thermo Fisher Scientific 公司)中。藉由鹼基序列解析確認目標 DNA 序列插入，構築表現出各抗原之前驅物蛋白質之各哺乳類細胞用表現載體。將用於導入細胞中之載體藉由標準的質體載體純化方法進行純化。

【 0136】 各抗原之前驅物蛋白質的表現係藉由使用 Expi293 Expression System(Thermo Fisher Scientific 公司)

之哺乳類細胞分泌表現予以實施。使用屬於同套組的基因導入試劑之 Expi Fectamin 293 Reagent 將所純化而得之各載體導入 Expi293 細胞中，藉由培養 4~5 日左右而使所編碼出之各抗原進行分泌表現，使用離心分離及孔徑 0.22 μ m 的過濾器僅取得上清液成分。

各抗原的純化係藉由使用蛋白 A 純化管柱之標準的親和純化法予以實施。純化後係藉由使用超過濾膜而將溶劑置換成 PBS(pH7.4)。

所製作而得之各抗原係以 HBsAg VLP 每 1 粒子平均成為約 135 個分子(形成三聚體則約 45 個分子)之比率與 HBsAg VLP 進行混合，藉由於室溫靜置 1 小時而使其固定化於支架粒子。此時，藉由施行 Blue Native PAGE 來確認未經固定化之抗原幾乎不存在。

【0137】 將本實施例中用於評估之抗原及將該抗原固定化於支架粒子而得之粒子化體(以下，有時稱為「粒子化抗原」)總結於表 7。

【0138】

表 7

抗原名稱	說明
F_DS-Cav1	實施例5中所製作而得者
F_DS-Cav1-Fc	將F_DS-Cav1之凝血酶辨識序列、His標籤、包含Strep標籤II之序列取代成Fc序列而得者
F_DS-Cav1-4GS-Fc	在F_DS-Cav1-Fc之Fc序列之正前方插入GGGSGGGSGGGSGGGGS(序列編號75)而得者
F_DS-Cav1-2GS-Fc	在F_DS-Cav1-Fc之Fc序列之正前方插入GGGSGGGGS(序列編號19)而得者
F_DS-Cav1-1GS-Fc	在F_DS-Cav1-Fc之Fc序列之正前方插入GGGGS(序列編號27)而得者
F_DS-Cav1-VLP	將F_DS-Cav1-Fc固定化HBsAg VLP而得者
F_DS-Cav1-4GS-VLP	將F_DS-Cav1-4GS-Fc固定化HBsAg VLP而得者
F_DS-Cav1-2GS-VLP	將F_DS-Cav1-2GS-Fc固定化HBsAg VLP而得者
F_DS-Cav1-1GS-VLP	將F_DS-Cav1-1GS-Fc固定化HBsAg VLP而得者
FH_82	實施例5中所製作而得者
FH_82-Fc	將FH_82之凝血酶辨識序列、His標籤、包含Strep標籤II之序列取代成Fc序列而得者
FH_82-VLP	將FH_82-Fc固定化HBsAg VLP而得者
FH_85	實施例5中所製作而得者
FH_85-Fc	將FH_85之凝血酶辨識序列、His標籤、包含Strep標籤II之序列取代成Fc序列而得者
FH_85-4GS-Fc	在FH_85-Fc之Fc序列之正前方插入GGGSGGGSGGGSGGGGS(序列編號75)而得者
FH_85-2GS-Fc	在FH_85-Fc之Fc序列之正前方插入GGGSGGGGS(序列編號19)而得者
FH_85-1GS-Fc	在FH_85-Fc之Fc序列之正前方插入GGGGS(序列編號27)而得者
FH_85-VLP	將FH_85-Fc固定化HBsAg VLP而得者
FH_85-4GS-VLP	將FH_85-4GS-Fc固定化HBsAg VLP而得者
FH_85-2GS-VLP	將FH_85-2GS-Fc固定化HBsAg VLP而得者
FH_85-1GS-VLP	將FH_85-1GS-Fc固定化HBsAg VLP而得者

【 0139 】

(抗體結合性試驗)

屬於抗原或粒子化抗原之 F_DS-Cav1、F_DS-Cav1-

VLP、FH_82、FH_82-VLP、FH_85及FH_85-VLP對各抗體之結合性係藉由與實施例6同樣的操作予以測定(圖19、圖20、圖21)。

藉由以上操作，顯示出不拘於F抗原區域之pre安定化方法(用於pre安定化之胺基酸變異的內容)，若將pre-F經由附加至其胺基酸序列的C末端之結構域固定化於支架粒子，則在保持抗體對抗原決定位 Φ 之結合性之情形下，三聚體的形成提升。再者，顯示出已知會誘導出病毒感染中和能力明顯較低的抗體之抗原決定位I的檢出值減弱。以上結果暗示將本粒子化抗原用作疫苗抗原時，會優先地誘導出被認為對病毒中和持有較高的效果之抗體群組。

【0140】

(插入連結子的探討)

屬於抗原或粒子化抗原之F_DS-Cav1、F_DS-Cav1-4GS-VLP、F_DS-Cav1-2GS-VLP、F_DS-Cav1-1GS-VLP、F_DS-Cav1-VLP、FH_85、FH_85-4GS-VLP、FH_85-2GS-VLP、FH_85-1GS-VLP及FH_85-VLP對各抗體之結合性係藉由與實施例6同樣的操作予以測定(圖22、圖23、圖24)。

藉由以上操作，顯示出無論受到所實施之任何GS連結子的插入，皆有在保持抗體對抗原決定位 Φ 之結合性之情形下提升三聚體的形成，減弱抗原決定位I的檢出值之效果。惟，顯示出若在支架粒子與抗原之間插入過長的GS連結子，則抗原決定位I的檢出減弱之效果會降低。具體而言，若是

GGGSGGGGS(序列編號19)左右的長度，並不會見到顯著的影響，但若成為更長的GGGSGGGSGGGSGGGGS(序列編號75)的長度，則可見到使抗原決定位I的檢出減弱之效果降低。

以上結果暗示若在支架粒子與抗原之間插入一定以上長度的可撓性連結子，則藉由立體障礙效果使post-F辨識抗體對辨識部位之可及性降低之效果會減弱。

【0141】

(抗原密度的估算)

藉由使用Zetasizer μ V(Malvern)之動態光散射法估算粒子化抗原FH_85-VLP的理論直徑，結果為89.28nm(圖25)。由於每1粒子平均展示約135個分子(三聚體約45個分子)，故每 1nm^2 理論表面積之平均分子密度可計算為約0.005個分子(就三聚體而言，約0.0018個分子)。另外，在此處，球體的表面積S係設為使用其半徑r，藉由以下式予以求出。

$$S=4\pi r^2$$

【0142】即，暗示只要是藉由動態光散射法所估算出之每 1nm^2 理論表面積最低存在約0.005個分子以上的抗原分子之程度的密度，即可實現目標的立體障礙效果。

在DS-Cav1-VLP及FH_82-VLP中，亦為同樣的結果(圖25)。

【0143】

(小鼠免疫所誘導出之抗體的驗證)

藉由上述實驗，暗示結合至支架粒子HBsAg VLP之pre-F抗原有抑制無助於病毒中和之免疫的誘導之效果。為了進一步詳細地探討該效果，係實施以F_DS-Cav1、F_DS-Cav1-VLP、FH_82、FH_82-VLP、FH_85或FH_85-VLP對小鼠進行免疫所誘導出之抗體的分析。

小鼠免疫血清係藉由以各粒子化抗原對BALB/c(雌，5~8週齡)進行免疫而取得。作為各粒子化抗原的溶劑組成，係使用PBS或將PBS與氫氧化鋁(InvivoGen，vacalu-250)各等量充分進行混合而得之液。抗原係以約3週間隔對小鼠的後肢大腿部進行肌肉內投予2次，從第2次投予起再約3週後，取得血液。所取得之血液係於室溫進行保溫培養後，進行離心分離並回收血清。

為了確認會在血清中何種程度地誘導出結合至pre-F或post-F之抗體，係實施將各構形的抗原進行固相化之ELISA試驗。

此外，為了算出post-F辨識抗體的誘導比例，係實施抗原吸附操作及經由抗原吸附操作之抗原辨識抗體的減少率的測定。方法係按照實施例5中所示之方法。

就結論而言，藉由本粒子化，可確認到優先地誘導出被認為對病毒中和持有較高的效果之抗體群組之效果。

【0144】

[實施例8]使用疏水性胜肽鏈之抗原的粒子化

考慮到實施例7中所示之藉由立體障礙效果使抗體或各種免疫細胞對受到post-F辨識抗體所辨識之抗原部位之

可及性降低之效果亦可藉由不使用支架粒子之方法予以實現之可能性。於是，在本實施例中，決定對經由使用疏水性胜肽鏈(包含疏水性胺基酸之多肽鏈)之疏水集合之粒子化進行探討。

【0145】

(疏水性胜肽鏈的探討)

所使用之疏水性胜肽鏈必須具有在疫苗製劑或於生體內之條件下會進行疏水集合之性質，就明顯降低經由細胞之抗原的分泌表現效率之序列而言係難以實用。一般而言，已知在將包含大量疏水性胺基酸之多肽鏈融合至蛋白之情況，該蛋白在細胞中之生產效率會降低，因而決定進行適切的疏水性多肽鏈的探討。

以將前述抗原F_DS-Cav1之前驅物蛋白質中之凝血酶辨識序列、His標籤、包含Strep標籤II之序列(序列編號22)取代成由各種疏水性胜肽鏈(序列編號40~43)及屬於純化用標籤之FLAG標籤所構成之序列而得之前驅物蛋白質(序列編號44~47)為基礎，製作抗原。將所探討之疏水性胜肽序列總結於表8-1。

【0146】將編碼出上述各前驅物蛋白質之多核苷酸藉由標準的基因工程技術插入pcDNA3.4載體(Thermo Fisher Scientific公司)中。藉由鹼基序列解析確認目標DNA序列插入，構築表現出各前驅物蛋白質之各哺乳類細胞用表現載體。將用於導入細胞中之載體藉由標準的質體載體純化方法進行純化。

【0147】各抗原的表現係藉由與實施例7同樣的操作予以實施。

各抗原的純化係藉由使用 ANTI-FLAG M2 Affinity Gel (Sigma, A2220)之親和純化予以實施。就親和純化的溶出而言，係使用 FLAG 胜肽，藉由使用超過濾膜來施行各抗原樣品中之 FLAG 胜肽的除去。就溶劑而言，係使用 PBS(pH7.4)。

抗原分泌表現的可否可藉由在純化後施行一般的 SDS-PAGE，確認是否可高純度地分離純化出目標蛋白而予以施行。此外，粒子化的可否可藉由在純化後施行一般的 Blue Native PAGE而予以確認。

【0148】

表 8-1

所使用之疏水性胜肽鏈的胺基酸序列

CC02	I	A	L	A	L	E	K	I	A	L	A	L	E	K	I	A	L	A	L	E	K
CC03	I	K	L	E	L	E	K	I	K	L	E	L	E	K	I	K	L	E	L	E	K
CC07	L	H	L	H	I	E	K	L	H	L	H	I	E	K	L	H	L	H	I	E	K
CC08	L	K	L	E	I	H	H	L	K	L	E	I	H	H	L	K	L	E	I	H	H

註) **I**、**L** 為疏水性較強的胺基酸。

K、E 為親水性胺基酸。

【0149】對 F_DS-Cav1-CC02 及 F_DS-Cav1-CC03 分泌表現的可否及粒子化的可否進行探討，結果瞭解到儘管 F_DS-Cav1-CC03 會進行分泌表現，但不會發生粒子化，在另一方面，F_DS-Cav1-CC02 無法順利進行分泌表現(圖 26)。於是，可認為所使用之疏水性胜肽鏈的最適合的疏水度係在兩者的疏水度之間。

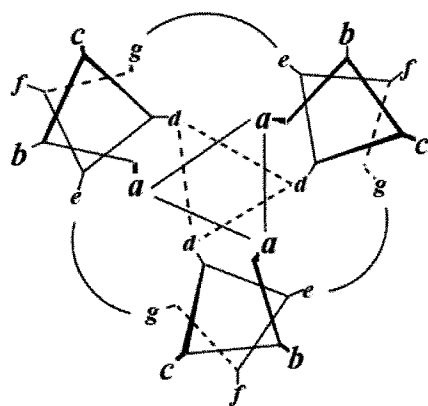
F_DS-Cav1-CC02 與 F_DS-Cav1-CC03 之疏水性胜肽鏈

之差異為下列方面：屬於非親水性的胺基酸之丙胺酸取代之屬於親水性胺基酸之離胺酸或麩胺酸。於是，首先，考慮到將F_DS-Cav1-CC02之丙胺酸變更成持有中程度的親水性，pK為pH6左右之組胺酸。已知製劑時之溶劑的pH為中性附近，相對於此，細胞的分泌路徑中之pH為更低的pH，因而期待包含組胺酸之胜肽鏈在分泌表現時呈比較親水的性質，在製劑時呈比較疏水的性質。

此外，若假定所設計出之疏水性胜肽鏈形成捲曲螺旋(coiled coil)結構，則可預想到接續於foldon結構域之正下方之疏水性胜肽鏈之21個胺基酸的位相依序成為defgabcdefgabcdefgabc。在將白胺酸及異白胺酸配置於三聚體中進行疏水相互作用之a、d位之情況，依據對天然蛋白的胺基酸序列進行探討之先前研究(Joel P Schneider et al. 1998. *Folding & Design*. 3:R29)，將異白胺酸作為a位，將白胺酸作為d位者係頻率更高，因而考慮到將F_DS-Cav1-CC02之a位及d位的白胺酸、異白胺酸進行調換。

由以上，新設計出F_DS-Cav1-CC07，對分泌表現的可否及粒子化的可否進行探討，結果分泌表現及粒子化兩者皆可達成(圖27)。就將組胺酸、離胺酸、麩胺酸的位置進行變更而得之F_DS-Cav1-CC08而言，則變得難以分泌表現，故亦暗示不僅只是胺基酸的組成之問題，立體結構上之配置亦屬重要。

【化1】



Parallel

Folding & Design

(引用自Folding & Design 1998, 3:R29)

【0150】

(粒子化抗原的調製)

以將前述抗原FH_82及FH_85之前驅物蛋白質中之凝血酶辨識序列、His標籤、包含Strep標籤II之序列(序列編號22)取代成由最適合的疏水性胜肽鏈(序列編號42)及屬於純化用標籤之FLAG標籤所構成之序列而得之前驅物蛋白質(序列編號48、49)為基礎，製作抗原。

【0151】將編碼出上述前驅物蛋白質之多核苷酸藉由標準的基因工程技術插入pcDNA3.4載體(Thermo Fisher Scientific公司)中。藉由鹼基序列解析確認目標DNA序列插入，構築表現出各前驅物蛋白質之各哺乳類細胞用表現載體。將用於導入細胞中之載體藉由標準的質體載體純化方法進行純化。

【0152】各抗原的表現係藉由與疏水性胜肽鏈的探討同樣的操作予以實施。

各抗原的純化係藉由與疏水性胜肽鏈的探討同樣的操

作予以實施。

【0153】將本實施例中以下使用於評估之抗原(有時稱為「粒子化抗原」)總結於表8-2。

【0154】

表8-2

抗原名稱	說明
F_DS-Cav1	實施例5中所製作而得者
F_DS-Cav1-CC07	將F_DS-Cav1之凝血酶辨識序列、His標籤、包含Strep標籤II之序列取代成由疏水性胜肽鏈「LHLHIEKLHLHIEKLHLHIEK」(序列編號42)及FLAG標籤所構成之序列而得者
FH_82	實施例5中所製作而得者
FH_82-CC07	將FH_82之凝血酶辨識序列、His標籤、包含Strep標籤II之序列取代成由疏水性胜肽鏈「LHLHIEKLHLHIEKLHLHIEK」(序列編號42)及FLAG標籤所構成之序列而得者
FH_85	實施例5中所製作而得者
FH_85-CC07	將FH_85之凝血酶辨識序列、His標籤、包含Strep標籤II之序列取代成由疏水性胜肽鏈「LHLHIEKLHLHIEKLHLHIEK」(序列編號42)及FLAG標籤所構成之序列而得者

【0155】

(抗體結合性試驗)

所製作而得之各粒子化抗原對各抗體之結合性係藉由與實施例6同樣的操作予以測定(圖28、圖29、圖30)。

藉由以上操作，獲得下列結果：不拘於F抗原區域之pre安定化方法(用於pre安定化之胺基酸變異的內容)，使pre-F藉由附加至其胺基酸序列的C末端之疏水性胜肽鏈進行集合而得之粒子化抗原顯示出在保持抗體對抗原決定位 Φ 之結合性之情形下，三聚體的形成提升。再者，獲得下列結果：已知會誘導出病毒感染中和能力明顯較低的抗體

之抗原決定位I的檢出顯示出減弱。以上結果暗示將本抗原用作疫苗抗原時，藉由本粒子化，優先地誘導出被認為對病毒中和持有較高的效果之抗體群組之效果提升。

【0156】

(抗原密度的估算)

藉由使用DynaPro Plate Reader III(Wyatt)之動態光散射法估算抗原FH_85及粒子化抗原FH_85-CC07的理論直徑，結果為13.8nm及60.0nm(圖31)。2個粒子的分子量之比在一般的蛋白質中係與其理論直徑之比的2~3次方成正比，因而FH_85-CC07的分子量係估算為呈FH_85的分子量的20~80倍左右。亦即，可認為FH85-CC07係每1粒子展示60~240個分子左右(就三聚體而言，20~80個分子左右)，每 1nm^2 理論表面積之平均分子密度可計算為0.005~0.022個分子左右(就三聚體而言，0.0017~0.0073個分子左右)。

在FH_82-CC07中，亦為同樣的結果(圖31)。

從而，使用疏水性胜肽鏈之粒子化抗原相比於實施例6中所示之使用支架粒子之粒子化抗原而言，可估算到同等程度或其以上的抗原密度。

【0157】

(小鼠免疫所誘導出之抗體的驗證)

藉由先前的操作，暗示結合有疏水性胜肽鏈之抗原的粒子化有抑制無助於病毒中和之免疫的誘導之效果。為了進一步詳細地探討該效果，係實施以前述抗原或粒子化抗

原 F_DS-Cav1F_DS-Cav1-CC07、FH_82-CC07 或 FH_85-CC07對小鼠進行免疫所誘導出之抗體的分析。

【0158】小鼠免疫血清係藉由以各抗原及粒子化抗原對 BALB/cAnNCr1Crlj(日本 Charles River)(雌，6週齡)進行免疫而取得。將溶解於 PBS(pH7.4)中之抗原或粒子化抗原 F_DS-Cav1、F_DS-Cav1-CC07、FH_82-CC07 或 FH_85-CC07(抗原濃度：0.40mg/mL)在飼育第0日及飼育第21日對小鼠的後肢大腿部進行 50 μ L 肌肉內投予(每1組設為5隻)。在飼育第42日從後大靜脈取得血液，將所取得之血液進行保溫培養(室溫，約2小時，靜置)後，進行離心分離並回收血清，進行去活化(55 $^{\circ}$ C，30分鐘)，而製成小鼠免疫血清。

【0159】為了確認會誘導出何種程度比例的結合至融合後構形之抗體，係藉由與實施例6同樣的方法對各小鼠免疫血清施行使用已結合 Δ FP furin_{wt} F_{ecto}之磁珠或不結合任何抗原而僅實施阻斷操作而得之磁珠之抗原吸附操作。再者，針對吸附操作後之各血清，係藉由與實施例6同樣的方法實施將 F_DS-Cav1 進行固相化之 ELISA 試驗並算出吸附率。惟，吸附率係定為將無抗原之吸附操作後之血清的抗體力價設為 100%時，從無抗原之吸附操作後之血清的抗體力價減去經由 Δ FP furin_{wt} F_{ecto}之吸附操作後之血清的抗體力價而得之值之相對值(圖32)。

【0160】藉由以上操作，顯示出會被粒子化前之抗原 F_DS-Cav1 一半程度地誘導出之 post-F 辨識抗體幾乎不會

被藉由疏水性胜肽鏈進行粒子化而得之抗原 F_DS-Cav1-CC07所誘導出。此外，FH_82-CC07、FH_85-CC07亦同樣地幾乎不會誘導出 post-F 辨識抗體。由以上，暗示藉由本粒子化，優先地誘導出被認為對病毒中和持有較高的效果之抗體群組之效果提升。

【0161】

[實施例9]使用自締合性蛋白結構域之抗原的粒子化

考慮到實施例7、8中所示之藉由立體障礙效果使抗體或各種免疫細胞對受到 post-F 辨識抗體所辨識之抗原部位之可及性降低之效果亦可藉由將自締合性蛋白結構域融合至抗原的 C 末端側而予以實現之可能性。特定而言，考慮到藉由使用自締合性蛋白結構域使抗原按規則排列，而獲得相較於實施例8中所示之經由疏水集合之粒子化而言更高的立體障礙效果之可能性。

於是，在本實施例中，決定對利用 B 型肝炎病毒之核心抗原 (HBcAg) 的自締合性之粒子化進行探討。

惟，就將前述抗原 F_DS-Cav1 中之凝血酶辨識序列、His 標籤、包含 Strep 標籤 II 之序列 (序列編號 22) 取代成由 GS 連結子 (GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS) (序列編號 75)、HBcAg 的自締合結構域 (序列編號 50) 及 His 標籤所構成之胜肽序列 (序列編號 51) 而得者而言，儘管會進行表現，但並未見到自締合 (經由 Blue Native PAGE 之驗證結果)。HBcAg 之自締合結構域的 N 末端係存在於接近 HBcAg 彼此進行自締合時之結合面之位置，便考慮到藉由將較大的蛋

白質融合至N末端而妨礙自締合之可能性。

於是，為了將RSV F抗原部分配置於遠離進行自締合時之結合面之位置，便決定從HBcAg進行自締合時粒子向外突出之部位(存在於 $\alpha 3$ 結構域及 $\alpha 4$ 結構域之螺旋之間之部分)起分割成C末側及N末側。此外，為了減少未設想到之雙硫鍵的生成風險，便決定導入被認為對自締合沒有影響之2個點變異(C48S及C107A)。具體而言，以將前述抗原F_DS-Cav1及FH_85之前驅物蛋白質中之凝血酶辨識序列、His標籤、包含Strep標籤II之序列(序列編號22)取代成GS連結子(GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS)(序列編號75)、HBcAg之自締合結構域的C末側(序列編號52)及GS連結子(GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS)(序列編號75)、HBcAg之自締合結構域的N末側(序列編號53)以及FLAG標籤依序結合而得之序列(序列編號54)而得之F_DS-Cav1-HBcCN之前驅物蛋白質(序列編號55)及FH_85-HBcCN之前驅物蛋白質(序列編號56)為基礎，製作抗原(有時稱為「粒子化抗原」)。

針對F_DS-Cav1-HBcCN，藉由與實施例8同樣的操作進行表現、純化並對分泌表現的可否及粒子化的可否進行探討，結果分泌表現及粒子化兩者皆可達成(圖33)。惟，表現量比較低，因而期望改良表現方法。於是，針對編碼出DS-Cav1-HBcCN或FH_85-HBcCN之前驅物之多核苷酸，係使用GS Xceed Gene Expression System(Lonza公司)建立安定表現之CHO株。將所建立之細胞株進行培養，使

各抗原進行分泌表現後，取得培養上清液成分。

各粒子化抗原的純化係藉由與實施例8同樣的操作予以實施。

為了確認各粒子化抗原對各抗體之結合性，係實施各自將Palivizumab(Synagis肌肉注射液，AbbVie)、131-2A抗體、D25抗體進行固相化之ELISA試驗。就抗體結合緩衝液而言，係使用碳酸重碳酸緩衝液(Sigma-Aldrich，C3041-50CAP)，就樣品的稀釋及盤的洗淨而言，係使用TBS(TaKaRa，T9142)。對96半孔盤添加 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 的Palivizumab或131-2A抗體或D25抗體並直接固相化，以牛血清白蛋白進行阻斷。藉由對各抗原適當地添加緩衝液而製作10倍稀釋系列，添加至盤中並進行保溫培養(室溫，2小時，靜置)。然後，除去所添加之抗原溶液，使過氧化酶結合抗FLAG M2抗體(Sigma-Aldrich，A8592)進行結合，進一步以標準的過氧化酶檢測試劑使其進行顯色後，以經由標準的盤讀取儀之吸光度測定求出顯色的強度。藉由測定點間進行分段線性內插而求出抗原的稀釋率與吸光度之關係，將吸光度成為0.2之稀釋率之倒數定為所添加之抗原對經固相化之抗體之結合力。將對D25抗體之結合力除以對Palivizumab之結合力而得之值定為抗原決定位 Φ 檢出訊號，將對131-2A抗體之結合力除以對Palivizumab之結合力而得之值定為抗原決定位I檢出訊號(圖34、圖35)。

藉由以上操作，獲得下列結果：使pre-F藉由附加至其胺基酸序列的C末端之自締合性蛋白結構域進行集合而

得之粒子化抗原相較於經由疏水性胜肽鏈之粒子化而言，顯示出使抗體對抗原決定位 Φ 之結合性進一步提升，並減弱已知會誘導出病毒感染中和能力明顯較低的抗體之抗原決定位 I 的檢出。以上結果暗示藉由本粒子化，優先地誘導出被認為對病毒中和持有較高的效果之抗體群組之效果提升。

【序列表】

<110> 日商田邊三菱製藥股份有限公司(Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)

<120> 變異型 RSV F 蛋白質及其利用

<130> P201016TW

<140> TW 109145700

<141> 2020-12-23

<150> US62/952673

<151> 2019-12-23

<160> 75

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 574

<212> PRT

<213> 呼吸道融合細胞病毒

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (25)

<223> 訊息胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (26).. (109)

<223> F2

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (110).. (136)

<223> pep27

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (137).. (513)

<223> F1 細胞外區域

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (514).. (574)

<223> F1 跨膜區域及細胞內區域

<400> 1

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30
 Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Pro Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110
 Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125
 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255
 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300
 Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335
 Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe

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

<210> 2
 <211> 461
 <212> PRT
 <213> 呼吸道融合細胞病毒

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (84)
 <223> F2

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (85).. (461)

<223> F1 細胞外區域

<400> 2

Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser
 1 5 10 15
 Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile
 20 25 30
 Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp
 35 40 45
 Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala
 50 55 60
 Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met Gln Ser Thr Pro Pro Thr Asn Asn
 65 70 75 80
 Arg Ala Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile
 85 90 95
 Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val
 100 105 110
 Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser
 115 120 125
 Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys
 130 135 140
 Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys
 145 150 155 160
 Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn
 165 170 175
 Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr
 180 185 190
 Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu
 195 200 205
 Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn
 210 215 220
 Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile
 225 230 235 240
 Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val
 245 250 255
 Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr
 260 265 270
 Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly
 275 280 285
 Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu
 290 295 300
 Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser
 305 310 315 320
 Leu Thr Leu Pro Ser Glu Ile Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn
 325 330 335

Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser
 340 345 350
 Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr
 355 360 365
 Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser
 370 375 380
 Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Met Asp Thr Val Ser Val
 385 390 395 400
 Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr
 405 410 415
 Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro
 420 425 430
 Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn
 435 440 445
 Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu
 450 455 460

<210> 3
 <211> 488
 <212> PRT
 <213> 呼吸道融合細胞病毒

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (84)
 <223> F2

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (85).. (111)
 <223> pep27

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (112).. (488)
 <223> F1 細胞外區域

<400> 3
 Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser
 1 5 10 15
 Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile
 20 25 30
 Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp

35	40	45
Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala		
50	55	60
Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met Gln Ser Thr Pro Pro Thr Asn Asn		
65	70	75
Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn		
	85	90
Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe		
	100	105
Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala		
	115	120
Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser		
	130	135
Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val		
	145	150
Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys		
	165	170
Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile		
	180	185
Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile		
	195	200
Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr		
	210	215
Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro		
	225	230
Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val		
	245	250
Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu		
	260	265
Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys		
	275	280
Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly		
	290	295
Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn		
	305	310
Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln		
	325	330
Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser		
	340	345
Glu Ile Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys		
	355	360
Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser		
	370	375
Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser		
	385	390
		395
		400

<222> (514).. (542)

<223> foldon

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (543).. (562)

<223> 標籤

<400> 4

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

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

<210> 5
 <211> 1686
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> F_native

<400> 5

```

atggaactcc tcattcttaa ggctaacgcc ataaccacga ttctgactgc tgtgaccttc      60
tgctttgcta gegggcaaaa cattaccgaa gagttctatc aatccacttg tagcgcggtt      120
agtaaggget atctatccgc cttaaggact ggctggtaca cttecgteat tacgattgag      180
ctgagtaata tcaaggagaa caaatgtaac ggcacagatg ccaaggtgaa actgattaag      240
caggagcttg acaagtacaa gaatgccgtt accgagctgc agttgctgat gcagagcaca      300
ccagcgacca ataatcgggc aagacgcgaa ctctctcggt ttatgaaacta taccttgaat      360
aatgctaaga agacaaacgt cacactgtca aagaaacgaa aacgtaggtt cctcggcttc      420
cttctcggag taggcagtgc catcgcaagt ggagtagcag tctccaaagt gttgcaccta      480
gagggagaag tgaacaagat caaatctgca ctctgagca ccaacaagc tgtcgtctct      540
ttatccaatg gcgtttcagt gctcactctt aaggttctcg acctgaaaaa ctacatcgac      600
aacagctcc tteccatcgt caacaaacag agttgctcga tttctaact cgagacagtt      660
atcgattcc aacagaagaa caatagactt ctggagatca ctcgggagtt ttcgtaaat      720
gcaggtgtga ctactccggt ctcaacctac atgctgacta attccgagtt attgtcgcta      780
atcaacgata tgectataac gaatgaccag aagaaactca tgagcaacaa cgtgcagatc      840
gtaaggcagc aatcctactc catcatgtcc ataatcaagg aagaggtgct ggcgtatgta      900
gtccagttgc cactgtatgg agtgatagac accccatggt ggaagctcca tacgagcccc      960
ctgtgtacca ctaatacaaa ggaggggtct aacatatgcc ttaccggac tgatcgtggg      1020
tggtattgcg acaatgccgg ttcagtgtcg ttctttccac aagccgaaac atgtaagggtg      1080
cagtcaaacc gagtgttctg tgacacaatg aatagcttga cattgccctc tgaggtgaac      1140
ctgtgcaatg tggacatttt caaccceaaag tacgactgca aatcatgac aagcaaaact      1200
gacgtgtcta gctctgtcat tacctctcta ggagccattg tgagetgcta cggtaaagaca      1260
aatgcacag ctccaacaaa gaatagaggc atcatcaaga cttctccaa tgggtgtgat      1320
tacgtgagca ataaagggtg ggacaccggt agcgtagcca ataccctgta ttacgttaat      1380
aagcaggaag gcaaaagtct gtacgtcaaa ggggagccca tcataaaactt ctacgatcct      1440
ctcgtgttcc caagcgatga gtttgatgcc tccatttcac aggtgaacga aaagatcaac      1500
cagtctctgg cctttattcg caaaagtgat gaactgctgg gaagcgggta tatteccgaa      1560
gctctaggg atggacaagc atatgtgcgc aaggatggtg aatgggtcct gctgtctacc      1620
ttctgttag ttcgagagg gagtcatcat caccaccatc actggtcaca cctcagttt      1680
gagaaa

```

<210> 6

<211> 488

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> FH_50

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(84)

<223> F2

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (85).. (111)

<223> pep27

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (112).. (488)

<223> F1 細胞外區域

<400> 6

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

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

<210> 7
 <211> 488
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> FH_81

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(84)
 <223> F2

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (85).. (111)
 <223> pep27

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (112).. (488)
 <223> F1 細胞外區域

<400> 7

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (85).. (111)

<223> pep27

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (112).. (488)

<223> F1 細胞外區域

<400> 8

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

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

<210> 9
 <211> 488
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> FH_85

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (84)
 <223> F2

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (85).. (111)
 <223> pep27

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (112).. (488)
 <223> F1 細胞外區域

<400> 9
 Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser
 1 5 10 15
 Arg Gly Tyr Leu Ser Ala Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile
 20 25 30
 Thr Ile Met Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp
 35 40 45
 Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala
 50 55 60
 Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn
 65 70 75 80
 Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn
 85 90 95
 Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr Leu Ser Lys Lys Arg Lys Asn Asn Phe
 100 105 110
 Leu Gly Phe Cys Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala
 115 120 125
 Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser
 130 135 140
 Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val
 145 150 155 160
 Ser Val Leu Val Val Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys
 165 170 175
 Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile
 180 185 190
 Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile
 195 200 205
 Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr
 210 215 220
 Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro
 225 230 235 240
 Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val
 245 250 255
 Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu
 260 265 270
 Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys

<222> (85).. (111)

<223> pep27

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (112).. (488)

<223> F1 細胞外區域

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (489).. (517)

<223> foldon

<400> 10

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (84)
 <223> F2

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (85).. (111)
 <223> pep27

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (112).. (488)
 <223> F1 細胞外區域

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (489).. (517)
 <223> foldon

<400> 11
 Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser
 1 5 10 15
 Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile
 20 25 30
 Thr Ile Met Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp
 35 40 45
 Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala
 50 55 60
 Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn
 65 70 75 80
 Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn
 85 90 95
 Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr Leu Ser Lys Lys Arg Lys Asn Asn Phe
 100 105 110
 Leu Gly Phe Cys Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala
 115 120 125
 Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser
 130 135 140
 Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val
 145 150 155 160
 Ser Val Leu Val Val Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys
 165 170 175
 Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile

		180						185						190			
Glu	Thr	Val	Ile	Glu	Phe	Gln	Gln	Lys	Asn	Asn	Arg	Leu	Leu	Glu	Ile		
		195						200						205			
Thr	Arg	Glu	Phe	Ser	Val	Asn	Ala	Gly	Val	Thr	Thr	Pro	Val	Ser	Thr		
		210						215						220			
Tyr	Met	Leu	Thr	Asn	Ser	Glu	Leu	Leu	Ser	Leu	Ile	Asn	Asp	Met	Pro		
225						230						235			240		
Ile	Thr	Asn	Asp	Gln	Lys	Lys	Leu	Met	Ser	Asn	Asn	Val	Gln	Ile	Val		
				245						250					255		
Arg	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ile	Met	Ser	Ile	Ile	Lys	Glu	Glu	Val	Leu		
			260					265						270			
Ala	Tyr	Val	Val	Gln	Leu	Pro	Leu	Tyr	Gly	Val	Ile	Asp	Thr	Pro	Cys		
		275						280						285			
Trp	Lys	Leu	His	Thr	Ser	Pro	Leu	Cys	Thr	Thr	Asn	Thr	Lys	Glu	Gly		
		290				295						300					
Ser	Asn	Ile	Cys	Leu	Thr	Arg	Thr	Asp	Arg	Gly	Trp	Tyr	Cys	Asp	Asn		
305						310					315				320		
Ala	Gly	Ser	Val	Ser	Phe	Phe	Pro	Gln	Ala	Glu	Thr	Cys	Lys	Val	Gln		
				325						330					335		
Ser	Asn	Arg	Val	Phe	Cys	Asp	Thr	Met	Asn	Ser	Cys	Thr	Leu	Pro	Ser		
			340					345						350			
Glu	Val	Asn	Leu	Cys	Asn	Val	Asp	Ile	Phe	Asn	Pro	Lys	Tyr	Asp	Cys		
		355					360							365			
Lys	Ile	Met	Thr	Ser	Lys	Thr	Asp	Val	Ser	Ser	Ser	Val	Ile	Thr	Ser		
		370				375								380			
Leu	Gly	Ala	Ile	Val	Ser	Cys	Tyr	Gly	Lys	Thr	Lys	Cys	Thr	Ala	Ser		
385						390					395				400		
Asn	Lys	Asn	Arg	Gly	Ile	Ile	Lys	Thr	Phe	Ser	Asn	Gly	Cys	Asp	Tyr		
				405						410					415		
Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Val	Asp	Thr	Val	Ser	Val	Gly	Asn	Thr	Leu	Tyr		
			420					425						430			
Tyr	Val	Asn	Lys	Gln	Glu	Gly	Lys	Ser	Leu	Tyr	Val	Lys	Gly	Glu	Pro		
		435					440							445			
Ile	Ile	Asn	Phe	Tyr	Asp	Pro	Leu	Val	Phe	Pro	Ser	Asp	Glu	Phe	Asp		
		450					455					460					
Ala	Ser	Ile	Ser	Gln	Val	Asn	Glu	Lys	Ile	Asn	Gln	Ser	Leu	Ala	Phe		
465						470					475				480		
Ile	Arg	Lys	Ser	Asp	Glu	Leu	Leu	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ile	Pro	Glu	Ala		
				485						490					495		
Pro	Arg	Asp	Gly	Gln	Ala	Tyr	Val	Arg	Lys	Asp	Gly	Glu	Trp	Val	Leu		
			500					505						510			
Leu	Ser	Thr	Phe	Leu													
			515														

<210> 12
 <211> 517
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> FH82-foldon-標籤

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (84)
 <223> F2

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (85).. (111)
 <223> pep27

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (112).. (488)
 <223> F1 細胞外區域

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (489).. (517)
 <223> foldon

<400> 12
 Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser
 1 5 10 15
 Arg Gly Tyr Leu Ser Ala Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile
 20 25 30
 Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp
 35 40 45
 Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala
 50 55 60
 Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn
 65 70 75 80
 Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn
 85 90 95
 Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr Leu Ser Lys Lys Arg Lys Asn Asn Phe
 100 105 110
 Leu Gly Phe Cys Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala

50	55	60
Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn		
65	70	75
Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn		
	85	90
Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr Leu Ser Lys Lys Arg Lys Asn Asn Phe		
	100	105
Leu Gly Phe Cys Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala		
	115	120
Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser		
	130	135
Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val		
	145	150
Ser Val Leu Val Val Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys		
	165	170
Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile		
	180	185
Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile		
	195	200
Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr		
	210	215
Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro		
	225	230
Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val		
	245	250
Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu		
	260	265
Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys		
	275	280
Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly		
	290	295
Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn		
	305	310
Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln		
	325	330
Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Cys Thr Leu Pro Ser		
	340	345
Glu Val Asn Leu Cys Asn Thr Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys		
	355	360
Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser		
	370	375
Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser		
	385	390
Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr		
	405	410
		415

Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr
 420 425 430
 Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro
 435 440 445
 Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp
 450 455 460
 Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe
 465 470 475 480
 Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala
 485 490 495
 Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu
 500 505 510
 Leu Ser Thr Phe Leu
 515

<210> 14
 <211> 1626
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 編碼出 FH50-foldon-標籤之序列

<400> 14
 atggaactgc tgataactaa ggetaacgcg ataactacga tectcaccgc cgtgaccttt 60
 tgctttgcct ctggccaaaa cattactgag gaattctacc agtcaactg cagtgcagtg 120
 agcaaagggt atctgtccgc cctgagaacc gggtggtata ctccgctcat taccatcgag 180
 ctgtccaaca taaaagagaa taagtgaac ggcaccgatg ctaaagtga actgatcaaa 240
 caggaactcg ataaatacaa gaatgcagtt acagagcttc agctcctgat gcagagcact 300
 ccggccacca ataatagggc aaggagagaa ttgccacgat ttatgaatta cactcaac 360
 aacgcgaaga aaactaacgt gactctgtcc aagaaacgta agaataactt cttggggttc 420
 tgtctgggtg taggtagegc cattgcttct ggggtggcgc tcagcaaagt gttcacctg 480
 gaaggagagg tgaacaagat caagtctgca ctgctgtcta caaacaagc agtggtgagc 540
 ctgtccaacg gagtatecgt tctggtggtc aaagtctgg atctgaagaa ttatatcgac 600
 aaacaactgc tccccattgt gaacaagcag agttgttcaa tcagcaacat agaaactgtg 660
 attgagtcc aacagaagaa caataggctg ctcgaaatta ccagagagtt tagcgtcaat 720
 gctggtgtca caacccagc cagcacttac atgctgacta attccagatt gettagcctt 780
 attaacgaca tgctatcac caatgaccag aagaagctga tgagtaataa tgtgcagatt 840
 gtgcgccagc agagttacag cattatgagt attatcaag aggaggtatt ggcttatgtg 900
 gttcagcttc cgtgtatgg ggtcactgac acacctgtt ggaagttgca taccagtecc 960
 ctgtgtacga caaacaccaa ggaaggtagt aacatctgct tgacacgtac cgtcgggggt 1020
 tggatttgcg ataacgccgg gctctgttagt ttctttctc aagccgagac atgcaaagtc 1080
 cagagcaate gctgttctg tgacacgatg aacagctgta ctttgccatc agaggttaat 1140
 ctgtgcaatg tagacatctt caaccccaaa tacgactgta agatcatgac cagcaagact 1200

gatgtcagct cctccgttat aacatcacte ggcgctatcg tgtcttgcta tggcaagacc	1260
aagtgtacag cgtccaataa gaatcggggc attatcaaga cattetccaa eggatgtgac	1320
tacgtgagca acaaaggagt ggacaccgtg tcagtcggaa atacactgta ttacgtgaat	1380
aagcaggagg gcaaactctt ttacgtgaag ggcgaaccaa tcatcaactt ctatgatecc	1440
ctcgtcttct cttctgatga gtttgacgcc tctatttctc aggttaacga gaagatcaat	1500
cagtctctgg cctttatacg caaaagcgat gaactcctgg gatcaggcta cattcccga	1560
gctccaaggg acggacaagc atacgtacga aaagatggcg aatgggtact cctctcaacg	1620
ttctctg	1626

<210> 15

<211> 1626

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼出 FH81-foldon-標籤之序列

<400> 15

atggaactgc tgatacttaa ggetaacgcg ataactacga tctcaccgc cgtgaccttt	60
tgctttgect ctggccaaaa cattactgag gaattctacc agtcaacgtg cagtgcagtg	120
agcaaagggt atctgtccgc cctgagaacc ggggtgtata ctccgctcat taccatcatg	180
ctgtccaaca taaaagagaa taagtcaac ggcaccgatg ctaaagtga actgatcaaa	240
caggaactcg ataaatacaa gaatgcagtt acagagcttc agctcctgat gcagagcact	300
ccggccacca ataatagggc aaggagagaa ttgccacgat ttatgaatta cacactcaac	360
aacgcgaaga aaactaacgt gactctgtcc aagaaacgta agaataactt cttggggttc	420
tgtctgggtg taggtagcgc cattgcttct ggggtggcgc tcagcaaagt gttcacctg	480
gaaggagagg tgaacaagat caagtctgca ctgctgtcta caaacaagc agtgggtgagc	540
ctgtccaacg gagtaccgt tctggtggte aaagtcctgg atctgaagaa ttatatcgac	600
aaacaactgc tccccattgt gaacaagcag agttgttcaa tcagcaacat agaaactgtg	660
attgagttcc aacagaagaa caataggctg ctcgaaatta ccagagagtt tagcgtcaat	720
gctggtgtca caacccagc cagcacttac atgctgacta attccagatt gcttagcctt	780
attaacgaca tgctatac caatgaccag aagaagctga tgagtaataa tgtgcagatt	840
gtgcgccagc agagttacag cattatgagt attatcaag aggaggtatt ggcttatgtg	900
gttcagcttc cgtgtatgg ggtcatcgac acacctgtt ggaagttgca taccagtc	960
ctgtgtacga caaacaccaa ggaaggtagt aacatctgct tgacacgtac cgtcgggggt	1020
tggtattgcg ataacgccgg gctctgttagt ttctttctc aagccgagc atgcaaagtc	1080
cagagcaate gctgttctg tgacacgatg aacagctgta ctttgccatc agaggttaat	1140
ctgtgcaatg tagacatctt caaccccaaa tacgactgta agatcatgac cagcaagact	1200
gatgtcagct cctccgttat aacatcacte ggcgctatcg tgtcttgcta tggcaagacc	1260
aagtgtacag cgtccaataa gaatcggggc attatcaaga cattetccaa eggatgtgac	1320
tacgtgagca acaaaggagt ggacaccgtg tcagtcggaa atacactgta ttacgtgaat	1380
aagcaggagg gcaaactctt ttacgtgaag ggcgaaccaa tcatcaactt ctatgatecc	1440
ctcgtcttct cttctgatga gtttgacgcc tctatttctc aggttaacga gaagatcaat	1500
cagtctctgg cctttatacg caaaagcgat gaactcctgg gatcaggcta cattcccga	1560

gctccaaggg acggacaagc atacgtacga aaagatggcg aatgggtact cctctcaacg 1620
 tttctg 1626

- <210> 16
 <211> 1626
 <212> DNA
 <213> 人工序列

- <220>
 <223> 編碼出 FH82-foldon-標籤之序列

<400> 16
 atggaactgc tgatacttaa ggetaacgcg ataactacga tctcaccgc cgtgaccttt 60
 tgctttgcct ctggccaaaa cattactgag gaattctacc agtcaacgtg cagtgcagtg 120
 agccgagggg atctgtccgc cctgagaacc ggggtgtata ctcccgcat taccatcgag 180
 ctgtccaaca taaaagagaa taagtgaac ggcaccgatg ctaaagtga actgatcaaa 240
 caggaactcg ataaatacaa gaatgcagtt acagagcttc agctcctgat gcagagcact 300
 ccggccacca ataatagggc aaggagagaa ttgccacgat ttatgaatta cacctcaac 360
 aacgcgaaga aaactaacgt gactctgtcc aagaaacgta agaataactt cttggggttc 420
 tgtctgggtg taggtagcgc cattgcttct ggggtggccg tcagcaaagt gttcacctg 480
 gaaggagagg tgaacaagat caagtctgca ctgctgtcta caaacaagc agtgggtgagc 540
 ctgtccaacg gagtatcctg tctggtggte aaagtcctgg atctgaagaa ttatatcgac 600
 aaacaactgc tcccattgt gaacaagcag agttgttcaa tcagcaacat agaaactgtg 660
 attgagtcc aacagaagaa caataggctg ctcgaaatta ccagagagtt tagcgtcaat 720
 getggtgtca caacccagc cagcacttac atgctgaact attccagatt gcttagcctt 780
 attaacgaca tgcctatcac caatgaccag aagaagctga tgagtaataa tgtgcagatt 840
 gtgcgccagc agagttacag cattatgagt attatcaag aggaggtatt ggcttatgtg 900
 gttcagcttc cgtgtatgg ggtcatcgac acacctgtt ggaagttgca taccagtccc 960
 ctgtgtacga caaacaccaa ggaaggtagt aacatctgct tgacacgtac cgatcggggg 1020
 tggatttgcg ataacgccgg gtctgttagt ttctttctc aagccgagc atgcaaagtc 1080
 cagagcaatc gcgtgttctg tgacaagatg aacagctgta ctttgccatc agaggttaat 1140
 ctgtgcaata ccgacatctt caaccccaaa tacgactgta agatcatgac cagcaagact 1200
 gatgtcagct cctccgttat aacatactc ggcgctatcg tgtcttgcata tgcaagacc 1260
 aagtgtacag cgtccaataa gaatcggggc attatcaaga cattctcaa cggatgtgac 1320
 tacgtgagca acaaaggagt ggacaccgtg tcagtcggaa ataacctgta ttaactgaa 1380
 aagcaggagg gcaaatctct ttaactgaa ggcgaaccaa tcaactcaatt ctatgatecc 1440
 ctctctcttc cttctgatga gtttgacgc tetatttctc aggttaacga gaagatcaat 1500
 cagtctctgg cttttatacg caaaagcgat gaactcctgg gatcaggcta cattcccga 1560
 gctccaaggg acggacaagc atacgtacga aaagatggcg aatgggtact cctctcaacg 1620
 tttctg 1626

- <210> 17
 <211> 1626

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 編碼出 FH85-foldon-標籤之序列

<400> 17

```

atggaactgc tgataactaa ggctaacgcg ataactacga tcctcaccgc cgtgaccttt      60
tgctttgcct ctggccaaaa cattactgag gaattctacc agtcaacgtg cagtgcagtg      120
agccgagggt atctgtccgc cctgagaacc ggggtgtata ctcccgcat taccatcatg      180
ctgtccaaca taaaagagaa taagtgcaac ggcaccgatg ctaaagtgaa actgatcaaa      240
caggaactcg ataaatacaa gaatgcagtt acagagcttc agctcctgat gcagagcact      300
ccggccacca ataatagggc aaggagagaa ttgccacgat ttatgaatta cacactcaac      360
aacgcgaaga aaactaacgt gactctgtcc aagaaacgta agaataactt cttgggggttc      420
tgtctgggtg taggtagcgc cattgcttct ggggtggccg tcagcaaagt gcttcacctg      480
gaaggagagg tgaacaagat caagtctgca ctgctgtcta caaacaagc agtggtgagc      540
ctgtccaacg gagtaccgt tctggtggtc aaagtcctgg atctgaagaa ttatatcgac      600
aaacaactgc tccccattgt gaacaagcag agttgttcaa tcagcaacat agaaactgtg      660
attgagtcc aacagaagaa caataggctg ctcgaaatta ccagagagtt tagcgtcaat      720
gctgggtgca caacccagc cagcacttac atgctgacta attccgagtt gcttagcctt      780
attaacgaca tgcctatac caatgaccag aagaagctga tgagtaataa tgtgcagatt      840
gtgcgccagc agagttacag cattatgagt attatcaag aggaggtatt ggcttatgtg      900
gttcagcttc cgtgtatgg ggcatcgac acacctgtt ggaagttgca taccagtecc      960
ctgtgtacga caaacaccaa ggaaggtagt aacatctgct tgacacgtac cgatcggggg      1020
tggtattgag ataacgccgg gtctgttagt ttctttctc aagccgagac atgcaaagtc      1080
cagagcaate gcgtgttctg tgacaagatg aacagctgta ctttgccatc agaggttaat      1140
ctgtgcaata ccgacatctt caaccccaaa tacgactgta agatcatgac cagcaagact      1200
gatgtcagct cctccgttat aacatactc ggcgctatcg tgtcttgcta tgcaagacc      1260
aagtgtacag cgtccaataa gaatcggggc attatcaaga cattctcaa cggatgtgac      1320
tacgtgagca acaaaggagt ggacaccgtg tcagtcggaa atacactgta ttacgtgaat      1380
aagcaggagg gcaaatctct ttacgtgaag ggcaaccaa tcataactt ctatgatecc      1440
ctcgtcttct cttctgatga gtttgacgc tetatttctc aggttaacga gaagatcaat      1500
cagtctctgg cttttatacg caaaagcgat gaactcctgg gateaggcta cattcccgaa      1560
gctccaaggg acggacaagc atacgtacga aaagatggcg aatgggtact cctctcaacg      1620
ttcttg      1626

```

<210> 18

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GS 連結子

<400> 18

Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GS 連結子

<400> 19

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GS 連結子

<400> 20

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 21

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> foldon

<400> 21

Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val
1 5 10 15
Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
20 25

<210> 22
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 標籤

<400> 22
 Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His His His Trp Ser His Pro
 1 5 10 15
 Gln Phe Glu Lys
 20

<210> 23
 <211> 562
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> DS-Cav1

<400> 23
 Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30
 Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110
 Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125
 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255
 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300
 Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335
 Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415
 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510
 Leu Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr

210	215	220
Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr		
225	230	235
Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro		240
	245	250
Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val		255
	260	265
Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu		270
	275	280
Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys		285
	290	295
Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly		300
305	310	315
Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn		320
	325	330
Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln		335
	340	345
Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser		350
	355	360
Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys		365
	370	375
Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser		380
385	390	395
Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser		400
	405	410
Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr		415
	420	425
Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr		430
	435	440
Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro		445
	450	455
Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp		460
465	470	475
Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe		480
	485	490
Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser		495
	500	505
Thr Thr Asn His His His His His		510
	515	520

<210> 25
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> His 標籤

<400> 25

His His His His His His

1 5

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Strep 標籤 II

<400> 26

Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys

1 5

<210> 27

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GS 連結子

<400> 27

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> FLAG 標籤

<400> 28

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 29
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> GGS+Flag

<400> 29
 Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 1 5 10

<210> 30
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> Fc

<400> 30
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys
 225

<210> 31
 <211> 769
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> F_DS-Cav1-Fc

<400> 31
 Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30
 Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110
 Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125
 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val

	180		185		190
Leu Asp	Leu Lys Asn Tyr Ile Asp	Lys Gln Leu Leu Pro	Ile Leu Asn		
	195		200		205
Lys Gln Ser	Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr	Val Ile Glu Phe Gln			
	210		215		220
Gln Lys Asn	Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg	Glu Phe Ser Val Asn			
	225		230		235
Ala Gly Val	Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met	Leu Thr Asn Ser Glu			
		245		250	255
Leu Leu Ser	Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr	Asn Asp Gln Lys Lys			
	260		265		270
Leu Met Ser	Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln	Ser Tyr Ser Ile			
	275		280		285
Met Cys Ile	Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val	Val Gln Leu Pro			
	290		295		300
Leu Tyr Gly	Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu	His Thr Ser Pro			
	305		310		315
Leu Cys Thr	Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile	Cys Leu Thr Arg			
		325		330	335
Thr Asp Arg	Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser	Val Ser Phe Phe			
	340		345		350
Pro Gln Ala	Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg	Val Phe Cys Asp			
	355		360		365
Thr Met Asn	Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val	Asn Leu Cys Asn Val			
	370		375		380
Asp Ile Phe	Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met	Thr Ser Lys Thr			
	385		390		395
Asp Val Ser	Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala	Ile Val Ser Cys			
		405		410	415
Tyr Gly Lys	Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn	Arg Gly Ile Ile			
	420		425		430
Lys Thr Phe	Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn	Lys Gly Val Asp			
	435		440		445
Thr Val Ser	Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val	Asn Lys Gln Glu Gly			
	450		455		460
Lys Ser Leu	Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn	Phe Tyr Asp Pro			
	465		470		475
Leu Val Phe	Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile	Ser Gln Val Asn			
		485		490	495
Glu Lys Ile	Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys	Ser Asp Glu Leu			
	500		505		510
Leu Gly Ser	Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp	Gly Gln Ala Tyr			
	515		520		525
Val Arg Lys	Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr	Phe Leu Asp Lys			
	530		535		540

