

I227241

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
美國 1998年6月20日 09/100,287 ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

發明領域

本發明係關於作為免疫原之胜肽結合物組合物之用途，其中所含每個胜肽結合物包括在其免疫球蛋白E(IgE) ϵ (epsilon)重鏈的第三個固定部位上之目標抗原部位，而目標抗原部位會鍵結到(1)一個載體蛋白質(經由化學聯結)(2)一個輔助T細胞抗原表位和其他免疫刺激序列(經由化學聯結或經由直接合成)，以治療過敏性疾病。

本發明特別之處係關於使用這些胜肽結合物組合物作為免疫原來引導在哺乳動物(包含人類)體內，對抗位於免疫球蛋白伊普西隆(epsilon)， ϵ 重鏈第三個固定部位(CH3)區域之目標作用子部位的高效價多株抗體之產生，以此等當做醫藥之組合物之用途，以提供免疫球蛋白E-中介之過敏疾病之免疫治療。

發明背景

在人類和其他哺乳類動物的免疫系統，免疫球蛋白E中介類I過敏反應。此等係對食物、藥物以及環境過敏原之過敏反應，其藉過敏性鼻炎、氣喘、過敏性皮膚炎以及蕁麻疹等的病徵顯示。現有治療過敏疾病的策略在使用上有限制，包含嘗試對鑑定出對抗原脫敏特應性個體，或以治療性化合物來改善進行之過敏反應。基於過敏原之脫敏作用免疫療法之限制包含難以確認牽涉之過敏原以及因使用鑑定出之過敏原所經常引起的負面反應(世界衛生組織和國際聯合免疫協會，Lancet，1989；I:259-261)。其他用於舒緩過敏患者之治療藥物以阻斷負責過敏反應之急性發炎

五、發明說明 (2)

級聯。此等化合物包括抗組織胺，解除充血劑， $\beta 2$ 拮抗劑以及皮質類固醇。抗組織胺，解除充血劑以及 $\beta 2$ 拮抗劑作用於在過敏級聯中免疫球蛋白E的下游反應，使緩和性治療過敏徵兆而不是在靠近免疫球蛋白E-中介之過敏反應之起始點給予預防性治療。此類緩和性治療提供短暫和部分舒緩，但經常伴隨不利副作用。很多患有嚴重過敏的病患可以皮質類固醇有效地治療。類固醇療法可降低發炎反應但卻造成廣泛性免疫抑制。

為避免已知治療藥物的缺點，藉對標的免疫球蛋白E之選擇性干涉來阻礙過敏反應是較令人滿意的。和其他的免疫球蛋白相同，免疫球蛋白E具有二個重鏈和二個輕鏈。 ϵ 重鏈有五個區域，一個可變區域VH和固定區域CH1到CH4。固定區域從免疫球蛋白E分子的二個 ϵ 鏈結合以包括免疫球蛋白E之固定或Fc區域。免疫球蛋白E循環並變成附著於作用子細胞如嗜鹼性細胞及巨大細胞是經由免疫球蛋白E Fc部位的一位置，在細胞表面轉變成一高親和力Fc ϵ RI受體。在過敏反應中，過敏原(如花粉，塵蟎蛋白質，跳蚤抗原)結合到位於巨大細胞或嗜鹼性細胞免疫球蛋白E之可變區域的抗原結合位置。此作用交聯免疫球蛋白E分子及其下之Fc ϵ RI受體。免疫球蛋白E-過敏原錯合物藉由傳訊巨大細胞或嗜鹼性細胞之去顆粒作用而伴隨釋出組織胺和其他發炎中介物。此等中介物造成過敏症狀，過度調控免疫球蛋白E的製造，及導致對過敏原之高度敏感(Davis等人，Springer Semin Immunopathol，1993；15: 51-73)。

五、發明說明（ 3 ）

已建議藉由干擾作用治療過敏疾病，其抑制免疫球蛋白E與巨大細胞及嗜鹼性細胞之結合。例如，對應於免疫球蛋白E Fc之各種部位合成胜肽係經研究，以作為免疫球蛋白E結合到FcεRI受体之競爭性抑制劑。研究者的假設為此作為免疫球蛋白E上部位之拮抗劑之此類胜肽參與免疫球蛋白E與FcεRI受体之結合並作為結合部位之圖譜部份。