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

<210> 32
 <211> 769
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> FH_82-Fc

<400> 32
 Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110
 Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125
 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Asn Asn Phe Leu Gly Phe Cys Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Val Val Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255
 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300
 Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335
 Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Cys Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Thr
 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr

385		390		395		400									
Asp	Val	Ser	Ser	Ser	Val	Ile	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Ile	Val	Ser	Cys
				405					410						415
Tyr	Gly	Lys	Thr	Lys	Cys	Thr	Ala	Ser	Asn	Lys	Asn	Arg	Gly	Ile	Ile
			420					425					430		
Lys	Thr	Phe	Ser	Asn	Gly	Cys	Asp	Tyr	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Val	Asp
		435					440						445		
Thr	Val	Ser	Val	Gly	Asn	Thr	Leu	Tyr	Tyr	Val	Asn	Lys	Gln	Glu	Gly
	450					455					460				
Lys	Ser	Leu	Tyr	Val	Lys	Gly	Glu	Pro	Ile	Ile	Asn	Phe	Tyr	Asp	Pro
465					470						475				480
Leu	Val	Phe	Pro	Ser	Asp	Glu	Phe	Asp	Ala	Ser	Ile	Ser	Gln	Val	Asn
					485				490						495
Glu	Lys	Ile	Asn	Gln	Ser	Leu	Ala	Phe	Ile	Arg	Lys	Ser	Asp	Glu	Leu
			500						505					510	
Leu	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ile	Pro	Glu	Ala	Pro	Arg	Asp	Gly	Gln	Ala	Tyr
		515					520						525		
Val	Arg	Lys	Asp	Gly	Glu	Trp	Val	Leu	Leu	Ser	Thr	Phe	Leu	Asp	Lys
						535						540			
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro
545					550						555				560
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
					565					570					575
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
			580						585						590
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
		595					600							605	
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
						615						620			
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
625					630						635				640
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys
					645					650					655
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
			660						665						670
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
			675						680						685
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
						695					700				
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
705					710						715				720
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
					725					730					735
Ser	Arg	Trp	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
			740						745						750

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 755 760 765

Lys

<210> 33
 <211> 769
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> FH_85-Fc

<400> 33
 Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30
 Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Met Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110
 Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125
 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Asn Asn Phe Leu Gly Phe Cys Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Val Val Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
245 250 255
Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
260 265 270
Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
275 280 285
Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
290 295 300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305 310 315 320
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
325 330 335
Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
340 345 350
Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
355 360 365
Thr Met Asn Ser Cys Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Thr
370 375 380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400
Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
405 410 415
Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430
Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445
Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
450 455 460
Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480
Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495
Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
500 505 510
Leu Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr
515 520 525
Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Asp Lys
530 535 540
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
545 550 555 560
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
565 570 575
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
580 585 590
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

				85						90					95				
Met	Gln	Ser	Thr	Pro	Ala	Thr	Asn	Asn	Arg	Ala	Arg	Arg	Glu	Leu	Pro				
				100						105					110				
Arg	Phe	Met	Asn	Tyr	Thr	Leu	Asn	Asn	Ala	Lys	Lys	Thr	Asn	Val	Thr				
				115						120					125				
Leu	Ser	Lys	Lys	Arg	Lys	Arg	Arg	Phe	Leu	Gly	Phe	Leu	Leu	Gly	Val				
				130						135					140				
Gly	Ser	Ala	Ile	Ala	Ser	Gly	Val	Ala	Val	Cys	Lys	Val	Leu	His	Leu				
				145						150					155				160
Glu	Gly	Glu	Val	Asn	Lys	Ile	Lys	Ser	Ala	Leu	Leu	Ser	Thr	Asn	Lys				
				165						170					175				
Ala	Val	Val	Ser	Leu	Ser	Asn	Gly	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Phe	Lys	Val				
				180						185					190				
Leu	Asp	Leu	Lys	Asn	Tyr	Ile	Asp	Lys	Gln	Leu	Leu	Pro	Ile	Leu	Asn				
				195						200					205				
Lys	Gln	Ser	Cys	Ser	Ile	Ser	Asn	Ile	Glu	Thr	Val	Ile	Glu	Phe	Gln				
				210						215					220				
Gln	Lys	Asn	Asn	Arg	Leu	Leu	Glu	Ile	Thr	Arg	Glu	Phe	Ser	Val	Asn				
				225						230					235				240
Ala	Gly	Val	Thr	Thr	Pro	Val	Ser	Thr	Tyr	Met	Leu	Thr	Asn	Ser	Glu				
				245						250					255				
Leu	Leu	Ser	Leu	Ile	Asn	Asp	Met	Pro	Ile	Thr	Asn	Asp	Gln	Lys	Lys				
				260						265					270				
Leu	Met	Ser	Asn	Asn	Val	Gln	Ile	Val	Arg	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ile				
				275						280					285				
Met	Cys	Ile	Ile	Lys	Glu	Glu	Val	Leu	Ala	Tyr	Val	Val	Gln	Leu	Pro				
				290						295					300				
Leu	Tyr	Gly	Val	Ile	Asp	Thr	Pro	Cys	Trp	Lys	Leu	His	Thr	Ser	Pro				
				305						310					315				320
Leu	Cys	Thr	Thr	Asn	Thr	Lys	Glu	Gly	Ser	Asn	Ile	Cys	Leu	Thr	Arg				
				325						330					335				
Thr	Asp	Arg	Gly	Trp	Tyr	Cys	Asp	Asn	Ala	Gly	Ser	Val	Ser	Phe	Phe				
				340						345					350				
Pro	Gln	Ala	Glu	Thr	Cys	Lys	Val	Gln	Ser	Asn	Arg	Val	Phe	Cys	Asp				
				355						360					365				
Thr	Met	Asn	Ser	Leu	Thr	Leu	Pro	Ser	Glu	Val	Asn	Leu	Cys	Asn	Val				
				370						375					380				
Asp	Ile	Phe	Asn	Pro	Lys	Tyr	Asp	Cys	Lys	Ile	Met	Thr	Ser	Lys	Thr				
				385						390					395				400
Asp	Val	Ser	Ser	Ser	Val	Ile	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Ile	Val	Ser	Cys				
				405						410					415				
Tyr	Gly	Lys	Thr	Lys	Cys	Thr	Ala	Ser	Asn	Lys	Asn	Arg	Gly	Ile	Ile				
				420						425					430				
Lys	Thr	Phe	Ser	Asn	Gly	Cys	Asp	Tyr	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Val	Asp				
				435						440					445				

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510
 Leu Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr
 515 520 525
 Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly
 530 535 540
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 545 550 555 560
 Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 565 570 575
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 580 585 590
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 595 600 605
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 610 615 620
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 625 630 635 640
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 645 650 655
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 660 665 670
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 675 680 685
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 690 695 700
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 705 710 715 720
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 725 730 735
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 740 745 750
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 755 760 765
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 770 775 780
 Leu Ser Pro Gly Lys
 785

<210> 35
 <211> 779
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> F_DS-Cav1-2GS-Fc

<400> 35
 Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30
 Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110
 Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125
 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255
 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 645 650 655
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 660 665 670
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 675 680 685
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 690 695 700
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 705 710 715 720
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 725 730 735
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 740 745 750
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 755 760 765
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 770 775

<210> 36
 <211> 774
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> F_DS-Cav1-IGS-Fc

<400> 36
 Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30
 Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110
 Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125

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

<223> FH_85-4GS-Fc

<400> 37

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15
Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30
Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45
Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Met Leu Ser Asn Ile
50 55 60
Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
65 70 75 80
Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95
Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110
Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125
Leu Ser Lys Lys Arg Lys Asn Asn Phe Leu Gly Phe Cys Leu Gly Val
130 135 140
Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160
Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175
Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Val Val Lys Val
180 185 190
Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
195 200 205
Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
210 215 220
Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240
Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
245 250 255
Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
260 265 270
Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
275 280 285
Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
290 295 300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305 310 315 320
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Cys Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Thr
 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415
 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510
 Leu Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr
 515 520 525
 Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly
 530 535 540
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 545 550 555 560
 Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 565 570 575
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 580 585 590
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 595 600 605
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 610 615 620
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 625 630 635 640
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 645 650 655
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 660 665 670
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 675 680 685
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

				165						170					175	
Ala	Val	Val	Ser	Leu	Ser	Asn	Gly	Val	Ser	Val	Leu	Val	Val	Val	Lys	Val
				180				185							190	
Leu	Asp	Leu	Lys	Asn	Tyr	Ile	Asp	Lys	Gln	Leu	Leu	Pro	Ile	Val	Asn	
				195				200							205	
Lys	Gln	Ser	Cys	Ser	Ile	Ser	Asn	Ile	Glu	Thr	Val	Ile	Glu	Phe	Gln	
				210				215							220	
Gln	Lys	Asn	Asn	Arg	Leu	Leu	Glu	Ile	Thr	Arg	Glu	Phe	Ser	Val	Asn	
				225				230							240	
Ala	Gly	Val	Thr	Thr	Pro	Val	Ser	Thr	Tyr	Met	Leu	Thr	Asn	Ser	Glu	
				245											255	
Leu	Leu	Ser	Leu	Ile	Asn	Asp	Met	Pro	Ile	Thr	Asn	Asp	Gln	Lys	Lys	
				260											270	
Leu	Met	Ser	Asn	Asn	Val	Gln	Ile	Val	Arg	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ile	
				275											285	
Met	Ser	Ile	Ile	Lys	Glu	Glu	Val	Leu	Ala	Tyr	Val	Val	Gln	Leu	Pro	
				290											300	
Leu	Tyr	Gly	Val	Ile	Asp	Thr	Pro	Cys	Trp	Lys	Leu	His	Thr	Ser	Pro	
				305											320	
Leu	Cys	Thr	Thr	Asn	Thr	Lys	Glu	Gly	Ser	Asn	Ile	Cys	Leu	Thr	Arg	
				325											335	
Thr	Asp	Arg	Gly	Trp	Tyr	Cys	Asp	Asn	Ala	Gly	Ser	Val	Ser	Phe	Phe	
				340											350	
Pro	Gln	Ala	Glu	Thr	Cys	Lys	Val	Gln	Ser	Asn	Arg	Val	Phe	Cys	Asp	
				355											365	
Thr	Met	Asn	Ser	Cys	Thr	Leu	Pro	Ser	Glu	Val	Asn	Leu	Cys	Asn	Thr	
				370											380	
Asp	Ile	Phe	Asn	Pro	Lys	Tyr	Asp	Cys	Lys	Ile	Met	Thr	Ser	Lys	Thr	
				385											400	
Asp	Val	Ser	Ser	Ser	Val	Ile	Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Ile	Val	Ser	Cys	
				405											415	
Tyr	Gly	Lys	Thr	Lys	Cys	Thr	Ala	Ser	Asn	Lys	Asn	Arg	Gly	Ile	Ile	
				420											430	
Lys	Thr	Phe	Ser	Asn	Gly	Cys	Asp	Tyr	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Val	Asp	
				435											445	
Thr	Val	Ser	Val	Gly	Asn	Thr	Leu	Tyr	Tyr	Val	Asn	Lys	Gln	Glu	Gly	
				450											460	
Lys	Ser	Leu	Tyr	Val	Lys	Gly	Glu	Pro	Ile	Ile	Asn	Phe	Tyr	Asp	Pro	
				465											480	
Leu	Val	Phe	Pro	Ser	Asp	Glu	Phe	Asp	Ala	Ser	Ile	Ser	Gln	Val	Asn	
				485											495	
Glu	Lys	Ile	Asn	Gln	Ser	Leu	Ala	Phe	Ile	Arg	Lys	Ser	Asp	Glu	Leu	
				500											510	
Leu	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ile	Pro	Glu	Ala	Pro	Arg	Asp	Gly	Gln	Ala	Tyr	
				515											525	

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

<210> 39

<211> 774

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> FH_85-1GS-Fc

<400> 39

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30
 Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Met Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110
 Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125
 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Asn Asn Phe Leu Gly Phe Cys Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Val Val Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255
 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300
 Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335
 Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Cys Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Thr

370	375	380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr		
385	390	395
Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys		
	405	410
		415
Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile		
	420	425
		430
Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp		
	435	440
		445
Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly		
	450	455
		460
Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro		
465	470	475
		480
Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn		
	485	490
		495
Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu		
	500	505
		510
Leu Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr		
	515	520
		525
Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly		
	530	535
		540
Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu		
545	550	555
		560
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
	565	570
		575
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
	580	585
		590
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
	595	600
		605
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		
	610	615
		620
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
625	630	635
		640
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
	645	650
		655
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
	660	665
		670
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn		
	675	680
		685
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
	690	695
		700
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
705	710	715
		720
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
	725	730
		735

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 740 745 750
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 755 760 765
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 770

<210> 40
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CC02

<400> 40
 Ile Ala Leu Ala Leu Glu Lys Ile Ala Leu Ala Leu Glu Lys Ile Ala
 1 5 10 15
 Leu Ala Leu Glu Lys
 20

<210> 41
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CC03

<400> 41
 Ile Lys Leu Glu Leu Glu Lys Ile Lys Leu Glu Leu Glu Lys Ile Lys
 1 5 10 15
 Leu Glu Leu Glu Lys
 20

<210> 42
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> CC07

<400> 42

Leu His Leu His Ile Glu Lys Leu His Leu His Ile Glu Lys Leu His
 1 5 10 15
 Leu His Ile Glu Lys
 20

<210> 43

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CC008

<400> 43

Leu Lys Leu Glu Ile His His Leu Lys Leu Glu Ile His His Leu Lys
 1 5 10 15
 Leu Glu Ile His His
 20

<210> 44

<211> 571

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> F_DS-Cav1-CC02

<400> 44

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

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510
 Leu Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr
 515 520 525
 Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Ile Ala
 530 535 540
 Leu Ala Leu Glu Lys Ile Ala Leu Ala Leu Glu Lys Ile Ala Leu Ala
 545 550 555 560
 Leu Glu Lys Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 565 570

<210> 45
 <211> 571
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> F_DS-Cav1-CC03

<400> 45
 Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30
 Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110
 Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125
 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255
 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300
 Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335
 Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415
 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510
 Leu Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr

	515		520		525										
Val	Arg	Lys	Asp	Gly	Glu	Trp	Val	Leu	Leu	Ser	Thr	Phe	Leu	Ile	Lys
	530					535				540					
Leu	Glu	Leu	Glu	Lys	Ile	Lys	Leu	Glu	Leu	Glu	Lys	Ile	Lys	Leu	Glu
545					550					555					560
Leu	Glu	Lys	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys					
				565						570					

<210> 46
 <211> 571
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> F_DS-Cav1-CC07

<400> 46
 Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30
 Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110
 Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125
 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln

210		215		220
Gln Lys Asn Asn Arg	Leu Leu Glu Ile Thr Arg	Glu Phe Ser Val Asn		
225		230		240
Ala Gly Val Thr Thr	Pro Val Ser Thr Tyr Met	Leu Thr Asn Ser Glu		
		245		255
Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys				
		260		270
Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile				
		275		285
Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro				
		290		300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro				
305		310		320
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg				
		325		335
Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe				
		340		350
Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp				
		355		365
Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val				
		370		380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr				
385		390		400
Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys				
		405		415
Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile				
		420		430
Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp				
		435		445
Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly				
		450		460
Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro				
465		470		480
Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn				
		485		495
Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu				
		500		510
Leu Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr				
		515		525
Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Leu His				
		530		540
Leu His Ile Glu Lys Leu His Leu His Ile Glu Lys Leu His Leu His				
545		550		560
Ile Glu Lys Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys				
		565		570

<210> 47
 <211> 571
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> F_DS-Cav1-CC08

<400> 47

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

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

<210> 48
 <211> 571
 <212> PRT
 <213> 人工序列

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415
 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510
 Leu Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr
 515 520 525
 Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Leu His
 530 535 540
 Leu His Ile Glu Lys Leu His Leu His Ile Glu Lys Leu His Leu His
 545 550 555 560
 Ile Glu Lys Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 565 570

<210> 50
 <211> 149
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> HBcAg 之自締合結構域

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

Ser Arg Glu Leu Val Val Ser Tyr Val Asn Val Asn Met Gly Leu Lys
 85 90 95
 Ile Arg Gln Leu Leu Trp Phe His Ile Ser Cys Leu Thr Phe Gly Arg
 100 105 110
 Glu Thr Val Leu Glu Tyr Leu Val Ser Phe Gly Val Trp Ile Arg Thr
 115 120 125
 Pro Pro Ala Ala Arg Pro Pro Asn Ala Pro Ile Leu Ser Thr Leu Pro
 130 135 140
 Glu Thr Thr Val Val
 145

<210> 51
 <211> 175
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> GS+HBcAg 之自締合結構域+His

<400> 51
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Asp Pro Tyr Lys Glu Phe Gly Ala Ser
 20 25 30
 Val Glu Leu Leu Ser Phe Leu Pro Ser Asp Phe Phe Pro Ser Ile Arg
 35 40 45
 Asp Leu Leu Asp Thr Ala Ser Ala Leu Tyr Arg Glu Ala Leu Glu Ser
 50 55 60
 Pro Glu His Cys Ser Pro His His Thr Ala Leu Arg Gln Ala Ile Leu
 65 70 75 80
 Cys Trp Gly Glu Leu Met Asn Leu Ala Thr Trp Val Gly Ser Asn Leu
 85 90 95
 Glu Asp Pro Ala Ser Arg Glu Leu Val Val Ser Tyr Val Asn Val Asn
 100 105 110
 Met Gly Leu Lys Ile Arg Gln Leu Leu Trp Phe His Ile Ser Cys Leu
 115 120 125
 Thr Phe Gly Arg Glu Thr Val Leu Glu Tyr Leu Val Ser Phe Gly Val
 130 135 140
 Trp Ile Arg Thr Pro Pro Ala Ala Arg Pro Pro Asn Ala Pro Ile Leu
 145 150 155 160
 Ser Thr Leu Pro Glu Thr Thr Val Val His His His His His His
 165 170 175

<210> 52
 <211> 70
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> HBcAg 之自締合結構域的 C 末側

<400> 52
 Ala Ser Arg Glu Leu Val Val Ser Tyr Val Asn Val Asn Met Gly Leu
 1 5 10 15
 Lys Ile Arg Gln Leu Leu Trp Phe His Ile Ser Ala Leu Thr Phe Gly
 20 25 30
 Arg Glu Thr Val Leu Glu Tyr Leu Val Ser Phe Gly Val Trp Ile Arg
 35 40 45
 Thr Pro Pro Ala Ala Arg Pro Pro Asn Ala Pro Ile Leu Ser Thr Leu
 50 55 60
 Pro Glu Thr Thr Val Val
 65 70

<210> 53
 <211> 65
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> HBcAg 之自締合結構域的 N 末側

<400> 53
 Gly Ala Ser Val Glu Leu Leu Ser Phe Leu Pro Ser Asp Phe Phe Pro
 1 5 10 15
 Ser Ile Arg Asp Leu Leu Asp Thr Ala Ser Ala Leu Tyr Arg Glu Ala
 20 25 30
 Leu Glu Ser Pro Glu His Ser Ser Pro His His Thr Ala Leu Arg Gln
 35 40 45
 Ala Ile Leu Cys Trp Gly Glu Leu Met Asn Leu Ala Thr Trp Val Gly
 50 55 60
 Ser
 65

<210> 54
 <211> 186
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HBcCN

<400> 54

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

<210> 55

<211> 728

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> F_DC-Cav1-HBcCN

<400> 55

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110
 Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125
 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255
 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300
 Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335
 Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr

<210> 56
 <211> 728
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> FH_85-HBcCN

<400> 56
 Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30
 Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Arg Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Met Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110
 Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125
 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Asn Asn Phe Leu Gly Phe Cys Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Val Val Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255
 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300
 Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335
 Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Cys Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Thr
 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415
 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510
 Leu Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr
 515 520 525
 Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly
 530 535 540
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 545 550 555 560
 Gly Ser Ala Ser Arg Glu Leu Val Val Ser Tyr Val Asn Val Asn Met
 565 570 575
 Gly Leu Lys Ile Arg Gln Leu Leu Trp Phe His Ile Ser Ala Leu Thr
 580 585 590
 Phe Gly Arg Glu Thr Val Leu Glu Tyr Leu Val Ser Phe Gly Val Trp
 595 600 605
 Ile Arg Thr Pro Pro Ala Ala Arg Pro Pro Asn Ala Pro Ile Leu Ser
 610 615 620
 Thr Leu Pro Glu Thr Thr Val Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 625 630 635 640
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Val

	645		650		655										
Glu	Leu	Leu	Ser	Phe	Leu	Pro	Ser	Asp	Phe	Phe	Pro	Ser	Ile	Arg	Asp
			660					665					670		
Leu	Leu	Asp	Thr	Ala	Ser	Ala	Leu	Tyr	Arg	Glu	Ala	Leu	Glu	Ser	Pro
			675					680					685		
Glu	His	Ser	Ser	Pro	His	His	Thr	Ala	Leu	Arg	Gln	Ala	Ile	Leu	Cys
								695					700		
Trp	Gly	Glu	Leu	Met	Asn	Leu	Ala	Thr	Trp	Val	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser
								710					715		720
Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys								
								725							

<210> 57

<211> 2307

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> F_DS-Cav1-Fc

<400> 57

atggaacttc	tcatacctgaa	agccaatgcc	attacgacca	ttctgacagc	cgtaaccttt	60
tgctttgcaa	gtggtcagaa	tatactgag	gaattctacc	agagtacctg	tagcgcagtt	120
tctaaggggt	acttgtctgc	gcttcgcact	ggctggtaca	cctcggttat	taccattgag	180
ctgtccaaca	tcaaagagaa	caagtgcaac	ggcaccgacg	ccaaagtga	actgattaaa	240
caggagctcg	acaaatacaa	aaatgctgtg	acagagttgc	agttgctcat	gcagtctacc	300
cctgctacga	acaaccgagc	aaggcgagaa	ctaccaagat	tcatgaacta	cacctgaat	360
aatgcgaaaa	agactaacgt	gacctcagc	aagaagagaa	agaggcgttt	tcttgggttt	420
ttgctgggag	ttgggagcgc	tatagccagc	ggagttgctg	tgtgtaaggt	attgcaccta	480
gaaggggagg	tgaataagat	caagagtgcc	ctgctgtcca	caaacaagc	agtagtgtcg	540
cttagcaatg	gggtgtccgt	tctgaccttc	aagttctag	atctcaaaaa	ctacatcgat	600
aagcagcttc	tgccaatcct	caacaagcag	tcttgcaagta	ttagcaatat	cgagacggtg	660
atagagtctc	aacagaagaa	caatcgtctg	ctcgaaatta	cacgggagtt	tagcgtcaac	720
gcaggagtga	ctactcctgt	aagcaacctc	atgttaacaa	actccgagct	gtatctctg	780
atcaatgaca	tgccaattac	aaacgaccag	aaaaagttaa	tgteaacaa	tgtgcagata	840
gtcaggcaac	agtcctatct	cattatgtgc	atcatcaagg	aagaagttct	ggcctatgtc	900
gtccaacttc	ccttatatgg	cgteatagac	acgcctgtt	ggaaactgca	caccagctct	960
ttgtgcaacta	caaacactaa	ggaggggtct	aacatctgtc	tgactaggac	agatcgcggg	1020
tggtattgcg	acaatgctgg	ctcagtgage	tttttcccac	aagccgaaac	atgcaaagtc	1080
cagtcgaate	gggtgttttg	tgacacaatg	aactcaactga	ctcttccttc	cgaagtgaac	1140
ttgtgcaatg	tegatatctt	caateccaaa	tatgactgca	agatcatgac	aagtaagacc	1200
gatgtcagca	gtagcgtcat	tacctccttc	ggtgctattg	tgtcctgtta	cggcaagacc	1260
aatgtactg	cttctaacaa	aaatcgcggc	attattaaga	cattcagcaa	cggatgtgac	1320
tatgtctcca	ataaagggtg	agacacgggtg	tctgtgggta	atacctctca	ctatgtgaat	1380

aagcaggaag gaaagtcact ctatgtgaaa ggagagccga tcatcaactt ctacgatccc 1440
 ctggtgtttc ceagtgatga gttegcagcc tctateagcc aggtgaatga aaagatcaac 1500
 caatccctgg ccttcatacg gaaatcagat gagctgtag gctcaggcta catacccga 1560
 gcaccgagag atggteaagc gtatgtgcgg aaggatggag agtgggtcct tctgtcaact 1620
 ttcttgaca aaactcacac ttgtccgect tgteccgctc cagagctcct tgccggacc 1680
 tccgttttcc tgtttcctcc gaaaccecaag gatacgetga tgatttcacg cacaccagaa 1740
 gtgacatgtg tgggtgtaga tgtgtcccat gaagatccgg aggtgaagtt taactggtat 1800
 gtcgatggg tggaggttca taacgctaag acgaaaccac gggaggagca gtacaattcc 1860
 acctaccgtg tagtctctgt gctgaccgtt ttgcatcagg attggctgaa tggtaaagag 1920
 tataagtga aagtgtccaa caaggctctg ccagccccta tcgaaaagac catcagtaaa 1980
 gccaaaggac agcctagaga accccaggtc tatacgetgc caccctctcg ggacgagctg 2040
 accaagaatc aggtgtcact gacttgtctg gtgaaggct tctaccctag cgacattgcc 2100
 gtcgaatggg agtctaattg gcaaccgag aataactaca aaaccacacc gccctcttg 2160
 gacagcgatg gcagtttctt cctgtactcc aaactgactg tggacaaaag ccggtggcag 2220
 caaggcaatg tgttctcatg ctctgtcatg cacgaagccc tgcacaacca ttacacccaa 2280
 aagtcactga gctgagccc tggaaag 2307

<210> 58
 <211> 2307
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> FH_82-Fc