競爭性抑制免疫球蛋白E胜肽及下述所有的免疫球蛋白E胜肽之胺基酸殘基，包括非人類之免疫球蛋白E胜肽同源物，係根據Dorrington和Bennich提供之人類免疫球蛋白E之編號而載於索引（Immunol Rev,1978;41:3-25,也可由網站<http://www.pdb.bnl.gov/pdb.bin/pdbids>獲得）。人類序列在此如SEQ ID:1所列及其係經編號如表1所示。免疫球蛋白E之同源的狗，大鼠及小鼠序列（Patel等人,Immunogenetics,1995;41:282-286;Steen等人，J Mol Biol，1984；177：19-32；及，Ishida等人，EMBO，1982；1：1117-1123）亦示於表1並分別列為SEQ ID NOS: 2,3,4。動物序列和人類免疫球蛋白E顯示於登記。除非另有說明，在人類免疫球蛋白E及其他種類之同源物之個別胺基酸位置係根據示於表1之胺基酸序列號碼系統辨識。

Helm等人(Nature,1988;331:180-183)已顯示一76個胺基酸長的重組多胜肽，跨越人類免疫球蛋白E之C-端CH2和N-端CH3區域，自胺基酸301-376，可藉競爭性抑制減少免疫球蛋白E與巨大細胞之結合。其他研究報告

五、發明說明 (4)

只有CH3區域牽涉結合至FcεRI。例如，對應至人類序列第401到415胺基酸(表1)之老鼠序列胜肽抑制老鼠的免疫球蛋白E結合到老鼠的巨大細胞(Burt及Stanworth, Eur J Immunol, 1987;17:437-440)。自人類免疫球蛋白E殘基419至463之胜肽避免老鼠巨大細胞之致敏作用(Nio等人, FEBS Lett., 1992; 314:229-231)。Jardieu和Presta(Wo 93/04173)報告同源於胜肽CH3和CH4區域之胜肽，其可能包含胺基酸373-390，420-428，446-453及相鄰區域，其差別性地結合至FcεRI受体。然而，所有此類胜肽之高濃度係完成有效免疫球蛋白E結合之抑制所必需者。此等高濃度會因有造成劑量過高而導致明顯的生理反應，不具治療之實用性。

抗免疫球蛋白E之抗体也已被應用在用於免疫球蛋白E上作圖譜位置之方法，該位置參與FcεRI受体結合。由老鼠單株抗体直接對抗免疫球蛋白E Fc之各種區域的研究中，顯示對CH3區域具專一性之抗免疫球蛋白E之單株抗体抑制免疫球蛋白E與其高親和力受体結合(Baniyash等人, Molec Immuno, 1988; 25: 705-711; 及 Stadler等人, Immunol Cell Biol, 1996; 74: 195-200)。此等單株抗体的研究係與早期使用多株抗胜肽抗体至明顯牽涉受体結合之圖譜部位之研究一致。例如，對免疫球蛋白E胺基酸位置401-415(Burt等人, Molec Immunol, 1987; 24: 379-389)和 355-368(Robertson及Liu, Molec Immunol, 1988; 25: 103-113)具專一性之兔子抗体顯示對未結合之免疫球蛋

五、發明說明（ 5 ）

白E具專一性但對受體結合之免疫球蛋白E反應較差。

包含得自狗免疫球蛋白E胺基酸359-479之至少連續五個胺基酸之犬科的免疫球蛋白E胜肽片段，可用於製備診斷狗過敏症(JP 9179795，1997)之抗體。彼等結果顯示在狗的 ϵ 鏈之CH3區域具表面暴露作用子部位，但是此作用子部位未被教示，亦未揭示，用於抗免疫球蛋白E抗體之治療上應用。