<400> 58
 atggaactgc tgatacttaa ggtaacgagc ataactacga tectaccgc cgtgaccttt 60
 tgccttgctt ctggccaaaa cattactgag gaattctacc agtcaacgtg cagtgcagtg 120
 agccgagggt atctgtccgc cctgagaacc ggggtgtata ctccgctcat taccatcgag 180
 ctgtccaaca taaaagagaa taagtgaac ggcaccgatg ctaaagtga actgatcaaa 240
 caggaactcg ataaatacaa gaatgcagtt acagagcttc agctcctgat gcagagcact 300
 ccggccacca ataatagggc aaggagagaa ttgccacgat ttatgaatta cacactcaac 360
 aacgcgaaga aactaacgt gactctgtcc aagaaacgta agaataactt cttgggggttc 420
 tgtctgggtg taggtagcgc cattgtctct ggggtggccg tcagcaaagt gcttcaactg 480
 gaaggagagg tgaacaagat caagtctgca ctgctgteta caaacaagc agtgggtgagc 540
 ctgtccaacg gagtatecgt tctggtggtc aaagtcctgg atctgaagaa ttatatcgac 600
 aaacaactgc tccccattgt gaacaagcag agttgttcaa tcagcaacat agaaactgtg 660
 attgagttcc aacagaagaa caataggetg ctcgaaatta ccagagagtt tagcgtcaat 720
 gctgggtgca caacccagc cagcacttac atgctgacta attccgagtt gcttagcctt 780
 attaacgaca tgcctatcac caatgaccag aagaagetga tgagtaataa tgtgcagatt 840
 gtgcgccagc agagttacag cattatgagt attatcaaag aggaggtatt ggettattgtg 900
 gttcagcttc cgctgtatgg ggtcatcgac acacctgtt ggaagttgca taccagtcct 960
 ctgtgtacga caaacaccaa ggaaggtagt aacatctgct tgacacgtac cgatcgggggt 1020
 tggatttgcg ataacgccgg gtctgttagt ttctttctc aagccgagac atgcaaaagt 1080

cagagcaatc gcgtgttctg tgacacgatg aacagctgta ctttgccatc agaggttaat 1140
 ctgtgcaata cegacatctt caaccccaaa tacgactgta agateatgac cagcaagact 1200
 gatgtcagct cctccgttat aacatcactc ggcgctatcg tgtcttgeta tggcaagacc 1260
 aagtgtacag cgtccaataa gaatcggggc attatcaaga cattctccaa cggatgtgac 1320
 tacgtgagca acaaaggagt ggacaccgtg tcagtcggaa atacactgta ttacgtgaat 1380
 aagcaggagg gcaaattctt ttacgtgaag ggcaaccaaa tcatcaactt ctatgatccc 1440
 ctctctttc cttctgatga gtttgacgcc tctatttctc aggttaacga gaagatcaat 1500
 cagtctctgg cttttatacg caaaaagcgt gaactcctgg gctcaggeta catacccga 1560
 gcaccgagag atggtcaagc gtatgtgcgg aaggatggag agtgggtcct tctgtcaact 1620
 ttctctggaca aaactcacc ttgtccgct tgctccgctc cagagctcct tggcggacce 1680
 tccgttttcc tgtttctcc gaaacccaag gatacgtga tgatttcaag cacaccagaa 1740
 gtgacatgtg tgggtgtaga tgtgtccat gaagatccgg aggtgaagtt taactggtat 1800
 gtcgatggtg tggaggttca taacgctaag acgaaaccac gggaggagca gtacaattcc 1860
 acctaccgtg tagtctctgt getgaccgtt ttgcatcagg attggetgaa tggtaaagag 1920
 tataagtgca aagtgtccaa caaggtctctg ccagccccta tcgaaaagac catcagtaaa 1980
 gccaaaggac agcctagaga accccaggtc tatacgtgc caccctctcg ggacgagctg 2040
 accaagaatc aggtgtcact gacttgtctg gtgaagggtt tctaccctag cgacattgcc 2100
 gtcgaatggg agtctaattg gcaaccggag aataactaca aaaccacacc gccctcttg 2160
 gacagcgatg gcagtttctt cctgtactcc aaactgactg tggacaaaag ccggtggcag 2220
 caaggcaatg tgttctcatg ctctgtcatg cacgaagccc tgcacaacca ttacacccaa 2280
 aagtcactga gcctgagccc tggaaag 2307

<210> 59
 <211> 2307
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> FH_85-Fc

<400> 59
 atggaactgc tgatacttaa ggctaaccgg ataactacga tectcaccgc cgtgaccttt 60
 tgctttgcct ctggccaaaa cattactgag gaattctacc agtcaacgtg cagtgcagtg 120
 agccgagggt atctgtccgc cctgagaacc ggggtgtata ctccgctcat taccatcatg 180
 ctgtccaaca taaaagagaa taagtgaac ggcaccgatg ctaaagtga actgatcaaa 240
 caggaactcg ataaatacaa gaatgcagtt acagagctc agctcctgat gcagagcact 300
 ccggccacca ataatagggc aaggagagaa ttgccacgat ttatgaatta cacactcaac 360
 aacgcgaaga aaactaacgt gactctgtcc aagaaacgta agaataactt cttgggggtc 420
 tgtctgggtg taggtagcgc cattgtctct ggggtggcgc tcagcaaagt gcttccactg 480
 gaaggagagg tgaacaagat caagtctgca ctgctgtcta caaacaagc agtgggtgagc 540
 ctgtccaacg gagtatccgt tetgggtggtc aaagtcttg atctgaagaa ttatatcgac 600
 aaacaactgc tccccattgt gaacaagcag agttgttcaa tcagcaacat agaaactgtg 660
 attgagtcc aacagaagaa caataggctg ctcgaaatta ccagagagtt tagcgtcaat 720
 gctgggtgca caacccagc cagcacttac atgctgaeta attccagagtt gettagcctt 780

attaacgaca tgcctatcac caatgaccag aagaagctga tgagtaataa tgtgcagatt	840
gtgcgccagc agagttacag cattatgagt attatcaaaaggagggtatt ggettattgtg	900
gttcagcttc cgtgttatgg ggteatcgac acaccttgtt ggaagttgca taccagtccc	960
ctgtgtacga caaacaccaa ggaaggtagt aacatctgct tgacacgtac cgategggggt	1020
tggatttgcg ataacgccgg gtctgttagt ttctttcctc aagccgagac atgcaaagtc	1080
cagagcaatc gcgtgttctg tgacacgatg aacagctgta ctttgccatc agaggttaat	1140
ctgtgcaata cgcacatctt caaccccaaa tacgactgta agatcatgac cagcaagact	1200
gatgtcagct cctccgttat aacatcaact ggccgtatcg tgtcttgeta tggcaagacc	1260
aagtgtacag cgtccaataa gaatcggggc attatcaaga cattctccaa cggatgtgac	1320
tacgtgagca acaaaggagt ggacaccgtg tcagtcggaa atacactgta ttacgtgaat	1380
aagcaggagg gcaaatctct ttacgtgaag ggccgaaccaa tcatcaactt ctatgatccc	1440
ctcgtcttct cttctgatga gtttgaccgc tctatttctc aggttaacga gaagatcaat	1500
cagtctctgg cctttatacg caaaagcgat gaactcctgg gctcaggcta catacccgaa	1560
gcaccgagag atggtaacgc gtatgtgccc aaggatggag agtgggtcct tctgtcaact	1620
ttcctggaca aaactcaac ttgtccgctc tgccccgctc cagagctcct tggcggacc	1680
tccgttttcc tgtttctctc gaaacccaag gatacgtgta tgatttcaag cacaccagaa	1740
gtgacatgtg tgggtgtaga tgtgtcccat gaagatccgg aggtgaagtt taactgggat	1800
gtcgtatggtg tggaggttca taacgctaag acgaaaccac gggaggagca gtacaattcc	1860
acctaccgtg tagtctctgt gctgaccgtt ttgcatcagg attggctgaa tggtaaagag	1920
tataagtgca aagtgtccaa caaggetctg ccagccccta tcgaaaagac catcagtaaa	1980
gcaaaggac agcctagaga accccaggtc tatacgtgac caccctctcg ggacgagctg	2040
accaagaatc aggtgtcact gacttgtctg gtgaagggtc tctaccctag cgacattgcc	2100
gtcgaatggg agtetaatgg gcaacccgag aataactaca aaaccacacc gcccgctctg	2160
gacagcgatg gcagtttctt cctgtactcc aaactgactg tggacaaaag ccggtggcag	2220
caaggcaatg tgttctcatg ctctgtcatg cacgaagccc tgcacaacca ttacacccaa	2280
aagtcaactga gctgagccc tggaaag	2307

<210> 60

<211> 2367

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> F_DS-Cav1-4GS-Fc

<400> 60

atggaacttc tcactctgaa agccaatgcc attacgacca ttctgacagc cgtaaccttt	60
tgctttgcaa gtggtcagaa tatcaactgag gaattctacc agagtacctg tagcgcagtt	120
tctaaggggt acttgtctgc gcttegcact ggctggtaca cctcggttat taccattgag	180
ctgtccaaca tcaaagagaa caagtgcaac ggcaccgacg ccaaagtga actgattaaa	240
caggagctcg acaatacaaa aatgctgtg acagagttgc agttgtcat gcagtctacc	300
cctgctacga acaaccgagc aagccgagaa ctaccaagat tcatgaacta caccctgaat	360
aatgcgaaaa agactaacgt gaccctcagc aagaagagaa agagcgctt tcttgggttt	420
ttgctgggag ttgggagcgc tatagccagc ggagttgtg tgtgtaaggt attgcacct	480

gaagggagg tgaataagat caagagtgcc ctgctgtcca caaacaagc agtagtgtcg 540
 cttagcaatg ggggtgcegt tetgacctc aaggttctag atctcaaaaa ctacatcgat 600
 aagcagcttc tgccaatcct caacaagcag tcttgtagta ttagcaatat cgagacgggtg 660
 atagagtttc aacagaagaa caatcgtctg ctcgaaatta cacgggagtt tagcgtcaac 720
 gcaggagtga ctactcctgt aagcacctac atgttaacaa actccgagct getatctctg 780
 atcaatgaca tgccaattac aaacgaccag aaaaagttaa tgtcaaacaa tgtgcagata 840
 gtcaggcaac agtcctatc cattatgtgc atcatcaagg aagaagttct ggcctatgtc 900
 gtccaacttc cttatatgg cgctcatagac acgacctgtt ggaaactgca caccagtctc 960
 ttgtgacta caaacactaa ggaggggtct aacatctgtc tgactaggac agatcgcggg 1020
 tggatttgg acaatgctgg ctcaagtgc ttttcccaac aagccgaaac atgcaaagtc 1080
 cagtcgaatc ggggtgtttg tgacacaatg aactcaactga ctcttccttc cgaagtgaac 1140
 ttgtgcaatg tcgatatctt caatcccaaa tatgactgca agatcatgac aagtaagacc 1200
 gatgtcagca gtagegtcat tacctcctc ggtgctattg tgtcctgtta cggcaagacc 1260
 aaatgtactg cttctaacaa aaatcgcggc attattaaga cattcagcaa cggatgtgac 1320
 tatgtctcca ataaaggtg agacacgggt tctgtgggta atacctcta ctatgtgaat 1380
 aagcaggaag gaaagtcact ctatgtgaaa ggagagccga tcatcaactt ctacgatccc 1440
 ctgggtgttc ccagtgatga gttcgacgcc tctatcagcc aggtgaatga aaagatcaac 1500
 caatccctgg ccttcatacg gaaatcagat gagctgttag gctcaggcta catacccgaa 1560
 gcaccgagag atggtaagc gtatgtgcgg aaggatggag agtgggtcct tctgtcaact 1620
 ttctggggcg ggggtgggag cggagcgga ggttcagggg gtggaggggc aggcggagga 1680
 ggcagcgaca aaactcacac ttgtccgctc tgtcccgtc cagagctcct tggcggacce 1740
 tccgttttcc tgtttctcc gaaacccaag gatacgtga tgatttcacg cacaccagaa 1800
 gtgacatgtg tgggtgtaga tgtgtccat gaagatccgg aggtgaagtt taactggtat 1860
 gtcgatggtg tggagttca taacgctaag acgaaaccac gggaggagca gtacaattcc 1920
 acctaccgtg tagtctctgt getgaccgtt ttgcatcagg attggctgaa tggtaaagag 1980
 tataagtga aagtgtcaa caaggetctg ccagccccta tcgaaaagac catcagtaaa 2040
 gccaaaggac agcctagaga accccaggtc tatacgtgc caccctctcg ggacgagctg 2100
 accaagaatc aggtgtcact gacttgtctg gtgaagggtc tctaccctag cgacattgcc 2160
 gtcgaatggg agtctaattg gcaaccgag aataactaca aaaccacacc gccctcttg 2220
 gacagcgatg gcagtttctt cctgtactcc aaactgactg tggacaaaag ccggtggcag 2280
 caaggcaatg tgttctcatg ctctgtcatg cacgaagccc tgcacaacca ttacaccaa 2340
 aagtcactga gctgagccc tggaaag 2367

<210> 61

<211> 2337

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> F_DS-Cav1-2GS-Fc

<400> 61

atggaacttc tcatcctgaa agccaatgcc attacgacca ttctgacagc cgtaaccttt 60
 tgctttgcaa gtggtcagaa tatcactgag gaattctacc agagtacctg tagcgcagtt 120

tctaaggggt	acttgtctgc	gcttcgcact	ggctggtaca	cctcggttat	taccattgag	180
ctgtccaaca	tcaaagagaa	caagtgcaac	ggcacegacg	ccaaagtgaa	actgattaaa	240
caggagctcg	acaaatacaa	aaatgctgtg	acagagttgc	agttgctcat	gcagtctacc	300
cctgctacga	acaaccgagc	aaggcgagaa	ctaccaagat	tcatgaacta	caccctgaat	360
aatgcgaaaa	agactaacgt	gaccctcagc	aagaagagaa	agaggcgttt	tcttgggttt	420
ttgctgggag	ttgggagcgc	tatagccagc	ggagttgctg	tgtgtaaggt	attgcaccta	480
gaaggggagg	tgaataagat	caagagtgcc	ctgctgtcca	caaacaagc	agtagtgctg	540
cttagcaatg	gggtgtccgt	tctgaccttc	aaggttctag	atctcaaaaa	ctacatcgat	600
aagcagcttc	tgccaatcct	caacaagcag	tcttgcaata	ttagcaatat	cgagacggtg	660
atagagtttc	aacagaagaa	caatcgtctg	ctcgaaatta	cacgggagtt	tagcgtcaac	720
gcaggagtga	ctactcctgt	aagcaacctac	atgttaacaa	actccgagct	gctatctctg	780
atcaatgaca	tgccaattac	aaacgaccag	aaaaagttaa	tgtcaaacaa	tgtgcagata	840
gtcaggcaac	agtcctattc	cattatgtgc	atcatcaagg	aagaagttct	ggcctatgtc	900
gtccaacttc	ccttatatgg	cgctcatagac	acgcctgtt	ggaaactgca	caccagtcct	960
ttgtgcaacta	caaacactaa	ggaggggtct	aacatctgtc	tgactaggac	agatcgcggg	1020
tggtattggg	acaatgctgg	ctcagtgage	tttttccac	aagccgaaac	atgcaaagtc	1080
cagtcgaatc	gggtgttttg	tgacacaatg	aactcaactga	ctcttccttc	cgaagtgaac	1140
ttgtgcaatg	tcgatattctt	caateccaaa	tatgactgca	agatcatgac	aagtaagacc	1200
gatgtcagca	gtagcgtcat	tacctcctc	ggtgctattg	tgtcctgtta	cggcaagacc	1260
aaatgtactg	cttctaacaa	aaatcgcggc	attattaaga	cattcagcaa	cggatgtgac	1320
tatgtctcca	ataaaggtgt	agacacggtg	tctgtgggta	atacctctca	ctatgtgaat	1380
aagcaggaag	gaaagtcact	ctatgtgaaa	ggagagccga	tcatcaactt	ctacgatecc	1440
ctgggtgttc	ccagtgatga	gttcgacgcc	tctatcagcc	aggtgaatga	aaagatcaac	1500
caatecctgg	ccttcatacg	gaaatcagat	gagctgttag	gctcaggcta	catacccgaa	1560
gcaccgagag	atggtcaagc	gtatgtgcgg	aaggatggag	agtgggtcct	tctgtcaact	1620
ttcctggggg	gtggagggtc	aggcggagga	ggcagcgaca	aaactcacac	ttgtccgcct	1680
tgteccgctc	cagagctcct	tggcggacc	tcctgtttcc	tgtttcctcc	gaaaccecaag	1740
gatacgtga	tgatttcacg	cacaccagaa	gtgacatgtg	tggtggtaga	tgtgtcccat	1800
gaagatccgg	aggtgaagtt	taactggtat	gtcgatgggt	tggaggttca	taacgctaag	1860
acgaaaccac	gggaggagca	gtacaattcc	acctaccgtg	tagtctctgt	gctgaccgtt	1920
ttgcatcagg	attggctgaa	tggtaaagag	tataagtgca	aagtgtccaa	caaggctctg	1980
ccagccccta	tcgaaaagac	catcagtaaa	gccaaaggac	agcctagaga	accccaggtc	2040
tatacgtgc	caccctctcg	ggacgagctg	accaagaatc	aggtgtcact	gacttgtctg	2100
gtgaaggget	tctaccctag	cgacattgcc	gtcgaatggg	agtctaatgg	gcaacccgag	2160
aataactaca	aaaccacacc	gcccgcttg	gacagcgatg	gcagtttctt	cctgtactcc	2220
aaactgactg	tggacaaaag	ccggtgagc	caaggcaatg	tgttctcatg	ctctgtcatg	2280
cacgaagccc	tgcaacaaca	ttacacccaa	aagtcactga	gcctgagccc	tggaaag	2337

- <210> 62
 <211> 2322
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>

<223> F_DS-Cav1-1GS-Fc

<400> 62

atggaacttc	tcatacctgaa	agccaatgcc	attacgacca	ttctgacagc	cgtaaccttt	60
tgctttgcaa	gtggtcagaa	tatactgag	gaattctacc	agagtacctg	tagegcagtt	120
tctaaggggt	acttgtctgc	gcttegcact	ggctggtaga	cctcggttat	taccattgag	180
ctgtccaaca	tcaaagagaa	caagtgcaac	ggcaccgacg	ccaaagtga	actgattaaa	240
caggagctcg	acaaatacaa	aaatgctgtg	acagagttgc	agttgctcat	gcagtctacc	300
cctgctacga	acaaccgagc	aaggcgagaa	ctaccaagat	tcatgaacta	caccctgaat	360
aatgcgaaaa	agactaacgt	gacctcagc	aagaagagaa	agaggcgttt	tcttgggttt	420
ttgctgggag	ttgggagcgc	tatagccagc	ggagttgtg	tgtgtaaggt	attgcaccta	480
gaaggggagg	tgaataagat	caagagtgc	ctgctgtcca	caaacaagc	agtagtctg	540
cttagcaatg	gggtgtccgt	tctgacctc	aaggttctag	atctcaaaaa	ctacatcgat	600
aagcagcttc	tgccaatcct	caacaagcag	tcttgcaata	ttagcaatat	cgagacgggtg	660
atagagtctc	aacagaagaa	caatcgtctg	ctcgaaatta	cacgggagtt	tagcgtcaac	720
gcaggagtga	ctactcctgt	aagcactac	atgttaacaa	actccgagct	gctatctctg	780
atcaatgaca	tgccaattac	aaacgaccag	aaaaagttaa	tgtcaaacaa	tgtgcagata	840
gtcaggcaac	agtcctatct	cattatgtgc	atcatcaagg	aagaagttct	ggcctatgtc	900
gtccaacttc	ccttatatgg	cgctatagac	acgacctgtt	ggaaactgca	caccagctct	960
ttgtgcaacta	caaacactaa	ggaggggtct	aacatctgtc	tgactaggac	agatcgcggg	1020
tggtattgcg	acaatgctgg	ctcagtgagc	tttttccac	aagccgaaac	atgcaaagtc	1080
cagtcgaate	gggtgttttg	tgacacaatg	aactcactga	ctcttctctc	cgaagtgaac	1140
ttgtgcaatg	tcgatattct	caateccaaa	tatgactgca	agatcatgac	aagtaagacc	1200
gatgtcagca	gtagcgtcat	tacctcctc	ggtgctattg	tgctctgtta	cgcaagacc	1260
aaatgtactg	cttctaacaa	aaatcgcggc	attattaaga	cattcagcaa	cggatgtgac	1320
tatgtctcca	ataaaggtgt	agacacgggtg	tctgtgggta	atacctctc	ctatgtgaat	1380
aagcaggaag	gaaagtcact	ctatgtgaaa	ggagagccga	tcatcaactt	ctacgatccc	1440
ctgggtgttc	ccagtgtatg	gttcgacgcc	tctatcagcc	aggtgaatga	aaagatcaac	1500
caatccctgg	ccttcatacg	gaaatcagat	gagctgttag	gctcaggeta	catacccgaa	1560
gcaccgagag	atggtaagc	gtatgtgagg	aagatggag	agtggtctct	tctgtcaact	1620
ttcttgggcg	gaggaggcag	cgacaaaact	cacacttgtc	cgcttctctc	cgctccagag	1680
ctcttgggcg	gacctcctgt	ttctctgttt	cctccgaaac	ccaaggatac	gctgatgatt	1740
tcacgcacac	cagaagtgc	atgtgtggtg	gtagatgtgt	cccatgaaga	tccggagggtg	1800
aagtttaact	ggtatgtcga	tggtgtggag	gttcataacg	ctaagacgaa	accacgggag	1860
gagcagtaca	attccacctc	ccgtgtagtc	tctgtgctga	ccgttttgca	tcaggattgg	1920
ctgaatggta	aagagtataa	gtgcaaagtg	tccaacaagg	ctctgccagc	ccctatcgaa	1980
aagaccatca	gtaaagccaa	aggacagcct	agagaacccc	aggtctatac	gctgccaccc	2040
tctcgggacg	agctgaccaa	gaatcaggtg	teactgaact	gtctgggtgaa	ggcttctctc	2100
cctagegaca	ttgccgtcga	atgggagctc	aatgggcaac	ccgagaataa	ctacaaaacc	2160
acaccgcccc	tcttggacag	cgatggcagt	ttcttctctg	actccaaact	gactgtggac	2220
aaaagccggt	ggcagcaagg	caatgtgttc	tcctgctctg	tcctgcaaga	agccctgcac	2280
aaccattaca	cccaaaagtc	actgagcctg	agccctggaa	ag		2322

<210> 63

<211> 2367
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> FH_85-4GS-Fc

<400> 63

```

atggaactgc tgatacttaa ggctaacgcg ataactacga tcctcaccgc cgtgaccttt      60
tgctttgcct ctggccaaaa cattactgag gaattctacc agtcaacgtg cagtgcagtg      120
agccgagggt atctgtccgc cctgagaacc ggggtgtata ctcccgteat taccatcatg      180
ctgtccaaca taaaagagaa taagtgaac ggcaccgatg ctaaagtga actgatcaaa      240
caggaactcg ataaatacaa gaatgcagtt acagagcttc agctcctgat gcagagcact      300
ccggccacca ataatagggc aaggagagaa ttgccacgat ttatgaatta cacactcaac      360
aacgcgaaga aaactaacgt gactctgtcc aagaaacgta agaataactt cttgggggttc      420
tgtctgggtg taggtagcgc cattgtctct ggggtggcgc tcagcaaagt gcttcacctg      480
gaaggagagg tgaacaagat caagtctgca ctgctgteta caaacaagc agtgggtgagc      540
ctgtccaacg gagtatccgt tctggtggtc aaagtctcgg atctgaagaa ttatatcgac      600
aaacaactgc tcccattgt gaacaagcag agttgttcaa tcagcaacat agaaactgtg      660
attgagttcc aacagaagaa caataggctg ctcgaaatta ccagagagtt tagcgtcaat      720
gctgggtgca caacccagc cagcacttac atgctgacta attccgagtt gcttagcctt      780
attaacgaca tgcctatcac caatgaccag aagaagctga tgagtaataa tgtgcagatt      840
gtgcgccagc agagttacag cattatgagt attatcaaag aggaggtatt ggcttatgtg      900
gttcagcttc cgtgtatgg ggtcatcgac acacctgtt ggaagttgca taccagtccc      960
ctgtgtacga caaacaccaa ggaaggtagt aacatctgct tgacacgtac cgategggggt      1020
tggatttgcg ataacgccgg gtctgttagt ttctttctc aagccgagac atgcaaagtc      1080
cagagcaate gegtgttctg tgacacgatg aacagctgta ctttgccatc agaggttaat      1140
ctgtgcaata ccgacatctt caaccccaaa tacgactgta agatcatgac cagcaagact      1200
gatgtcagct cctccgttat aacateacte ggcgctatcg tgtcttgeta tgcaagacc      1260
aagtgtacag cgtccaataa gaatcggggc attatcaaga cattctccaa cggatgtgac      1320
tacgtgagca acaaaggagt ggacaccgtg tcagtcggaa atacactgta ttacgtgaat      1380
aagcaggagg gcaaatctct ttaactgaag ggcaaccaa tcatcaactt ctatgatccc      1440
ctcgtcttcc cttctgatga gtttgacgcc tctatttctc aggttaacga gaagatcaat      1500
cagtctctgg cttttatacg caaaagegat gaactcctgg gctcaggcta catacccgaa      1560
gcaccgagag atggtaagc gtatgtgcgg aaggatggag agtgggtcct tctgtcaact      1620
ttcctggggc ggggtggggc cggagcggga ggttcagggg gtggagggtc aggcggagga      1680
ggcagcgaca aaactcacac ttgtccgctc tgccccgctc cagagctcct tggcggaccc      1740
tccgttttcc tgtttctctc gaaacccaag gatacgetga tgatttcaag cacaccagaa      1800
gtgacatgtg tgggtgtaga tgtgtcccat gaagatccgg aggtgaagtt taactggtat      1860
gtcgatggtg tggaggttca taacgctaag acgaaaccac gggaggagca gtacaattcc      1920
acctaccgtg tagtctctgt gctgaccgtt ttgcatcagg attggctgaa tggtaaagag      1980
tataagtgca aagtgtccaa caagctctct ccagecceta tegaaaagac catcagtaaa      2040
gccaaggac agcctagaga accccaggtc tatacgetgc caccctctcg ggacgagctg      2100
accaagaate aggtgtcact gacttgtctg gtgaagggtc tctaccctag cgacattgcc      2160
gtcgaatggg agtetaatgg gcaacccgag aataactaca aaaccacacc gccctctttg      2220

```

gacagcgatg gcagtttctt cctgtactcc aaactgactg tggacaaaag ccggtggcag	2280
caaggcaatg tgttctcatg ctctgtcatg cacgaagecc tgcacaacca ttacacccaa	2340
aagtcactga gcctgagccc tggaaaag	2367

<210> 64
 <211> 2337
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> FH_85-2GS-Fc

<400> 64	
atggaactgc tgatacttaa ggctaaccgc ataactacga tcctcaccgc cgtgaccttt	60
tgctttgcct ctggccaaaa cattactgag gaattctacc agtcaacgtg cagtgcagtg	120
agccgagggt atctgtccgc cctgagaacc ggggtggtata cttccgctcat taccatcatg	180
ctgtccaaca taaaagagaa taagtgaac ggcaccgatg ctaaagtga actgatcaaa	240
caggaacteg ataaatacaa gaatgcagtt acagagcttc agctcctgat gcagagcact	300
ccggccacca ataatagggc aaggagagaa ttgccacgat ttatgaatta cacactcaac	360
aacgcgaaga aaactaacgt gactctgtcc aagaaacgta agaataactt cttgggggttc	420
tgtctgggtg taggtagcgc cattgtctct ggggtggcgc tcagcaaagt gcttcaacctg	480
gaaggagagg tgaacaagat caagtctgca ctgctgteta caaacaagc agtgggtgagc	540
ctgtccaacg gagtatccgt tctggtggtc aaagtcctgg atctgaagaa ttatatcgac	600
aaacaactgc tccccattgt gaacaagcag agttgttcaa tcagcaacat agaaactgtg	660
attgagttcc aacagaagaa caataggctg ctcgaaatta ccagagagtt tagcgtcaat	720
gctgggtgca caacccagc cagcacttac atgctgacta attccgagtt gcttagcctt	780
attaacgaca tgcctatcac caatgaccag aagaagctga tgagtaataa tgtgcagatt	840
gtgcgccagc agagttacag cattatgagt attatcaaag aggaggtatt ggcttatgtg	900
gttcagcttc cgctgtatgg ggtcatcgac acacctgtt ggaagttgca taccagtccc	960
ctgtgtacga caaacaccaa ggaaggtagt aacatctgct tgacacgtac cgategggggt	1020
tggatttgcg ataacgccgg gtctgttagt ttctttctc aagccgagac atgcaaagtc	1080
cagageaatc gegtgttctg tgacacgatg aacagctgta ctttgccatc agaggttaat	1140
ctgtgcaata ccgacatctt caaccccaaa tacgactgta agatcatgac cagcaagact	1200
gatgtcagct cctccgttat aacatactc ggcgctatcg tgtcttgeta tggaagacc	1260
aagtgtacag cgtccaataa gaatcggggc attatcaaga cattctccaa cggatgtgac	1320
tacgtgagca acaaaggagt ggacaccgtg tcagtcggaa atacactgta ttacgtgaat	1380
aagcaggagg gcaaatctct ttaactgaag ggcaaccaa tcatcaactt ctatgatccc	1440
ctcgtcttcc cttctgatga gtttgacgcc tctatttctc aggttaacga gaagatcaat	1500
cagtctctgg cttttatacg caaaagcgat gaactcctgg gctcaggcta catacccgaa	1560
gcaccgagag atggtaacgc gtatgtgcgg aaggatggag agtgggtcct tetgtcaact	1620
ttctgggggg gtggagggtc aggcggagga ggcagcgaca aaactcacac ttgtccgctt	1680
tgteccgctc cagagctcct tggcggacce tccgttttcc tgtttctcc gaaaccaag	1740
gatacgetga tgatttcaag cacaccagaa gtgacatgtg tgggtgtaga tgtgtcccac	1800
gaagatccgg aggtgaagtt taactggtat gtcgatggtg tggaggttca taacgctaag	1860

acgaaaccac	gggaggagca	gtacaattcc	acctaccgtg	tagtctctgt	gctgaccgtt	1920
ttgcatcagg	attggetgaa	tggtaaagag	tataagtgca	aagtgtccaa	caaggetctg	1980
ccagccctta	tcgaaaagac	catcagtaaa	gccaaaggac	agcctagaga	accccaggtc	2040
tatacgtctg	caccctctcg	ggacgagctg	accaagaatc	aggtgtcact	gacttgtctg	2100
gtgaaggget	tctaccctag	cgacattgcc	gtcgaatggg	agtetaatgg	gcaacccgag	2160
aataactaca	aaaccacacc	gcccgtcttg	gacagcgatg	gcagtttctt	cctgtactcc	2220
aaactgactg	tggacaaaag	ccggtggcag	caaggcaatg	tgttctcatg	ctctgtcatg	2280
cacgaagccc	tgcacaacca	ttacacceaa	aagtcactga	gcctgagccc	tggaaag	2337

<210> 65

<211> 2322

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> FH_85-1GS-Fc

<400> 65

atggaactgc	tgatacttaa	ggctaaccgg	ataactacga	tcctcaccgc	cgtagccttt	60
tgctttgcct	ctggccaaaa	cattactgag	gaattctacc	agteaactgt	cagtgcagtg	120
agccgagggt	atctgtccgc	cctgagaacc	gggtgggtata	cttccgtcat	taccatcatg	180
ctgtccaaca	taaaagagaa	taagtgaac	ggcaccgatg	ctaaagtga	actgatcaaa	240
caggaacteg	ataaatacaa	gaatgcagtt	acagagcttc	agctcctgat	gcagagcact	300
ccggccacca	ataatagggc	aaggagagaa	ttgccacgat	ttatgaatta	cacactcaac	360
aacgcgaaga	aaactaacgt	gactctgtcc	aagaaacgta	agaataactt	cttgggggttc	420
tgtctgggtg	taggtagcgc	cattgtctct	ggggtggcgc	tcagcaaagt	gcttcaacctg	480
gaaggagagg	tgaacaagat	caagtctgca	ctgctgtcta	caaacaaagc	agtggtgagc	540
ctgtccaacg	gagtatccgt	tctgggtggtc	aaagtcctgg	atctgaagaa	ttatatcgac	600
aaacaactgc	tccccattgt	gaacaagcag	agttgttcaa	tcagcaacat	agaaactgtg	660
attgagtcc	aacagaagaa	caataggctg	ctcgaaatta	ccagagagtt	tagcgtcaat	720
gctgggtgca	caacccagct	cagcacttac	atgctgacta	attccgagtt	gcttagcctt	780
attaacgaca	tgcctatcac	caatgaccag	aagaagctga	tgagtaataa	tgtgcagatt	840
gtgcgccagc	agagttacag	cattatgagt	attatcaaag	aggaggtatt	ggcttatgtg	900
gttcagcttc	cgtgtatgg	ggctatcgac	acacctgtt	ggaagttgca	taccagtccc	960
ctgtgtacga	caaacaccaa	ggaaggtagt	aacatctgct	tgacacgtac	cgatcgggggt	1020
tggatttgcg	ataacgccgg	gtctgttagt	ttctttctct	aagccgagac	atgcaaagtc	1080
cagageaatc	gegtgttctg	tgacacgatg	aacagctgta	ctttgccatc	agaggttaat	1140
ctgtgcaata	ccgacatctt	caaccccaaa	tacgactgta	agatcatgac	cagcaagact	1200
gatgtcagct	ctctcgttat	aacatcactc	ggcctatcgc	tgtcttggta	tgcaagacc	1260
aagtgtacag	cgtccaataa	gaatcggggc	attatcaaga	cattctccaa	eggatgtgac	1320
tacgtgagca	acaaaggagt	ggacaccgtg	tcagtcggaa	atacactgta	ttacgtgaat	1380
aagcaggagg	gcaaatctct	ttacgtgaag	ggcgaaccaa	tcatecaactt	ctatgatccc	1440
ctcgtcttct	cttctgatga	gtttgacgcc	tctatttctc	aggttaacga	gaagatcaat	1500

cagtctctgg cctttatacg caaaagcgat gaactcctgg gctcaggeta catacccga 1560
 gcaccgagag atggtaage gtatgtgegg aaggatggag agtgggtcct tetgtcaact 1620
 ttctctggcg gaggaggcag cgacaaaact cacacttgtc cgccttgtcc cgtccagag 1680
 ctctctggcg gaccctcgt tttctgttt cctccgaaac ccaaggatac gctgatgatt 1740
 tcacgcacac cagaagtac atgtgtggtg gtagatgtgt cccatgaaga tccggagggtg 1800
 aagtttaact ggtatgtcga tgggtggag gttcataacg ctaagacgaa accacgggag 1860
 gagcagtaca attccaccta ccgtgtagtc tctgtgctga ccgttttga tcaggattgg 1920
 ctgaatggta aagagtataa gtgcaaagtg tccaacaagg ctctgccagc ccctatcgaa 1980
 aagaccatca gtaaagccaa aggacagcct agagaacccc aggtctatac gctgccacc 2040
 tctcgggag agctgaccaa gaatcagggt tcaactgact gtctggtgaa gggtttctac 2100
 cctagcgaca ttgccgtcga atgggagtct aatgggcaac ccgagaataa ctacaaaacc 2160
 acaccgcccg tcttgacag cgatggcagt ttcttctgt actccaaact gactgtggac 2220
 aaaagccgtt ggcagcaagg caatgtgttc tcatgctctg tcatgcacga agccctgcac 2280
 aaccattaca cccaaaagtc actgagcctg agccctggaa ag 2322

<210> 66

<211> 1713

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> F_DS-Cav1-CC02

<400> 66

atggaacttc tcatcctgaa agccaatgcc attacgacca ttctgacagc cgtaaccttt 60
 tgctttgcaa gtggtcagaa tatcactgag gaattctacc agagtacctg tagcgcagtt 120
 tctaaggggt acttgtctgc gcttcgcaact ggctggtaca cctcggttat taccattgag 180
 ctgtccaaca tcaaagagaa caagtgcaac ggcaccgacg ccaaagtga actgattaaa 240
 caggagctcg acaatacaaa aatgctgtg acagagttgc agttgctcat gcagtctacc 300
 cctgctacga acaaccgagc aaggcgagaa ctaccaagat tcatgaacta cacctgaat 360
 aatgcgaaaa agactaacgt gaccctcagc aagaagagaa agagcgcttt tcttgggttt 420
 ttgctgggag ttgggagcgc tatagccagc ggagttgctg tgtgtaaggt attgcacct 480
 gaaggggagg tgaataagat caagagtgcc ctgctgtcca caacaaagc agtagtgtcg 540
 cttagcaatg ggggtgctgt tctgacctc aaggttctag atctcaaaaa ctacatgat 600
 aagcagcttc tgccaatct caacaagcag tcttgagta ttagcaatat cgagacgggtg 660
 atagagtctc aacagaagaa caatcgtctg ctcgaaatta cacgggagtt tagcgtcaac 720
 gcaggagtga ctactcctgt aagcactac atgttaacaa actccgagct gtatctctg 780
 atcaatgaca tgccaattac aaacgaccag aaaaagttaa tgtaaacaa tgtgcagata 840
 gtcaggcaac agtctatctc cattatgtgc atcatcaagg aagaagttct ggctatgtc 900
 gtccaacttc cttatatgg cgctatagac acgacctgtt ggaaactgca caccagctct 960
 ttgtgacta caaacactaa ggagggtct aacatctgtc tgactaggac agatcgcggg 1020
 tggatttgcg acaatgctgg ctcaagtgc tttttcccac aagccgaaac atgcaaagtc 1080
 cagtcgaatc ggggtttttg tgacacaatg aactcaactga ctcttccttc cgaagtgaac 1140
 ttgtgcaatg tegatatctt caatcccaaa tatgactgca agatcatgac aagtaagacc 1200

gatgtcagca gtagcgtcat tacctccctc ggtgctattg tgtcctgtta cggcaagacc 1260
aatgtactg cttetaacaa aaatcgcggc attattaaga cattcagcaa cggatgtgac 1320
tatgtctcca ataaaggtgt agacacgggtg tctgtgggta atacctceta ctatgtgaat 1380
aagcaggaag gaaagtcact ctatgtgaaa ggagagccga tcatcaactt ctacgatecc 1440
ctgggtgttc ccagtgatga gttcgacgcc tctatcagcc aggtgaatga aaagatcaac 1500
caatccctgg ccttcatacg gaaatcagat gagctgttag ggtctggcta catccctgaa 1560
gcaccagag atggtcaggc ctatgtgagg aaagatggcg aatgggtcct gctgtccacc 1620
ttcctgatag cgttgccct ggagaaaatc gcccttgca tggagaagat tgcctcgc 1680
ttggagaagg actacaagga cgatgacgac aaa 1713

<210> 67

<211> 1713

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> F_DS-Cav1-CC03

<400> 67

atggaacttc tcatcctgaa agccaatgcc attacgacca ttctgacagc cgtaaccttt 60
tgctttgcaa gtggtcagaa tateactgag gaattctacc agagtacctg tagcgcagtt 120
tetaaggggt acttgtctgc gettegcact ggctggta cctcggttat taccattgag 180
ctgtccaaca tcaaagagaa caagtgaac ggcaccgacg ccaaagtga actgattaaa 240
caggagctcg acaaatacaa aaatgctgtg acagagttgc agttgctcat gcagtctacc 300
cctgctacga acaaccgagc aaggcgagaa ctaccaagat tcatgaacta caccctgaat 360
aatgcgaaaa agactaacgt gaccctcagc aagaagagaa agaggcgttt tcttgggttt 420
ttgctgggag ttgggagcgc tatagccagc ggagttgctg tgtgtaaggt attgcacct 480
gaaggggagg tgaataagat caagagtgc ctgctgtcca caaacaagc agtagtgtcg 540
cttagcaatg gggtgtccgt tctgacctc aaggttctag atctcaaaaa ctacatgat 600
aagcagcttc tgccaatcct caacaagcag tcttgagta ttagcaatat cgagacgggtg 660
atagagttc aacagaagaa caatcgtctg ctcgaaatta cacgggagtt tagcgtcaac 720
gcaggagtga ctactcctgt aagcacctac atgttaacaa actccgagct gctatctctg 780
atcaatgaca tgccaattac aaacgaccag aaaaagttaa tgtcaacaa tgtgcagata 840
gtcaggcaac agtctatc cattatgtgc atcatcaagg aagaagttct ggctatgtc 900
gtccaacttc cttatattgg cgtcatagac acgacctgtt ggaaactgca caccagctc 960
ttgtgacta caaacactaa ggaggggtct aacatctgtc tgactaggac agatcgcggg 1020
tggtattgag acaatgctgg ctacgtgagc ttttccac aagccgaaac atgcaaagtc 1080
cagtcgaate gggtgttttg tgacacaatg aactcactga ctcttccttc cgaagtgaac 1140
ttgtgcaatg tcatatctt caateccaaa tatgactgca agatcatgac aagtaagacc 1200
gatgtcagca gtagcgtcat tacctccctc ggtgctattg tgtcctgtta cggcaagacc 1260
aatgtactg cttetaacaa aaatcgcggc attattaaga cattcagcaa cggatgtgac 1320
tatgtctcca ataaaggtgt agacacgggtg tctgtgggta atacctceta ctatgtgaat 1380
aagcaggaag gaaagtcact ctatgtgaaa ggagagccga tcatcaactt ctacgatecc 1440
ctgggtgttc ccagtgatga gttcgacgcc tctatcagcc aggtgaatga aaagatcaac 1500

caatccctgg ccttcatacg gaaatcagat gagctgtag gatctggcta cattcccga	1560
gctcctagag atggccagge ctatgtgagg aaagatgggg agtgggtgtt getgagcacc	1620
ttcctcatca aactggagct ggagaagatt aagctggaac tggagaaaat caagctcgaa	1680
cttgagaagg actacaagga cgatgacgac aaa	1713

<210> 68
 <211> 1713
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> F_DS-Cav1-CC07

<400> 68	
atggaacttc tcactctgaa agccaatgcc attacgacca ttctgacagc cgtaaccttt	60
tgctttgcaa gtggtcagaa tatcactgag gaattctacc agagtacctg tagcgcagtt	120
tctaaggggt acttgctctgc gcttegcact ggctggtaca cctcggttat taccattgag	180
ctgtccaaca tcaaagagaa caagtgcac ggcaccgacg ccaaagtga actgattaaa	240
caggagctcg acaaatataa aaatgctgtg acagagttgc agttgctcat gcagtctacc	300
cctgctacga acaaccgagc aagcgagaa ctaccaagat tcatgaacta caccctgaat	360
aatgcgaaaa agactaacgt gaccctcagc aagaagagaa agaggcgttt tcttgggttt	420
ttgctgggag ttgggagcgc tatagccagc ggagttgtg tgtgtaaggt attgcaccta	480
gaaggggagg tgaataagat caagagtgc ctgctgtcca caaacaagc agtagtgtc	540
cttagcaatg ggggtgcegt tetgacctc aaggttctag atctcaaaaa ctacatcgat	600
aagcagcttc tgccaatcct caacaagcag tcttgcaata ttagcaatat cgagacgggt	660
atagagtctc aacagaagaa caatcgtctg ctcgaaatta cacgggagtt tagcgtcaac	720
gcaggagtga ctactcctgt aagcaccctac atgttaacaa actccgagct gctatctctg	780
atcaatgaca tgccaattac aaacgaccag aaaaagttaa tgtcaaacaa tgtcagata	840
gtcaggcaac agtctctatc cattatgtgc atcatcaagg aagaagttct ggctatgtc	900
gtccaacttc ctttatatgg cgctatagac acgcccgtt ggaaactgca caccagctct	960
ttgtgcaacta caaacactaa ggaggggtct aacatctgtc tgactaggac agatcgcggg	1020
tggtattgag acaatgctgg ctcaagtgc ttttcccac aagccgaaac atgcaaagtc	1080
cagtcgaate ggggtttttg tgacacaatg aactcactga ctcttccttc cgaagtgaac	1140
ttgtgcaatg tcatatctt caatcccata tatgactgca agatcatgac aagtaagacc	1200
gatgtagca gttagctcat tacctccctc ggtgctattg tgctctgtta cgcaagacc	1260
aatgtactg ctttaacaa aaatcgcggc attattaaga cattcagca cggatgtgac	1320
tatgtctcca ataaaggtg agacacgggt tetgtgggta ataccctcta ctatgtgaat	1380
aagcaggaag gaaagtcact ctatgtgaaa ggagagccga tcatcaactt ctacgatccc	1440
ctggtgttcc cagtgatga gttcgacgcc tctatcagcc aggtgaatga aaagatcaac	1500
caatccctgg ccttcatacg gaaatcagat gagctgtag gtccgggta catacccga	1560
gctcctagag atggacagge ctatgtgagg aaagatggcg aatgggtctt actgagcacc	1620
ttcttctcc atctgcaat tgagaagcta cacctccata tcgagaaact gcattctcac	1680
atcgagaagg actacaagga cgatgacgac aaa	1713

<210> 69
 <211> 1713
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> F_DS-Cav1-CC08

<400> 69
 atggaacttc tcatectgaa agccaatgcc attacgacca ttctgacage cgtaaccttt 60
 tgctttgcaa gtggtcagaa tateactgag gaattctacc agagtacctg tagcgcagtt 120
 tetaaggggt acttgtctgc gcttegcact ggctggtaca ccteggttat taccattgag 180
 ctgtccaaca tcaaagagaa caagtgaac ggcaccgacg ccaaagtga actgattaaa 240
 caggagctcg acaatacaaa aatgtctgtg acagagttgc agttgctcat gcagtctacc 300
 cctgctacga acaaccgagc aaggcgagaa ctaccaagat tcatgaacta caccctgaat 360
 aatgcgaaaa agactaacgt gaccctcagc aagaagagaa agaggcgttt tcttgggttt 420
 ttgctgggag ttgggagcgc tatagccagc ggagttgtct tgtgtaaggt attgcaccta 480
 gaaggggagg tgaataagat caagagtgcc ctgctgtcca caaacaagc agtagtgtcg 540
 cttagcaatg ggggtgcegt tctgaccttc aagttctag atctcaaaaa ctacatcgat 600
 aagcagcttc tgccaatcct caacaagcag tcttgcaata ttagcaatat cgagacgggtg 660
 atagagtctc aacagaagaa caatcgtctg ctcgaaatta cacgggagtt tagcgtcaac 720
 gcaggagtga ctactcctgt aagcaacctac atgttaacaa actccgagct gtatctctg 780
 atcaatgaca tgccaattac aaacgaccag aaaaagttaa tgtaacaaca tgtcgagata 840
 gtcaggcaac agtccatctc cattatgtgc atcatcaagg aagaagttct ggccatgtgc 900
 gtccaacttc cttatatagg cgtecatagac acgcccgttt ggaaactgca caccagctct 960
 ttgtgcaacta caaacactaa ggaggggtct aacatctgtc tgactaggac agatcgcggg 1020
 tggatttgcg acaatgctgg ctcaagtgagc tttttcccac aagccgaaac atgcaaagtc 1080
 cagtcgaatc ggggtgtttg tgacacaatg aactcaactga ctcttccttc cgaagtgaac 1140
 ttgtgcaatg tegatatctt caateccaaa tatgactgca agatcatgac aagtaagacc 1200
 gatgtcagca gtagcgtcat tacctcctc ggtgctattg tgtcctgtta cggcaagacc 1260
 aatgtactg cttctaacaa aaatcgcggc attattaaga cattcagcaa cggatgtgac 1320
 tatgtctcca ataaaggtgt agacacgggtg tctgtgggta atacctctc ctatgtgaat 1380
 aagcaggaag gaaagtcact ctatgtgaaa ggagagccga tcatcaactt ctacgatecc 1440
 ctgggtgttc ccagtgatga gttcgacgcc tetatcagcc aggtgaatga aaagatcaac 1500
 caatccctgg ccttcatacg gaaatcagat gagctgttag gaagcggcta cattcccgaa 1560
 gctcctagag atggtcaggc ctatgtgagg aaagatgggg aatgggtctt actgtccacc 1620
 ttccttctca agttggagat ccaccatctg aagctagaga tccatcaect caaactggag 1680
 atacaccatg actacaagga cgatgacgac aaa 1713

<210> 70
 <211> 1713
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

<223> FH_82-CC07

<400> 70

```

atggaactgc tgataacttaa ggctaacgcg ataactacga tcctcaccgc cgtgaccttt      60
tgctttgctt ctggccaaaa cattactgag gaattctacc agtcaacgtg cagtgcagtg      120
agccgagggg atctgtccgc cctgagaacc ggggtggata ctcccgteat taccatcgag      180
ctgtccaaca taaaagagaa taagtgaac  ggcaccgatg ctaaagtga  actgatcaaa      240
caggaactcg ataaatacaa gaatgcagtt acagagcttc agtcctgat  gcagagcact      300
ccggccacca ataatagggc aaggagagaa ttgccacgat ttatgaatta cacactcaac      360
aacgcgaaga aaactaacgt gactctgtcc aagaaacgta agaataactt cttggggttc      420
tgtctgggtg taggtagcgc cattgcttet ggggtggccg tcagcaaagt gcttcacctg      480
gaaggagagg tgaacaagat caagtctgca ctgctgteta caaacaagc agtgggtgagc      540
ctgtccaacg gagtatccgt tctggtggtc aaagtcctgg atctgaagaa ttatatcgac      600
aaacaactgc tccccattgt gaacaagcag agttgttcaa tcagcaacat agaaactgtg      660
attgagttcc aacagaagaa caataggctg ctcgaaatta ccagagagtt tagcgtcaat      720
gctggtgtca caacccagc cagcacttac atgctgacta attccgagtt gcttagcctt      780
attaacgaca tgcctatcac caatgaccag aagaagctga tgagtaataa tgtgcagatt      840
gtgcgccagc agagttacag cattatgagt attatcaaag aggaggtatt gcttatgtg      900
gttcagcttc cgtgttatgg ggtcatcgac acaccttgtt ggaagttgca taccagtccc      960
ctgtgtacga caaacaccaa ggaaggtagt aacatctgct tgacacgtac cgateggggg      1020
tggtatttgcg ataacgccgg gtctgttagt ttctttctc aagccgagac atgcaaagtc      1080
cagagcaate gegtgttctg tgacacgatg aacagctgta ctttgccatc agaggttaat      1140
ctgtgcaata ccgacatctt caaccccaaa tacgactgta agatcatgac cagcaagact      1200
gatgtcagct cctccgttat aacatcactc ggcctatcgc tgtcttgeta tgcaagacc      1260
aagtgtacag cgtccaataa gaatcggggc attatcaaga cattctcaa cggatgtgac      1320
tacgtgagca acaaaggagt ggacaccgtg tcagtcggaa atacactgta ttacgtgaat      1380
aagcaggagg gcaaactctt ttacgtgaag ggccaaccaa tcatcaactt ctatgatccc      1440
ctcgtcttcc cttctgatga gtttgacgc tctatttctc aggttaacga gaagatcaat      1500
cagtctctgg cttttatacg caaaagegat gaactcctgg gatcaggcta catcccgaa      1560
gctccaaggg acggacaagc atacgtacga aaagatggcg aatgggtctt actgagcacc      1620
ttcttgcctc atctgcatat tgagaageta cacctccata tcgagaaact geatcttcc      1680
atcgagaagg actacaagga cgatgacgac aaa      1713

```

<210> 71

<211> 1713

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> FH_85-CC07

<400> 71

atggaactgc tgataacttaa ggctaacgcg ataactacga tctcaccgc cgtgaccttt 60
 tgcctttgect ctggccaaaa cattactgag gaattctacc agtcaacgtg cagtgcagtg 120
 agccgagggt atctgtccgc cctgagaacc ggggtgtata ctccgctcat taccatcatg 180
 ctgtccaaca taaaagagaa taagtgaac ggcaccgatg ctaaagtga actgatcaaa 240
 caggaactcg ataaataca gaatgcagtt acagagcttc agctcctgat gcagagcaact 300
 ccggccacca ataatagggc aaggagagaa ttgccacgat ttatgaatta cacactcaac 360
 aacgcgaaga aactaacgt gactctgtcc aagaaacgt aagaataactt cttgggggttc 420
 tgtctgggtg taggtagcgc cattgtctct ggggtggcgg tcagcaaagt gcttcacctg 480
 gaaggagagg tgaacaagat caagtctgca ctgctgtcta caaacaagc agtggtgagc 540
 ctgtccaacg gagtaccgt tctggtggtc aaagctctgg atctgaagaa ttatatcgac 600
 aaacaactgc tccccattgt gaacaagcag agttgttcaa tcagcaacat agaaactgtg 660
 attgagttcc aacagaagaa caataggctg ctcgaaatta ccagagagtt tagcgtcaat 720
 gctggtgtca caacccagc cagcacttac atgctgacta attccgagtt gcttagcctt 780
 attaacgaca tgcctatcac caatgaccag aagaagctga tgagtaataa tgtgcagatt 840
 gtgcgccagc agagttacag cattatgagt attatcaaag aggaggtatt ggcttatgtg 900
 gttcagcttc cgtgtatagg ggtcaccgac acacctgtt ggaagttgca taccagtcct 960
 ctgtgtacga caaacaccaa ggaaggtagt aacatctgct tgacacgtac cgatcgggggt 1020
 tggatttgcg ataacccgg gctgtttagt ttctttctc aagccgagac atgcaaagtc 1080
 cagagcaate gegtgttctg tgacacgatg aacagctgta ctttgccatc agaggttaat 1140
 ctgtgcaata ccgacatctt caaccccaaa tacgactgta agatcatgac cagcaagact 1200
 gatgtcagct cctccgttat aacatcactc ggcctatcgt tgtcttgcta tggaagacc 1260
 aagtgtacag cgtccaataa gaatcggggc attatcaaga cattctcaa cggatgtgac 1320
 tacgtgagca acaaaggagt ggacaccgtg tcagtcggaa atacactgta ttacgtgaat 1380
 aagcaggagg gcaaatctct ttacgtgaag ggccaaccaa tcatcaactt ctatgatccc 1440
 ctcgtcttcc cttctgatga gtttgacgcc tctatttctc aggttaacga gaagatcaat 1500
 cagtctctgg cttttatacg caaaagcgt gaactcctgg gatcaggeta cattcccga 1560
 gctccaaggg accgacaagc atacgtacga aaagatggcg aatgggtctt actgagcacc 1620
 ttcttgctcc atctgcatat tgagaagcta cacctccata tcgagaaact gcattctcac 1680
 atcgagaagg actacaagga cgatgacgac aaa 1713