此等抗原表位圖譜研究一致的說明 ϵ 重鏈之CH3區域可用於干擾抑制免疫球蛋白E結合到嗜鹼性細胞和巨大細胞。然而，多種研究對最有用之CH3上部位的精確位置相當不一致。此外，由免疫球蛋白E與部位專一性抗體(如Burt等人，1987)之交叉抑制作用的研究之結果，通常過度解釋為在 ϵ 鏈上Fc ϵ RI受體結合之精確作用位置。此等交叉抑制研究的解釋是有限制的，因為它不能假定抗原辨認部位相等於配體結合部位。抗體可能藉直接結合到所欲目標位置而抑制，但他們也可佔據不連續的作用子部位及藉由立體障礙或結構改變之誘導以抑制配體結合。

因此，抗原表位圖譜研究提供實驗上觀察但未解答CH3區域中用於高親和力受體之結合位置。在缺乏一確實定義之結合位置的情況下，沒有方法可用於可靠的預期具有對作用子位置(其直接或不直接參與結合至Fc ϵ RI)具免疫上交叉反應之潛在治療性合成免疫原。

況且，在缺乏免疫球蛋白E之X-放射線晶體圖之下，用於免疫球蛋白E之可利用結構模型是不足以用來可靠的預

五、發明說明（ 6 ）

測適合抗免疫球蛋白E干擾作用之免疫球蛋白E上的部位。以免疫球蛋白G之經暴露三級結構為主之分歧結構已作為免疫球蛋白E及免疫球蛋白E之與免疫球蛋白E及其高親合力學體間交互作用結合之CH2/CH3區域之模型。此等模型提出各種與部位構型相關結構，牽涉與免疫球蛋白E分子之線性不鄰接殘基接觸者。有些部位模型建議在相同 ϵ 鏈上不相鄰部位間之交互作用係藉分子內雙硫鍵鍵結環而中介(Helm等人，Eur J Immunol，1991；21：1543-1548)或以靜電作用維持分子內環(Presta等人，J Biol Chem，1994；269：26368-26373)。其他模型提出免疫球蛋白E分子之二聚 ϵ 鏈之片段間之分子間交互作用(McDonnell等人，Biochem Soc Trans,1997;25:387-392)。事實上，實驗觀察顯示潛在接觸點包括 ϵ 鏈之CH3區域中之數個分散且不連續的部位，且明白指出Fc ϵ RI結合部位的三級結構不能用模型而易於解答(Helm等人，1988；Baniyash等人，1988；及Presta等人，1994)。因此，有用的合成胜肽拮抗劑及在免疫球蛋白E上模擬作用子部位之免疫原尚未經理論模型揭示。在缺乏藉X-放射線晶體圖解析免疫球蛋白E之結構，此有用的胜肽部位只能靠實驗獲得。

以抗免疫球蛋白E抗体治療過敏疾病之概念，植基於抑制免疫球蛋白E結合到嗜鹼性細胞和巨大細胞上之高親和力受体之專一性係為已知(Stadler等人，1996；Davis等人，1993)。此等抗免疫球蛋白E抗体為致過敏性的(交叉

五、發明說明 (7)

聯結)就是非致過敏性的(非交互聯結)。大部份此類抗免疫球蛋白E抗体為致過敏性的。他們將聯結及交叉連接免疫球蛋白E到嗜鹼性細胞和巨大細胞表面並且推動過敏反應之醫藥中介物之釋出。交互聯結可導致過敏反應及死亡。

因此，以抗免疫球蛋白E抗体治療過敏性疾病是具決定性的。特定非致過敏性抗体保留對 ϵ 鏈之CH3區域之專一性及不會交叉連接細胞結合免疫球蛋白E，因而顯示對免疫球蛋白E中介之組織胺釋出之抑制活性(Davis等人，1993；Stadler等人，1996)。Rup和Kahn(U.S. 4,940,782)指出此種非致過敏性單株抗体可與游離的老鼠免疫球蛋白E及已結合至B細胞之老鼠免疫球蛋白E反應，但不與結合至老鼠巨大細胞之Fc ϵ RI受体之免疫球蛋白E反應。更顯著的是，其抑制老鼠巨大細胞之致敏作用。此對人類免疫球蛋白E具同源專一性之非致過敏性抗体亦抑制相同作用模式之致敏作用。此等抗人類免疫球蛋白E抗体結合游離血清免疫球蛋白E，結合至B細胞結合免疫球蛋白E，不能結合至連接於嗜鹼性細胞和巨大細胞之高親和力受体的免疫球蛋白E，及避免人類細胞之致敏作用。此等抗体係推測藉與Fc ϵ RI系體結合是以特異性的之位於免疫球蛋白E之部位之專一性而作用。(Rup及Kahn，U.S. 4,940,782；Davis等人，1993；Chang，U.S. 5,420,251；Presta等人，J Immunol，1993；151:2623-2632)。此外，已發現具不同專一性之非致過敏性抗人類