<210> 72

<211> 2184

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> F_DC-Cav1-HBcCN

<400> 72

atggaacttc tcactctgaa agccaatgcc attacgacca ttctgacagc cgtaaccttt 60
 tgcctttgcaa gtggctcagaa tatcactgag gaattctacc agagtacctg tagcgcagtt 120
 tctaaggggt acttgtctgc gcttegcact ggctgtgata cctcgttat taccattgag 180
 ctgtccaaca tcaaagagaa caagtgaac ggcaccgacg ccaaagtga actgattaaa 240
 caggagctcg acaatacaaa aatgctgtg acagagttgc agttgctcat gcagcttacc 300

cctgctacga acaaccgagc aaggcgagaa ctaccaagat tcatgaacta caccctgaat 360
 aatgcegaana agaactaacgt gaccctcage aagaagagaa agaggcgttt tcttgggttt 420
 ttgctgggag ttgggagcgc tatagccagc ggagttgctg tgtgtaaggt attgcaccta 480
 gaaggggagg tgaataagat caagagtgc ctgctgtcca caaacaagc agtagtgcg 540
 cttagcaatg ggggtgctgt tetgacctc aaggttctag atctcaaaaa ctacatgat 600
 aagcagcttc tgccaatcct caacaagcag tcttgcaata ttagcaatat cgagacgggtg 660
 atagagttc aacagaagaa caatcgtctg ctcgaaatta cacgggagtt tagcgtcaac 720
 gcaggagtga ctactcctgt aagcacctac atgttaacaa actccgagct gctatctctg 780
 atcaatgaca tgccaattac aaacgaccag aaaaagttaa tgtcaacaa tgtgcagata 840
 gtcaggcaac agtcttattc cattatgtgc atcatcaagg aagaagttct ggctatgtc 900
 gtccaacttc cttatatagg cgctatagac acgacctgtt ggaaactgca caccagctct 960
 ttgtgcaacta caaacactaa ggagggtctt aacatctgtc tgactaggac agatcgcggg 1020
 tggatttggc acaatgctgg ctcaagtgcg ttttcccaac aagccgaaac atgcaaagtc 1080
 cagtcgaatc ggggtgtttg tgacacaatg aactcaactga ctcttccttc cgaagtgaac 1140
 ttgtgcaatg tcatatctt caatcccaaa tatgactgca agatcatgac aagtaagacc 1200
 gatgtcagca gtagcgtcat tacctcctc ggtgctattg tgtcctgtta cggcaagacc 1260
 aatgtactg ctttaacaa aaatcgcggc attattaaga cattcagca cggatgtgac 1320
 tatgtctcca ataaaggtg agacacgggt tctgtgggta atacctcta ctatgtgaat 1380
 aagcaggaag gaaagtcact ctatgtgaaa ggagagccga tcatcaactt ctacgatccc 1440
 ctggtgttcc cagtgatga gttcgacgc tctatcagcc aggtgaatga aaagatcaac 1500
 caatccctgg ccttcatacg gaaatcagat gagctgttag gctcaggcta catacccgaa 1560
 gcaccgagag atggtcaagc gtatgtgcgg aaggatggag agtgggtcct tctgtcaact 1620
 ttcttggcg ggggtgggag cggagcgga ggttcagggg gtggagggtc aggcggagga 1680
 ggcagcgtt ccaggaggtt agtggctctc tacgtcaac tgaacatggg ccttaagatc 1740
 cgtcagttgc tgtggttcca catttccgc ctaaccttg gcagagagac tgtgctggag 1800
 tacctggtgt catttggcgt gtggattegc actcctccag cagcaagacc cccaaatgag 1860
 cctatctgt ccacgttacc agagaccacc gttgttgggg gaggtggtt tggagggggc 1920
 ggatctggcg gagtggcag tggggcggtt ggaagtggcg ctagcgtcga gttgctcagc 1980
 ttcttccct cggacttctt tccgtccatc agggatctgc tggacacagc cagtgtctc 2040
 tategggaag cactggaate tccgaacac agctctctc accatacagc ccttcgacaa 2100
 gccatactct gctggggcga actgatgaat ctgccacat gggtagggtc aggggggagc 2160
 gactacaagg acgatgacga caaa 2184

<210> 73

<211> 2184

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> FH_85-HBcCN

<400> 73

atggaactgc tgatacttaa ggctaacgcg ataactacga tctcaccgc cgtgaccttt 60
 tgctttgctt ctggccaaaa cattactgag gaattctacc agtcaactg cagtgcagtg 120

```

agccgagggt atctgtccgc cctgagaacc ggggtgtata ctcccgcat taccatcatg 180
ctgtccaaca taaaagagaa taagtgcaac ggcaccgatg ctaaagtga actgatcaaa 240
caggaactcg ataaatacaa gaatgcagtt acagagcttc agctcctgat gcagagcact 300
ccggccacca ataatagggc aaggagagaa ttgccacgat ttatgaatta cacactcaac 360
aacgcgaaga aaactaacgt gactctgtcc aagaaacgta agaataactt cttggggttc 420
tgtctgggtg taggtagcgc cattgtctct ggggtggcgc tcagcaaagt gcttcacctg 480
gaaggagagg tgaacaagat caagtctgca ctgctgtcta caaacaagc agtgggtgagc 540
ctgtccaacg gagtatccgt tctgggtggc aaagtcctgg atctgaagaa ttatatcgac 600
aaacaactgc tccccattgt gaacaagcag agttgttcaa tcagcaacat agaaactgtg 660
attgagttcc aacagaagaa caataggctg ctcgaaatta ccagagagtt tagcgtcaat 720
getgggtgca caacccagc cagcacttac atgctgacta attccgagtt gcttagcctt 780
attaacgaca tgcctatcac caatgaccag aagaagctga tgagtaataa tgtgcagatt 840
gtgcccagc agagttacag cattatgagt attatcaaag aggaggtatt ggcttatgtg 900
gttcagcttc cgtgtatgg ggtcatcgac acacctgtt ggaagttgca taccagtccc 960
ctgtgtacga caaacaccaa ggaaggtagt aacatctgct tgacacgtac cgatcgggggt 1020
tggtattggc ataacgccgg gctctgttagt ttctttctc aagccgagac atgcaaagtc 1080
cagagcaatc gegtgtctg tgacacgatg aacagctgta ctttgccatc agaggttaat 1140
ctgtgcaata ccgacatctt caaccccaaa tacgactgta agatcatgac cagcaagact 1200
gatgtcagct cctccgttat aacatcactc ggcgctatcg tgtcttgcta tggcaagacc 1260
aagtgtacag cgtccaataa gaatcggggc attatcaaga cattctcaa cggatgtgac 1320
tacgtgagca acaaggaggt ggacaccgtg tcagtcggaa atacactgta ttacgtgaat 1380
aagcaggagg gcaaatctct ttaactgaa ggcgaaccaa tcatcaactt ctatgatecc 1440
ctcgtcttcc cttctgatga gtttgacgcc tctatttctc aggttaacga gaagatcaat 1500
cagtctctgg cttttatacg caaaagcgat gaactcctgg gatcaggcta cattcccga 1560
gctccaaggg acggacaagc gtatgtgcgg aaggatggag agtgggtcct tctgtcaact 1620
ttcctggggc ggggtgggag cggagggcga ggttcagggg gtggaggggc aggcggagga 1680
ggcagcgtt ccaggaggtt agtggctctc tacgtcaacg tgaacatggg ccttaagatc 1740
cgtcagttgc tgtgttcca catttccgcc ctaaccttg gcagagagac tgtctggag 1800
tacctgggtg catttggcgt gtggatctgc actcctccag cagcaagacc cccaaatgcg 1860
cctatctgt ccacgttacc agagaccacc gttgttgggg gaggtgggtc tggagggggc 1920
ggatctggcg gaggtggcag tggggcggtt ggaagtggcg ctacgctega gttgctcagc 1980
ttccttccct cggacttctt tccgtccatc agggatctgc tggacacagc cagtctctc 2040
tategggaag cactggaate tcccgaacac agctctctc accatacagc ccttcgacaa 2100
gccatactct gctggggcga actgatgaat ctcgccacat gggtagggtc aggggggagc 2160
gactacaagg acgatgacga caaa 2184

```

<210> 74
<211> 1722
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RSV_F

<400> 74

```

atggagttgc taatcctcaa agcaaatgea attaccacaa tctcactgc agtcacattt      60
tgttttgctt ctggtcaaaa cateactgaa gaattttate aatcaacatg cagtgcagtt      120
agcaaagget atcttagtgc tctgagaact ggttggtata ccagtgttat aactatagaa      180
ttaagtaata tcaaggaaaa taagtgtaat ggaacagatg ctaaggtaaa attgataaaa      240
caagaattag ataaatataa aaatgctgta acagaattgc agttgctcat gcaaagcaca      300
ccaccaacaa acaatcgagc cagaagagaa ctaccaaggt ttatgaatta tacactcaac      360
aatgccaaaa aaaccaatgt aacattaagc aagaaaagga aaagaagatt tcttggtttt      420
ttgtttagtg ttggactcgc aatcgccagt ggcgttgctg tatctaaggt cctgcaccta      480
gaaggggaag tgaacaagat caaagtget ctactatcca caaacaaggc ttagtgcagc      540
ttatcaaatg gagttagtgt cttaaccagc aaagtgttag acctcaaaaa ctatatagat      600
aaacaattgt tacctattgt gaacaagcaa agctgcagca tatcaaatat agaaactgtg      660
atagagttec aacaaaagaa caacagacta ctagagatta ccaggaatt tagtgtaat      720
gcaggtgtaa ctacacctgt aagcaettac atgttaacta atagtgaatt attgtcatta      780
atcaatgata tgcctataac aaatgatcag aaaaagttaa tgtccaacaa tgttcaata      840
gtagacagc aaagtactc tatcatgtcc ataataaaag aggaagtctt agcatatgta      900
gtacaattac cactatatgg tgttatagat acacctgtt ggaaactaca cacatccct      960
ctatgtacaa ccaacacaaa agaagggtcc aacatctgtt taacaagaac tgacagagga     1020
tggtactgtg acaatgcagg atcagtatct ttcttccac aagctgaaac atgtaaagtt     1080
caatcaaatc gagtatcttg tgacacaatg aacagtttaa cattaccaag tgaataaat     1140
ctctgcaatg ttgacatatt caaccceaaa tatgattgta aaattatgac ttcaaaaaca     1200
gatgtaagca gctcgttat cacatcteta ggagccattg tgctatgcta tggcaaaact     1260
aatgtacag catccaataa aaatcgtgga atcataaaga cattttctaa cgggtgcgat     1320
tatgtatcaa ataaaggat ggacactgtg tctgtaggta acacattata ttatgtaaat     1380
aagcaagaag gtaaaagtct ctatgtaaaa ggtgaaccaa taataaattt ctatgacca     1440
ttagtattec cctctgatga atttgatgca tcaatatctc aagtcaacga gaagattaac     1500
cagagcctag cattattcg taaatccgat gaattattac ataatgtaaa tgcctggtaaa     1560
tccaccacaa atatcatgat aactactata attatagtga ttatagtaat attgttatca     1620
ttaattgctg ttggactgct cttatactgt aaggccagaa gcacaccagt cacactaagc     1680
aaagatcaac tgagtggat aaataatatt gcatttagta ac                          1722

```

<210> 75

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GS 連結子

<400> 75

```

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1           5           10          15
Gly Gly Gly Ser
                20

```

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種變異型 RSV F 蛋白質，其包含在與序列編號 2 之胺基酸序列具有 90% 以上的同一性之胺基酸序列中，相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 141 位的白胺酸之白胺酸或相當於 142 位的白胺酸之白胺酸，及相當於 373 位的白胺酸之白胺酸被取代成半胱胺酸而得之胺基酸序列，在前述半胱胺酸間形成雙硫鍵，具有誘導出抗 RSV 的 pre 型 F 蛋白質之抗體之能力。

【請求項 2】如請求項 1 之變異型 RSV F 蛋白質，其中，前述變異型 RSV F 蛋白質係源自於 RSV 亞型 A 或 RSV 亞型 B。

【請求項 3】如請求項 2 之變異型 RSV F 蛋白質，其中，前述 RSV 亞型 A 為 RSV A2 株或 RSV Long 株。

【請求項 4】如請求項 2 之變異型 RSV F 蛋白質，其中，前述 RSV 亞型 B 為 RSV 18537 株。

【請求項 5】如請求項 1 之變異型 RSV F 蛋白質，其中，存在於 pep27 區域的 C 末端側之構成弗林蛋白酶 (furin) 辨識部位之胺基酸係進一步以前述弗林蛋白酶辨識部位不會受到弗林蛋白酶所辨識之方式被取代。

【請求項 6】如請求項 5 之變異型 RSV F 蛋白質，其中，前述構成弗林蛋白酶辨識部位之胺基酸為選自由相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 133 位的精胺酸之精胺酸、相當於 135 位的精胺酸之精胺酸及相當於 136 位的精胺酸之精胺酸所構成之群組之胺基酸，

該胺基酸被取代成非鹼性胺基酸，

前述非鹼性胺基酸，係選自由甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、半胱胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、丙胺酸、纈胺酸、異白胺酸、白胺酸、脯胺酸、色胺酸、苯丙胺酸及甲硫胺酸所成之群。

【請求項7】一種變異型RSV F蛋白質，其包含在與序列編號3之胺基酸序列具有90%以上的同一性之胺基酸序列中，相當於序列編號1的胺基酸序列之141位的白胺酸之白胺酸或相當於142位的白胺酸之白胺酸，及相當於373位的白胺酸之白胺酸被取代成半胱胺酸，再者，選自由相當於序列編號1的胺基酸序列之133位的精胺酸之精胺酸、相當於135位的精胺酸之精胺酸及相當於136位的精胺酸之精胺酸所構成之群組之胺基酸被取代成非鹼性胺基酸而得之胺基酸序列，前述非鹼性胺基酸，係選自由甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、半胱胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、丙胺酸、纈胺酸、異白胺酸、白胺酸、脯胺酸、色胺酸、苯丙胺酸及甲硫胺酸所成之群，在前述半胱胺酸間形成雙硫鍵，具有誘導出抗RSV的pre型F蛋白質之抗體之能力。

【請求項8】如請求項6或7之變異型RSV F蛋白質，其中，前述非鹼性胺基酸為天冬醯胺酸。

【請求項9】如請求項1至7中任一項之變異型RSV F蛋白質，其中，相當於序列編號1的胺基酸序列之189位的蘇胺酸之蘇胺酸，及／或相當於190位的絲胺酸之絲胺酸進

一步被取代成疏水性胺基酸，

前述疏水性胺基酸，係各自獨立地選自由纈胺酸、異白胺酸及白胺酸所構成之群組。

【請求項 10】如請求項 1 至 7 中任一項之變異型 RSV F 蛋白質，其中，進一步地，相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 42 位的離胺酸之離胺酸被取代成精胺酸，及／或相當於 384 位的纈胺酸之纈胺酸被取代成蘇胺酸。

【請求項 11】如請求項 9 之變異型 RSV F 蛋白質，其中，進一步地，相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 42 位的離胺酸之離胺酸被取代成精胺酸，及／或相當於 384 位的纈胺酸之纈胺酸被取代成蘇胺酸。

【請求項 12】如請求項 1 至 7 中任一項之變異型 RSV F 蛋白質，其中，進一步地，相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 60 位的麩胺酸之麩胺酸被取代為非酸性胺基酸，

前述非酸性胺基酸，係選自由甲硫胺酸、苯丙胺酸、白胺酸、蘇胺酸及絲胺酸所構成之群組。

【請求項 13】如請求項 9 之變異型 RSV F 蛋白質，其中，進一步地，相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 60 位的麩胺酸之麩胺酸被取代為非酸性胺基酸，

前述非酸性胺基酸，係選自由甲硫胺酸、苯丙胺酸、白胺酸、蘇胺酸及絲胺酸所構成之群組。

【請求項 14】如請求項 10 之變異型 RSV F 蛋白質，其中，進一步地，相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 60 位的麩胺酸之麩胺酸被取代為非酸性胺基酸，

前述非酸性胺基酸，係選自由甲硫胺酸、苯丙胺酸、白胺酸、蘇胺酸及絲胺酸所構成之群組。

【請求項 15】如請求項 11 之變異型 RSV F 蛋白質，其中，進一步地，相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 60 位的麩胺酸之麩胺酸被取代為非酸性胺基酸，

前述非酸性胺基酸，係選自由甲硫胺酸、苯丙胺酸、白胺酸、蘇胺酸及絲胺酸所構成之群組。

【請求項 16】一種變異型 RSV F 蛋白質，其包含在與序列編號 2 之胺基酸序列具有 90% 以上的同一性之胺基酸序列中，相當於序列編號 1 的胺基酸序列之 60 位的麩胺酸之麩胺酸被取代成非酸性胺基酸而得之胺基酸序列，具有誘導出抗 RSV 的 pre 型 F 蛋白質之抗體之能力，

前述非酸性胺基酸，係選自由甲硫胺酸、苯丙胺酸、白胺酸、蘇胺酸及絲胺酸所構成之群組。

【請求項 17】如請求項 12 之變異型 RSV F 蛋白質，其中，前述非酸性胺基酸為甲硫胺酸。

【請求項 18】如請求項 13 之變異型 RSV F 蛋白質，其中，前述非酸性胺基酸為甲硫胺酸。

【請求項 19】如請求項 14 之變異型 RSV F 蛋白質，其中，前述非酸性胺基酸為甲硫胺酸。

【請求項 20】如請求項 15 之變異型 RSV F 蛋白質，其中，前述非酸性胺基酸為甲硫胺酸。

【請求項 21】一種變異型 RSV F 蛋白質，其係具有變異之變異型 RSV F 蛋白質，且由序列編號 9 之胺基酸序列所

構成。

【請求項 22】一種融合蛋白質，其包含如請求項 1 至 21 中任一項之變異型 RSV F 蛋白質，及融合至前述變異型 RSV F 蛋白質的 C 末端之多聚體化結構域。

【請求項 23】如請求項 22 之融合蛋白質，其中，前述多聚體化結構域為 foldon 結構域。

【請求項 24】如請求項 23 之融合蛋白質，其包含序列編號 10~13 中之任一胺基酸序列。

【請求項 25】一種多聚化體，其係如請求項 1 至 21 中任一項之變異型 RSV F 蛋白質之多聚化體，其係如前述請求項 22 至 24 中任一項之融合蛋白質經由前述多聚體化結構域進行締合而得。

【請求項 26】如請求項 24 之多聚化體，其中，前述多聚化體為三聚體。

【請求項 27】一種粒子化體，其係如請求項 1 至 21 中任一項之變異型 RSV F 蛋白質或如請求項 22 至 24 中任一項之融合蛋白質之粒子化體，前述變異型 RSV F 蛋白質或前述融合蛋白質包含粒子化結構域，前述變異型 RSV F 蛋白質或前述融合蛋白質係經由該粒子化結構域集合 2 個以上而形成粒子，前述粒子化結構域在前述變異型 RSV F 蛋白質或融合蛋白質的立體結構上，係存在於相較於抗原決定位 Φ 而言更接近於抗原決定位 I 之位置。

【請求項 28】如請求項 27 之粒子化體，其中，前述粒子化體係粒子化結構域結合至前述變異型 RSV F 蛋白質或

前述融合蛋白質的 C 末端而得之粒子化體製造用融合蛋白質經由前述粒子化結構域集合 2 個以上而得。

【請求項 29】如請求項 27 或 28 之粒子化體，其中，前述粒子化體為由如請求項 23 之融合蛋白質所構成之三聚體。

【請求項 30】如請求項 29 之粒子化體，其中，前述粒子化結構域為由序列編號 30 的胺基酸序列所構成之 Fc 結構域，該粒子化體係藉由該粒子化結構域與固定化於源自改良型 HBs 抗原之 VLP 之蛋白 A 的 Z 結構域進行結合而集合而得。

【請求項 31】如請求項 29 之粒子化體，其中，前述粒子化結構域為由序列編號 42 的胺基酸序列所構成之胜肽。

【請求項 32】如請求項 30 之粒子化體，其中，前述粒子化體製造用融合蛋白質，為由序列編號 33 或 37~39 之任一胺基酸序列所構成的蛋白質。

【請求項 33】一種粒子化體，其為多聚化體之粒子化體，前述多聚化體為由融合蛋白質所構成的三聚體，前述融合蛋白質，包含變異型 RSV F 蛋白質、融合至前述變異型 RSV F 蛋白質的 C 末端之多聚體化結構域，與粒子化結構域，且由序列編號 33 之胺基酸序列所構成，前述多聚化體係經由前述粒子化結構域集合 2 個而形成粒子。

【請求項 34】一種粒子化體製造用融合蛋白質，其包

含如請求項 1 至 21 中任一項之變異型 RSV F 蛋白質的 C 末端或如請求項 22 至 24 中任一項之融合蛋白質，及融合至其 C 末端之粒子化結構域。

【請求項 35】如請求項 34 之粒子化體製造用融合蛋白質，其中，前述粒子化結構域為由序列編號 30 的胺基酸序列所構成之 Fc 結構域。

【請求項 36】如請求項 34 之粒子化體製造用融合蛋白質，其中，前述粒子化結構域為由序列編號 42 的胺基酸序列所構成之胜肽。

【請求項 37】一種多核苷酸，其編碼出如請求項 1 至 21 中任一項之變異型 RSV F 蛋白質、如請求項 22 至 24 中任一項之融合蛋白質或如請求項 34 至 36 中任一項之粒子化體製造用融合蛋白質。

【請求項 38】一種表現單元，其包含如請求項 37 之多核苷酸。

【請求項 39】一種宿主細胞，其包含如請求項 38 之表現單元。

【請求項 40】一種免疫原，其包含如請求項 1 至 21 中任一項之變異型 RSV F 蛋白質、如請求項 22 至 24 中任一項之融合蛋白質、如請求項 25 或 26 之多聚化體或如請求項 27 至 33 中任一項之粒子化體。

【請求項 41】一種醫藥組成物，其包含如請求項 38 之表現單元或如請求項 40 之免疫原。

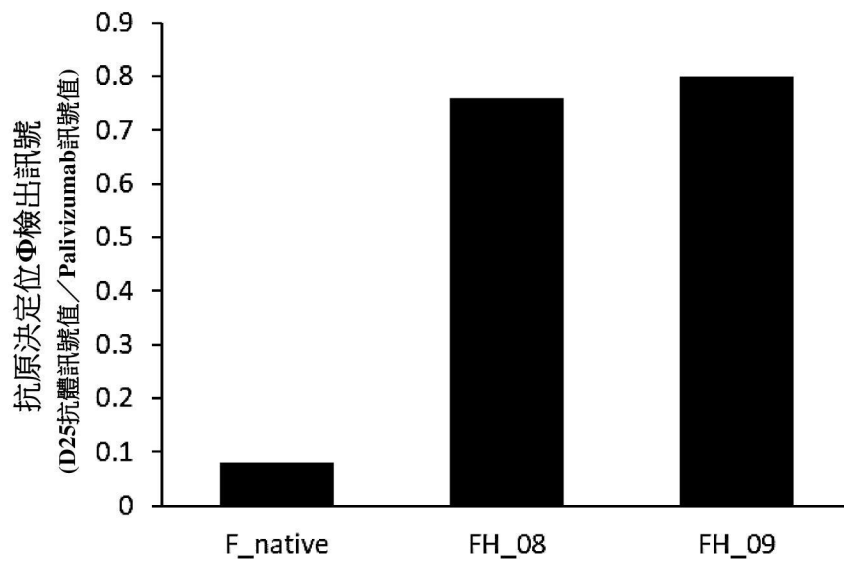
【請求項 42】一種 RSV 疫苗，其包含如請求項 38 之表

現單元或如請求項 40 之免疫原。

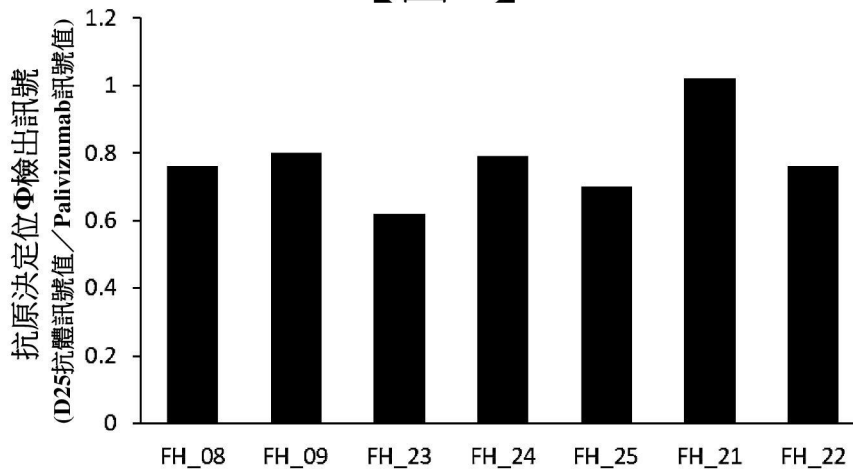
【請求項 43】如請求項 41 之醫藥組成物，其係人類用。

【請求項 44】如請求項 42 之 RSV 疫苗，其係人類用。

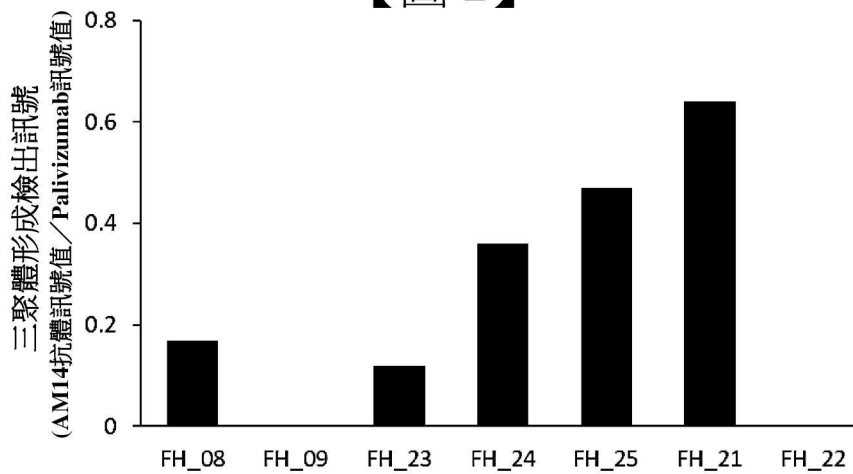
【發明圖式】



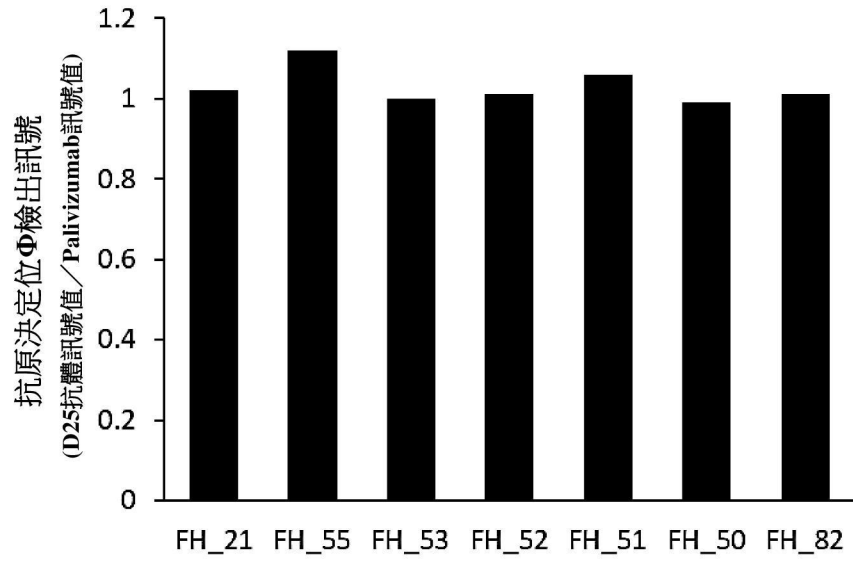
【圖 1】



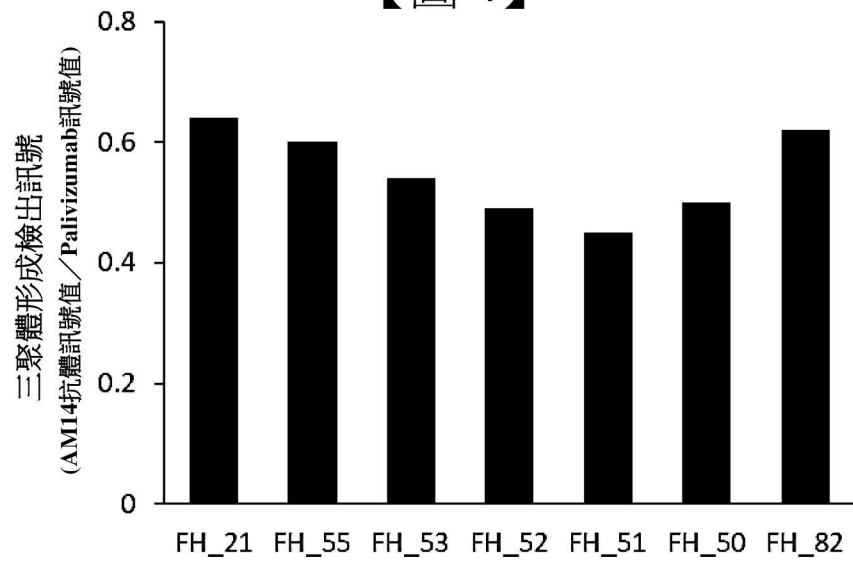
【圖 2】



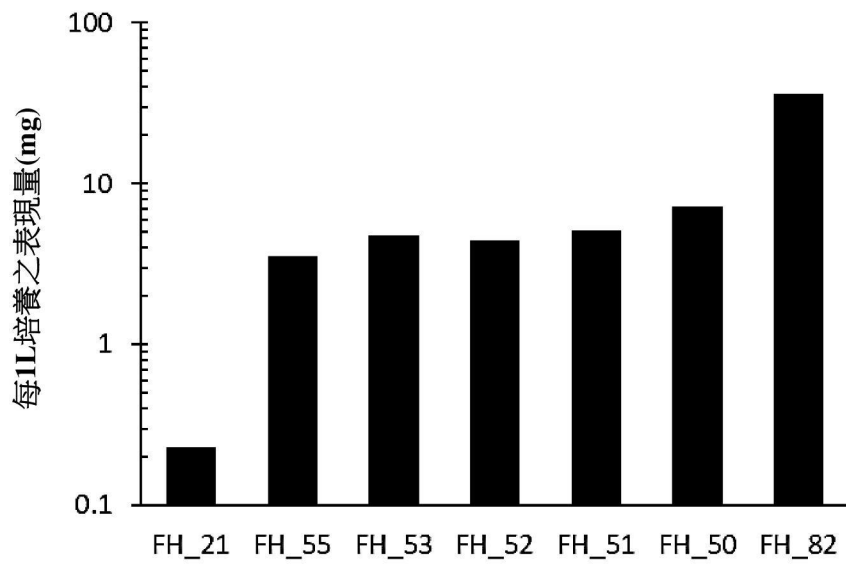
【圖 3】



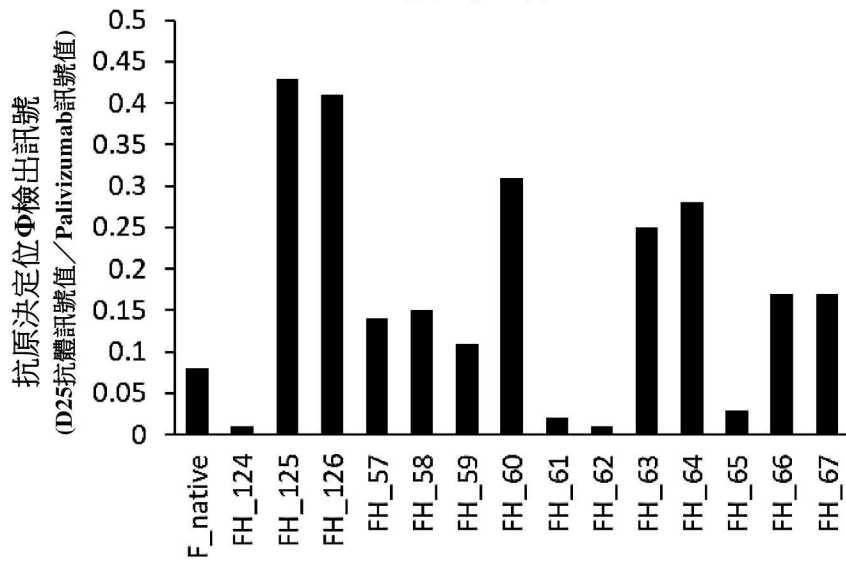
【圖 4】



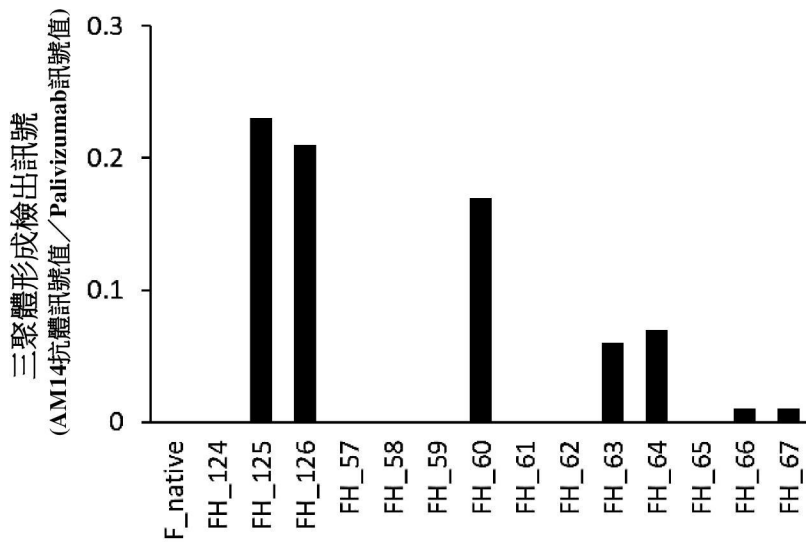
【圖 5】



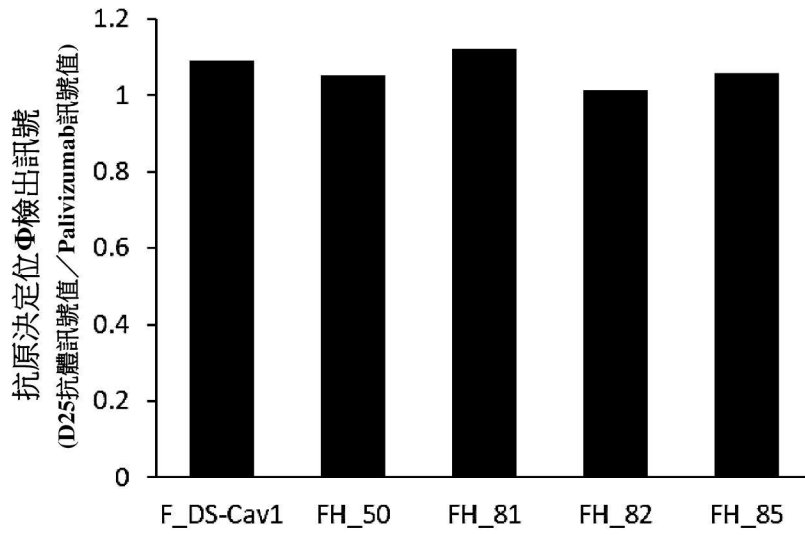
【圖 6】



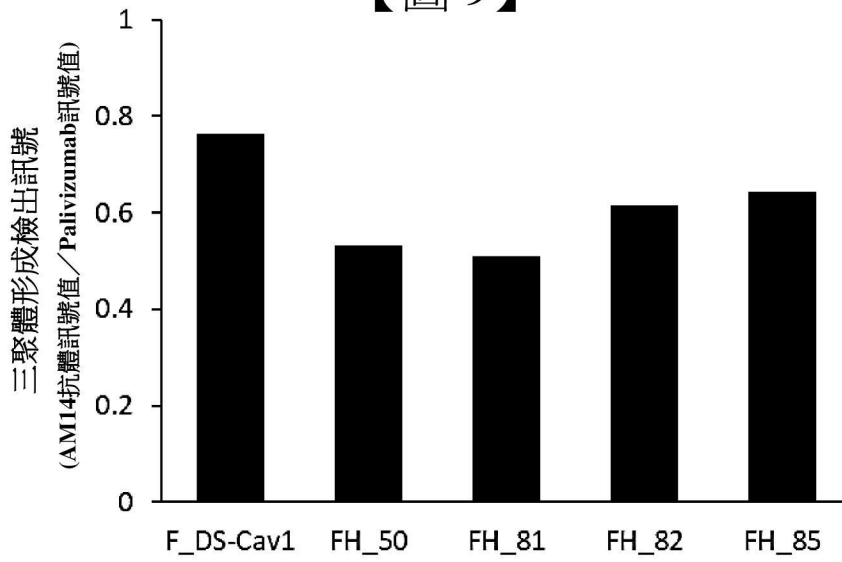
【圖 7】



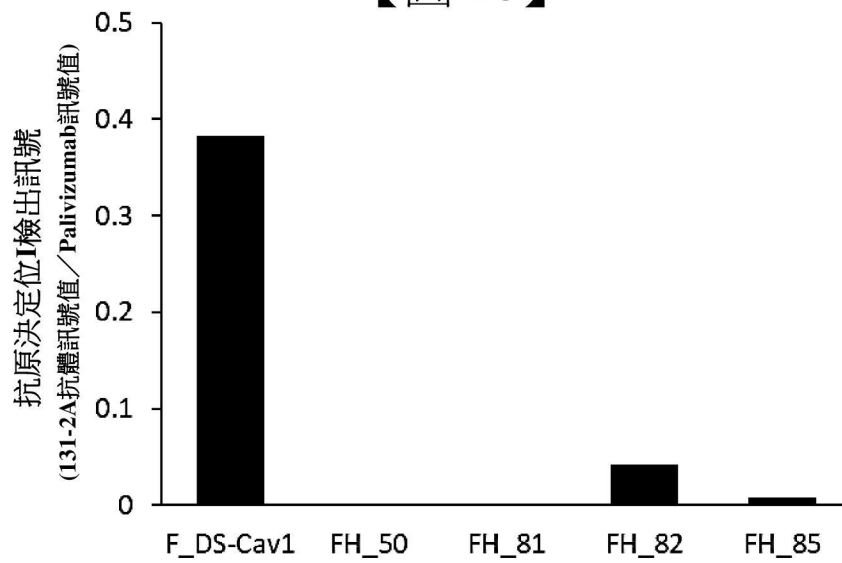
【圖 8】



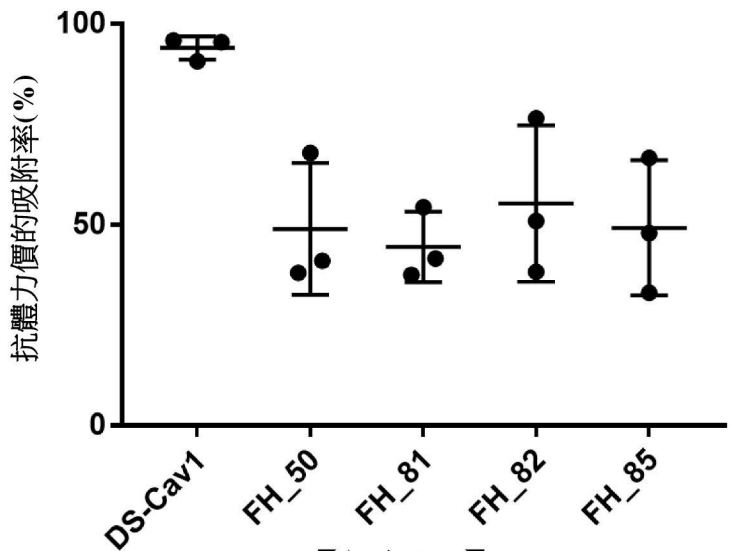
【圖 9】



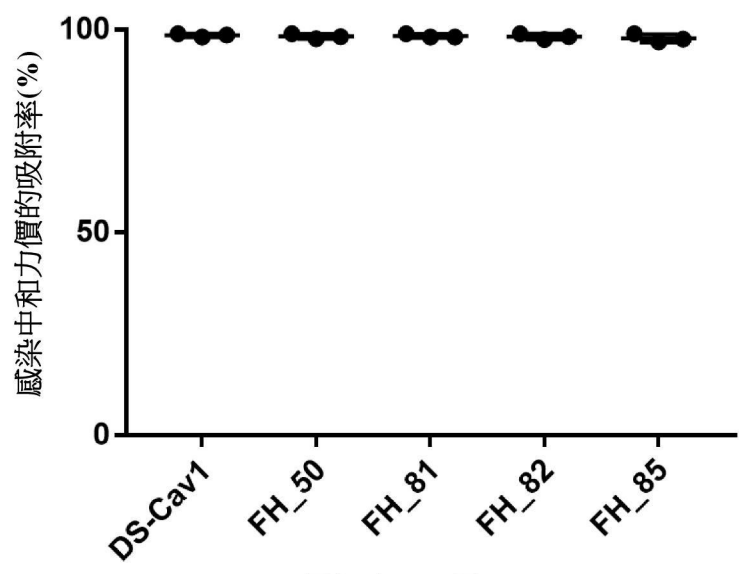
【圖 10】



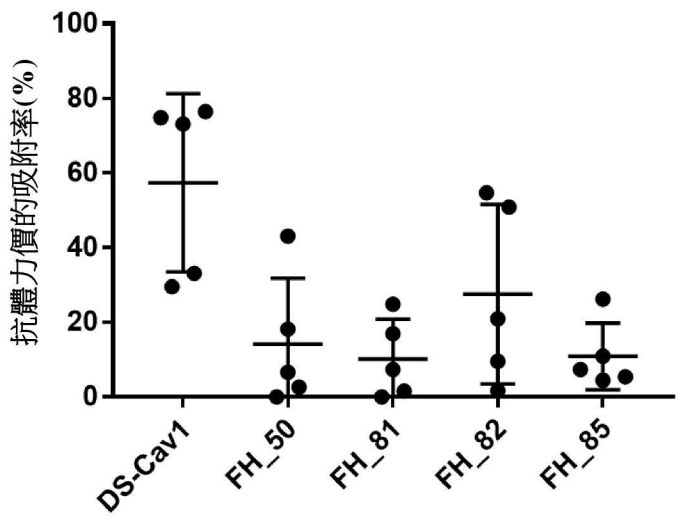
【圖 11】



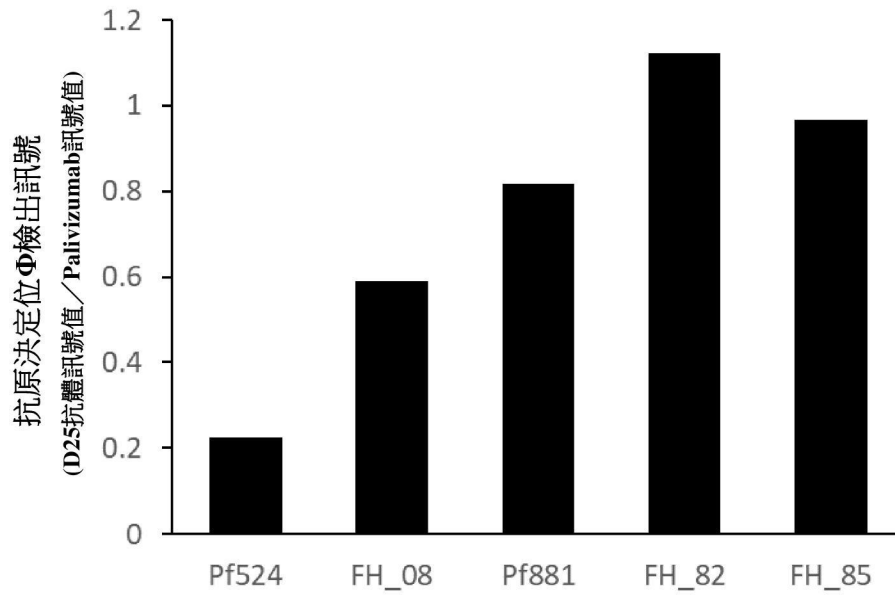
【圖 12】



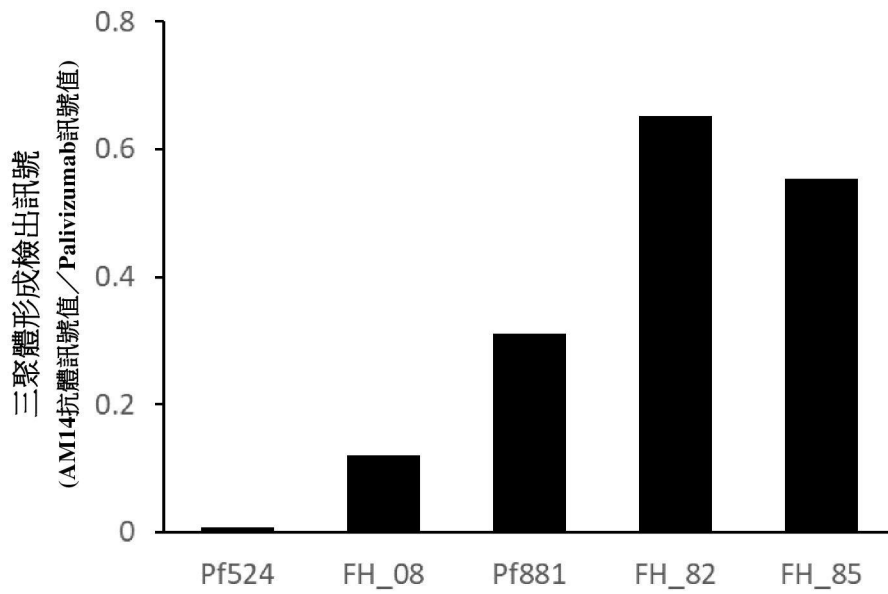
【圖 13】



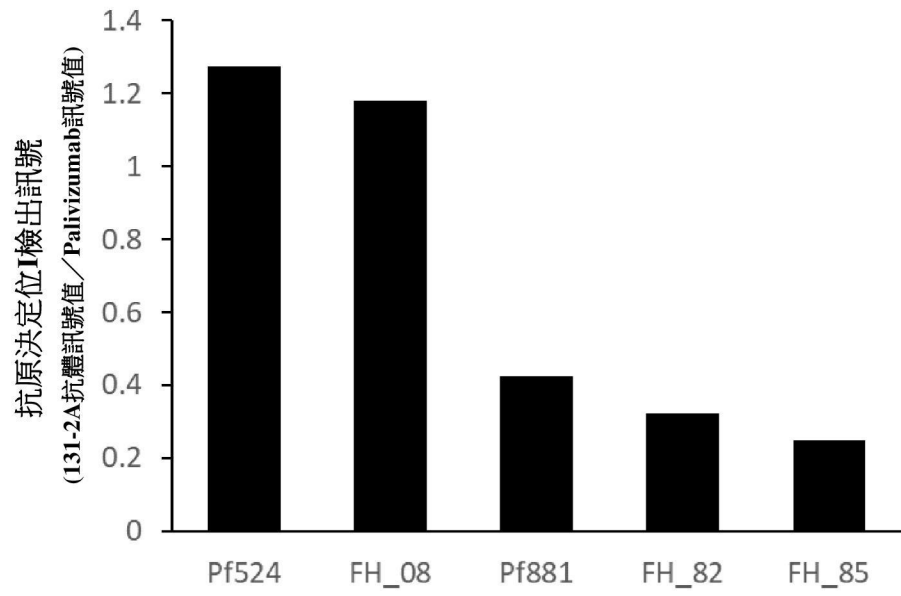
【圖 14】



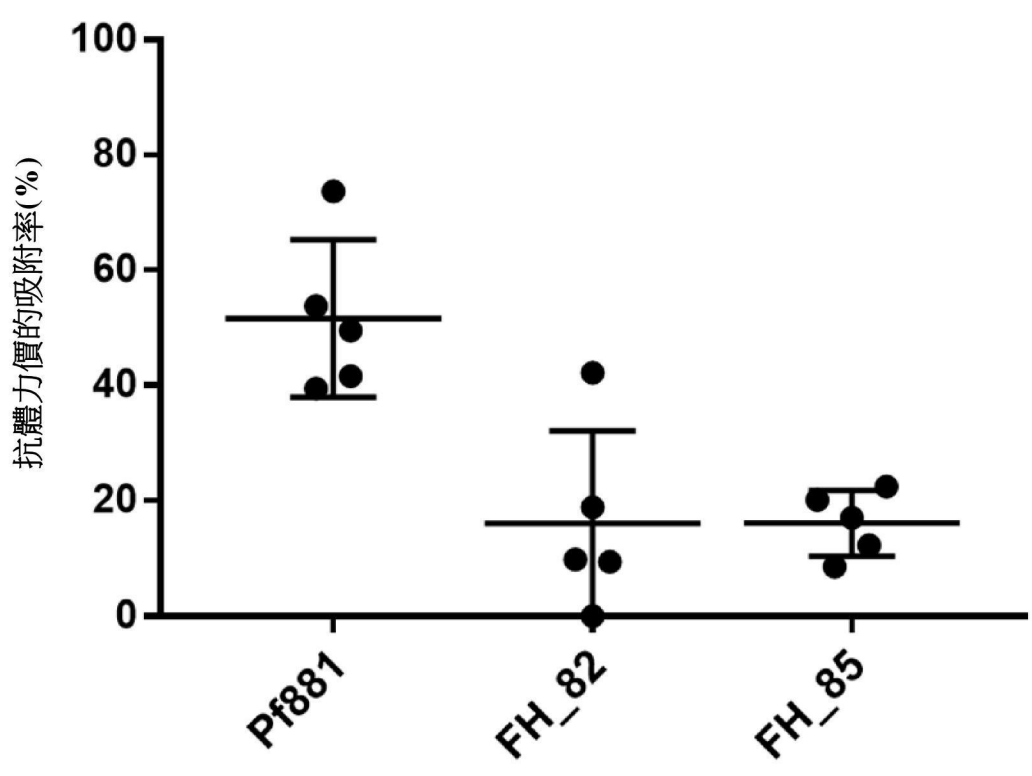
【圖 15】



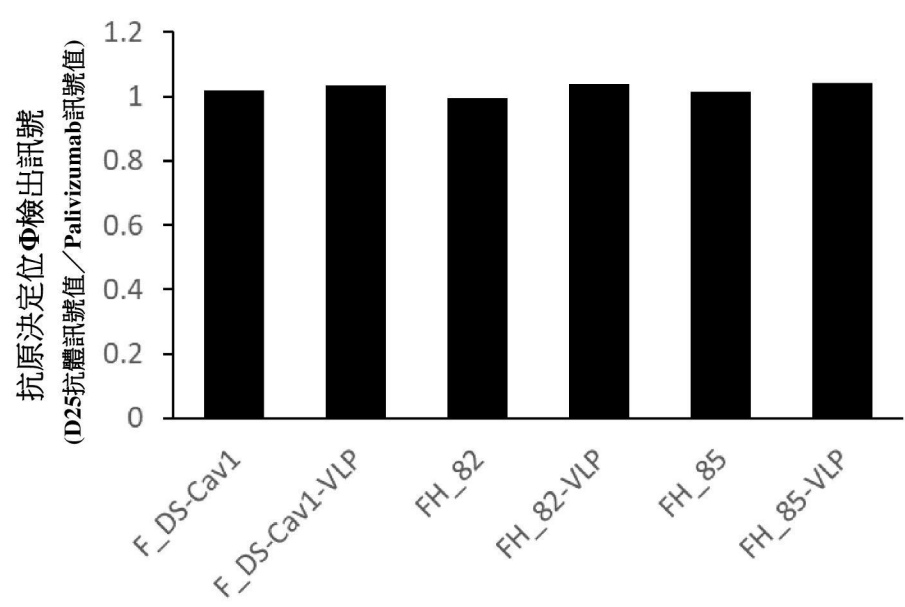
【圖 16】



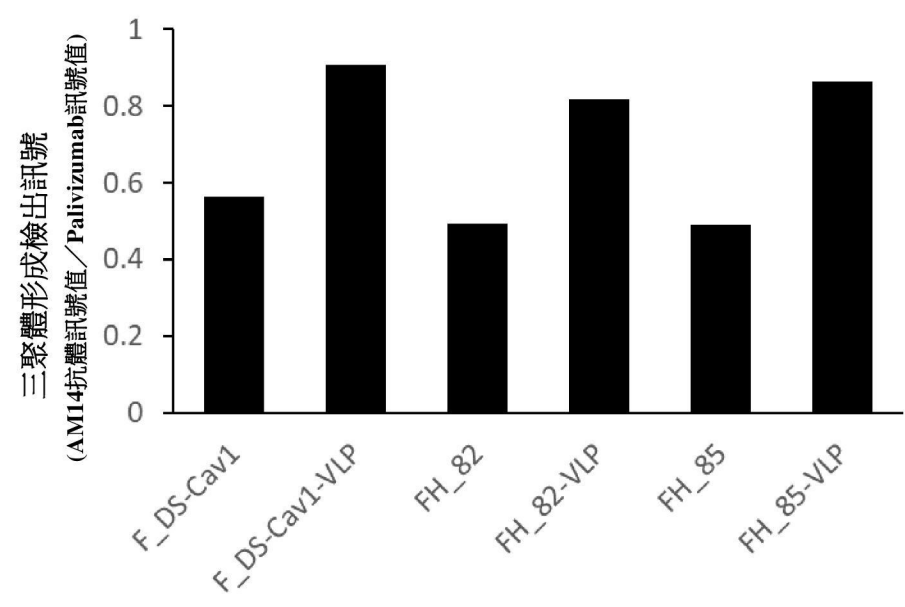
【圖 17】



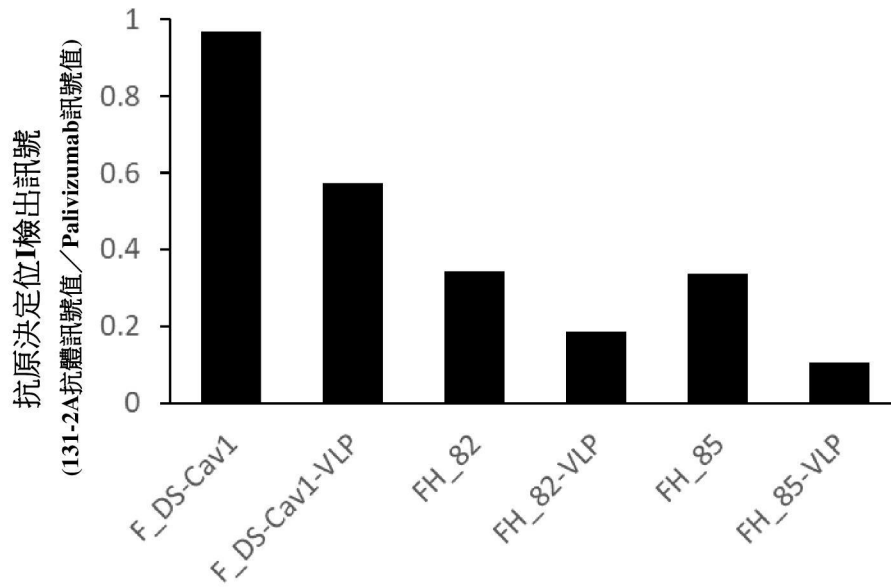
【圖 18】



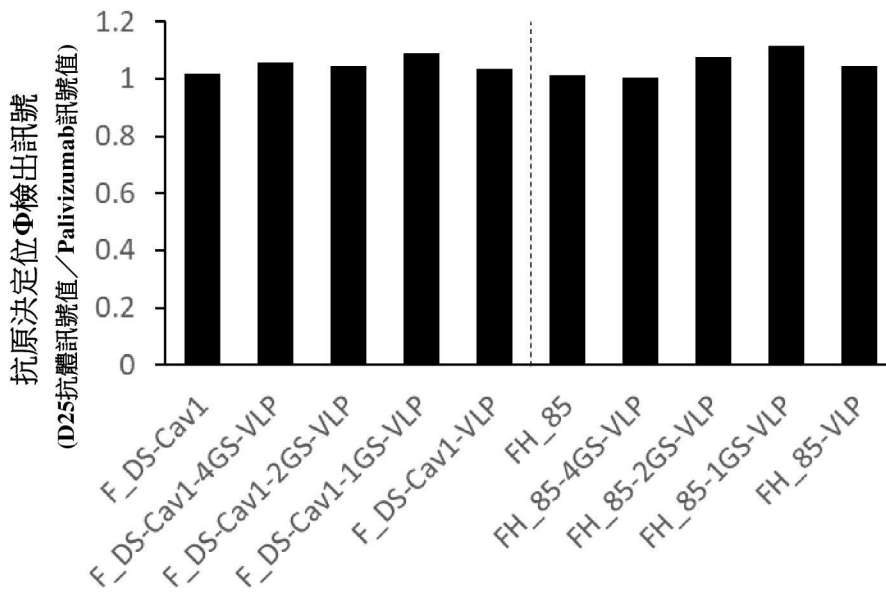
【圖 19】



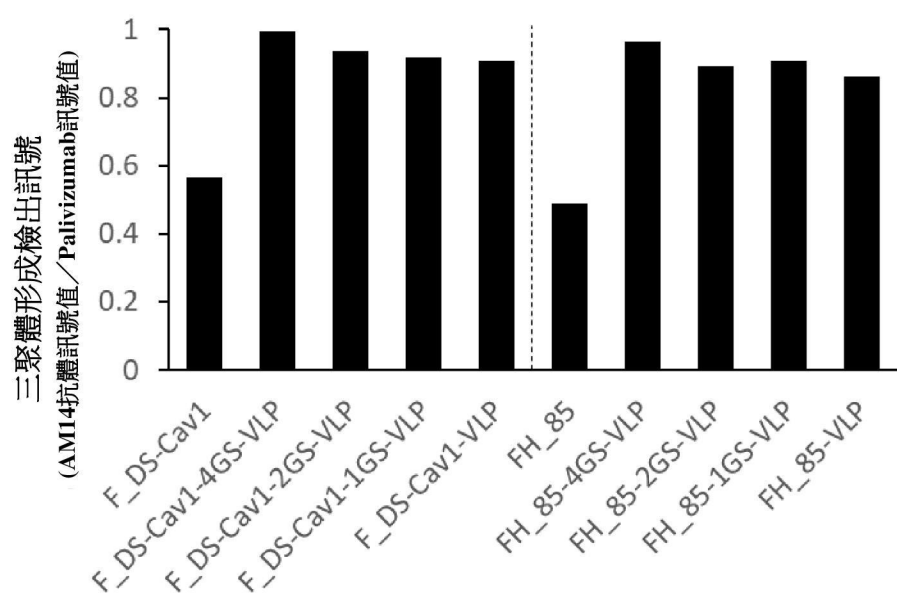
【圖 20】



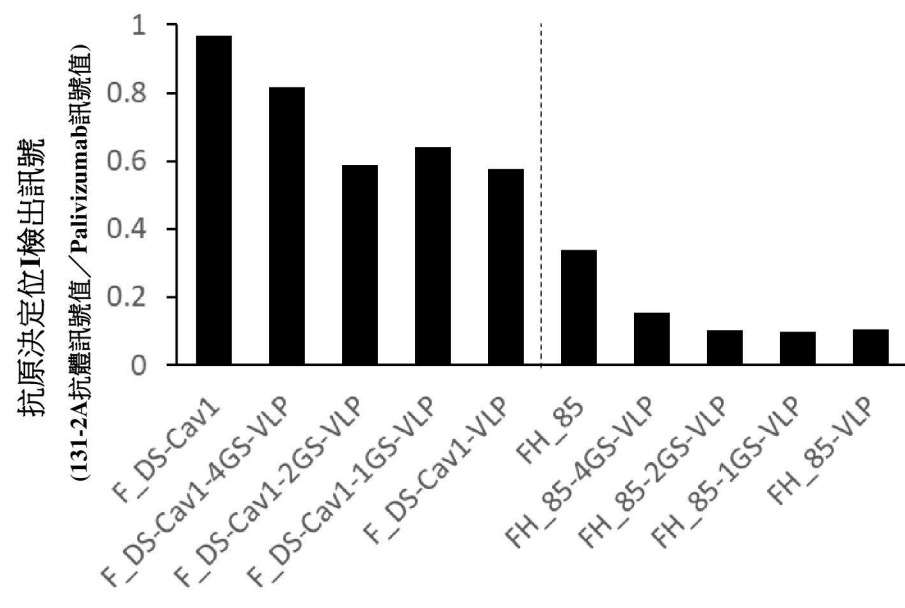
【圖 21】



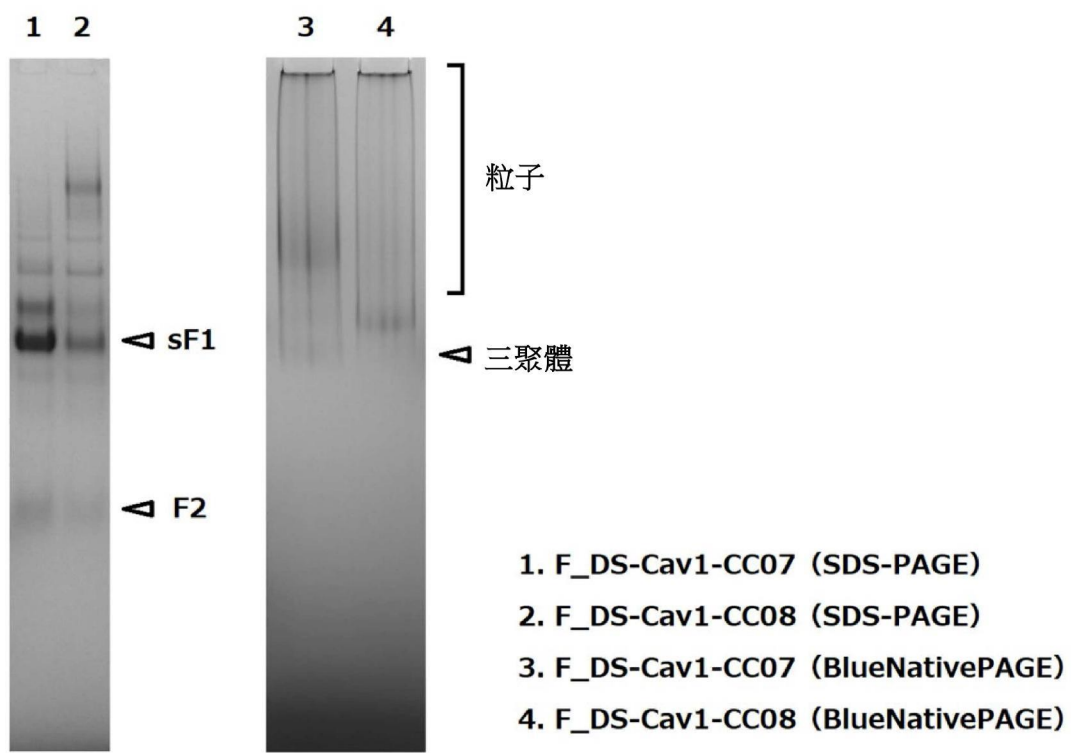
【圖 22】



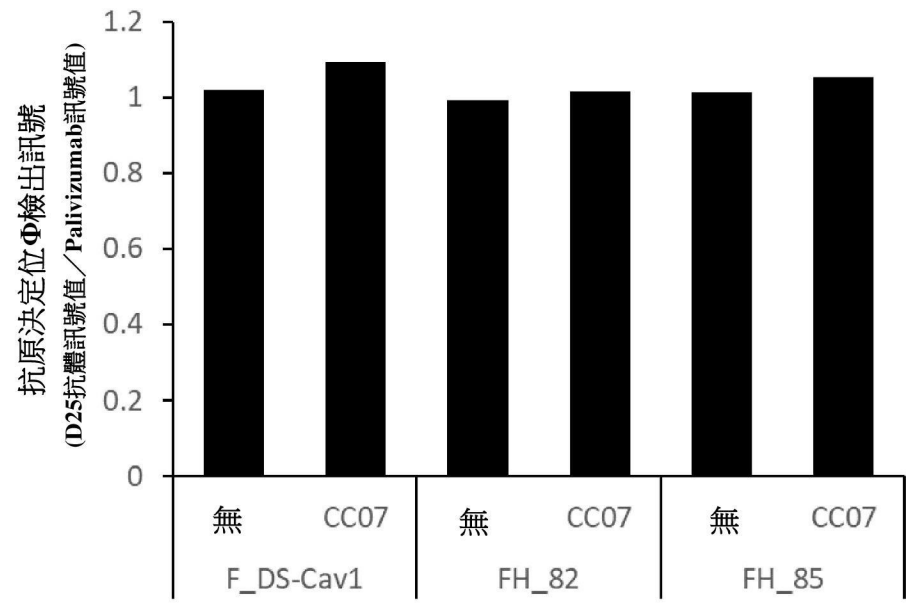
【圖 23】



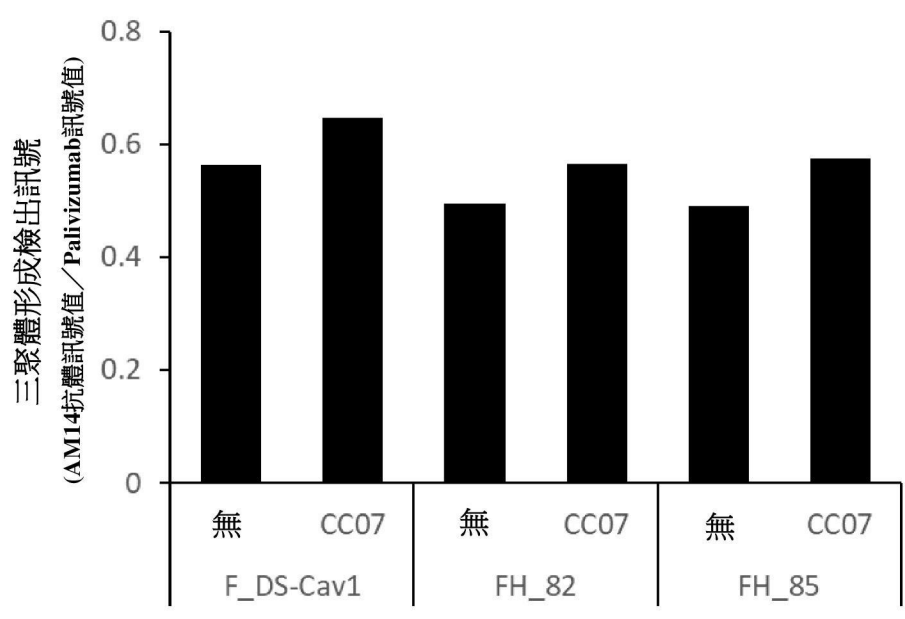
【圖 24】



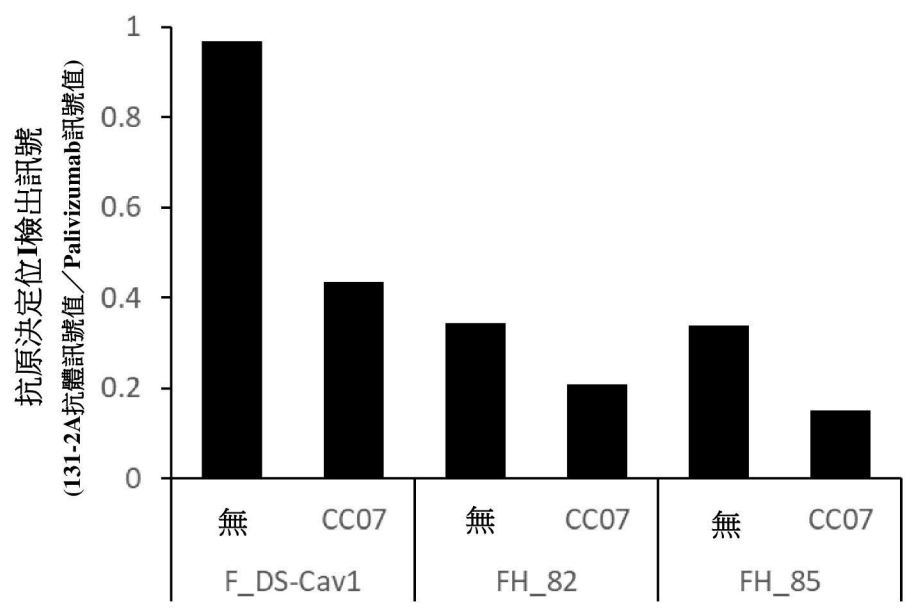
【圖 27】



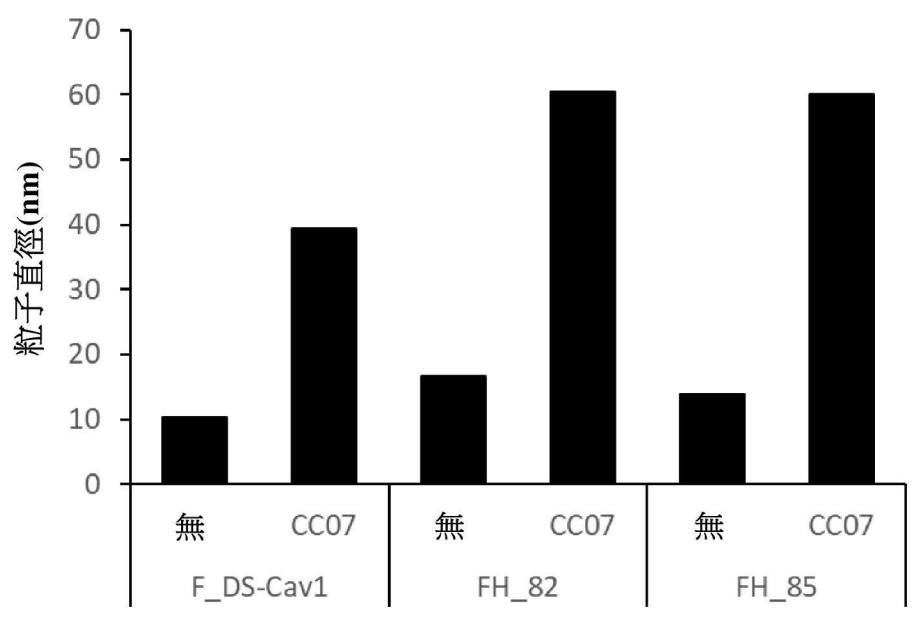
【圖 28】



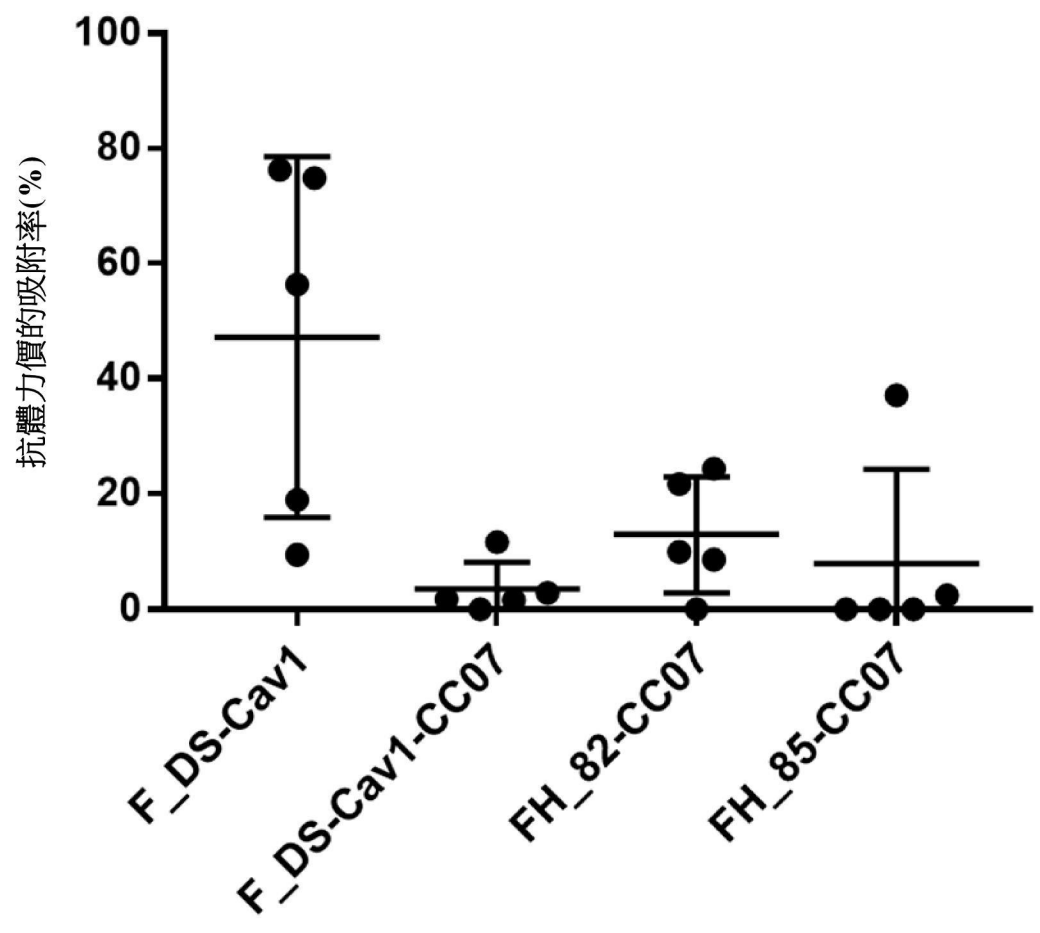
【圖 29】



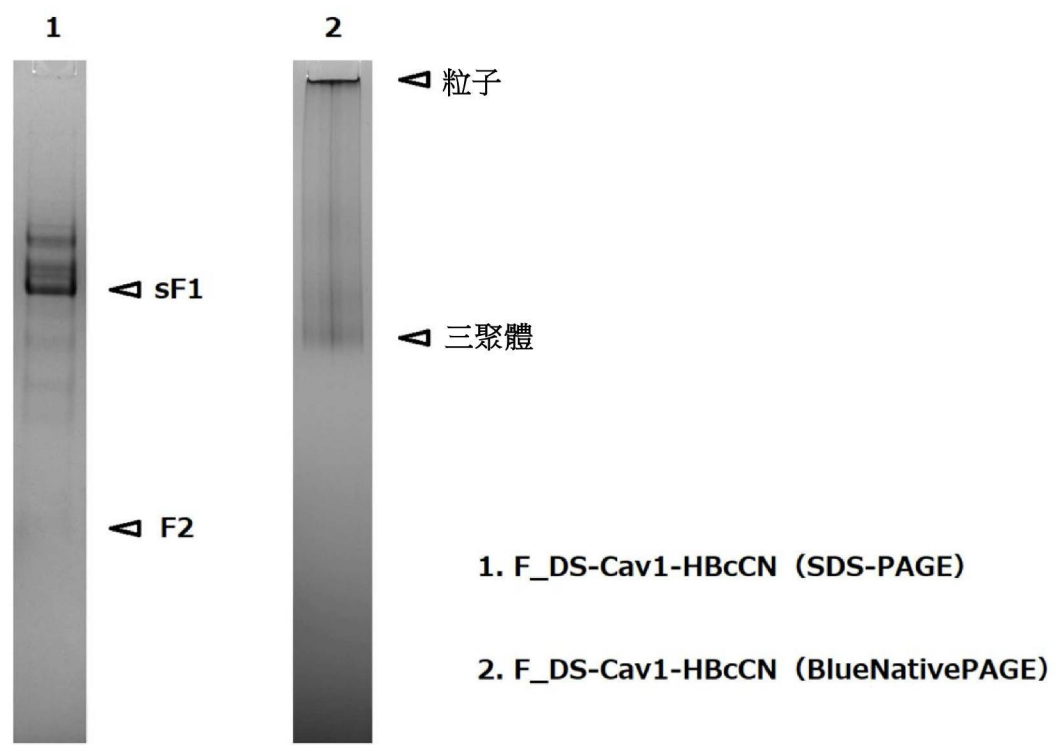
【圖 30】



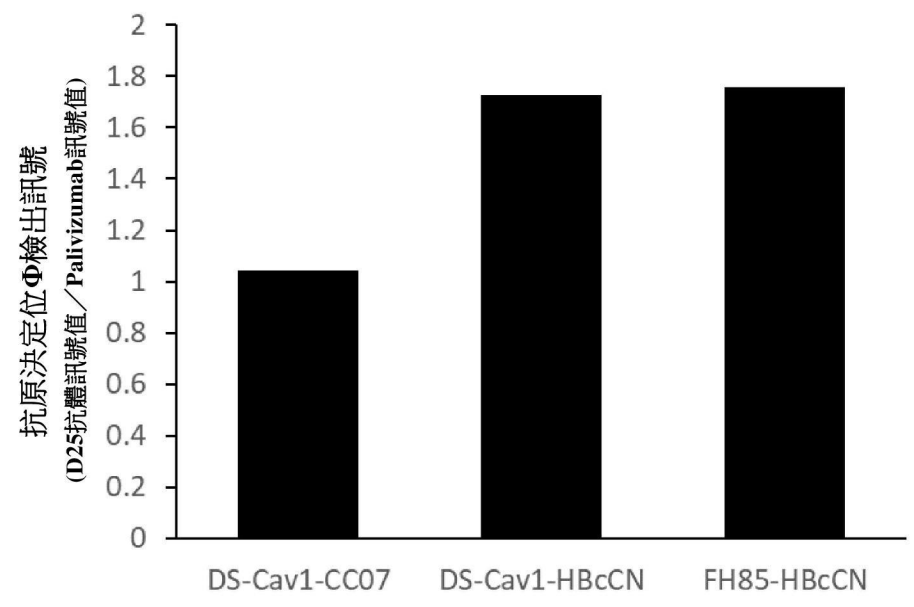
【圖 31】



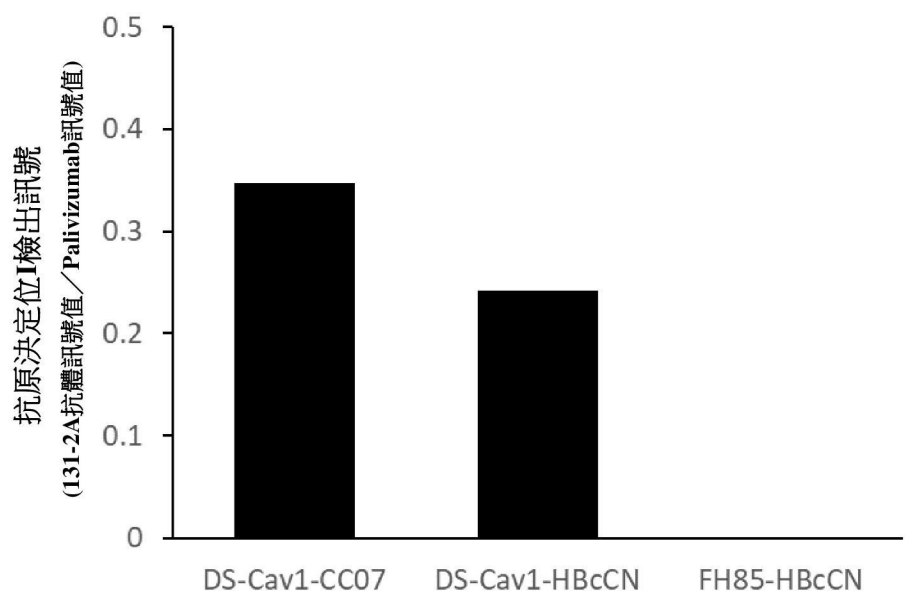
【圖 32】



【圖 33】



【圖 34】



【圖 35】