五、發明說明（ 8 ）

免疫球蛋白E之單株抗体，亦可中和游離免疫球蛋白E(Rudolf 等人，J Immunol，1996；157:5646-5652)。此抗免疫球蛋白E不直接與受體結合部位結合，因其亦辨識FcεRI結合免疫球蛋白E。明顯地，其作用於降低嗜鹼性細胞之致敏作用係藉改變受體結合對游離免疫球蛋白E之熱動力學平衡。

因此，直接結合至FcεRI結合部位之抗免疫球蛋白E抗体及在其他作用子部位以FcεRI結合而干擾之抗-免疫球蛋白E抗体，二者均可用於藉游離免疫球蛋白E以阻止巨大細胞和嗜鹼性細胞之致敏作用。此等具潛力之免疫治療抗体辨識CH3為免疫球蛋白E中和高親和力免疫球蛋白E Fc受体作用之區域，與先前的圖譜研究結論一致。然而，如述於Rudolf等人之仍難辨認之有利之作用子部位之較精確辨識亦已使用噬菌體表現基因庫以辨識可結合到抗免疫球蛋白E單株抗体的模擬抗原表位(minotope)胜肽；然而，此胜肽模擬抗原表位和人類免疫球蛋白E之主要胺基酸序列不具有同源性(Rudolf等人，J. Immunol.，1998；160:3315-3321)。

對FcεRI受体部位具明顯專一性之人類單株抗免疫球蛋白E抗体在人類臨床研究上可藉被動免疫治療而用來治療過敏(MacGlashan等人，1997；J Immunol，1997；158:1438-1445)。頃發現注入抗体rhuMAb-E25可降低病人血清中免疫球蛋白E的濃度，向下調節作用細胞上之免疫球蛋白E受体表現，降低過敏原所引起之過敏敏感性、並

五、發明說明（ 9 ）

改善氣喘和過敏性鼻炎之症狀。此抗体顯示良好的安全性。臨床試驗結果建立以抗免疫球蛋白E方法用於治療過敏疾病之可行性。但此治療方式是有疑問的：以抗免疫球蛋白E發明之免疫治療是藉被動免疫達成，即藉抗体之注入。此抗体必須以夠高之劑量及足夠的注射次數，經由不便利之靜脈或皮下注射途徑，來達成抗体之連續醫藥上有效之濃度。有效之劑量依據病人體重、游離免疫球蛋白E在循環系統中的基本濃度、及投藥途徑來決定。在最近的臨床試驗中，有效治療所須之穩定狀態濃度係藉每週注射一次，二週後以每二週注射一次來維持劑量。對典型過敏病人之一治療全程將耗費合計為2000-3000毫克之人類抗體且需要7-10次不便利的靜脈投藥(MacGlashan等人，1997; Boulet等人，Am J Respir Crit Care Med，1997；155：1835-1840)。用於治療所需之抗体量及花費之成本及在醫療裝置中之多次注射之不便性，此治療對所有病患(除少部份病患外)而言過於昂貴。

單株抗體rhuMAb-E25之臨床有效性建立藉被動投藥抗免疫球蛋白E之免疫治療之可行性。若這些免疫原可被設計，它也提供以主動免疫之替代性抗免疫球蛋白E方法之基本原理。

藉含免疫球蛋白E免疫原之主動免疫影響抗免疫球蛋白E治療，即藉接種免疫對抗內生性免疫球蛋白E，係在價格和便利性較為優良。對抗免疫球蛋白E的免疫接種提供超過被動免疫之優點：少量便宜之免疫原、較少注射次數

五、發明說明 (10)

及經肌肉注射之便利性投藥、且不需訂做相容於該物種之鼠抗體，即用於人類之人類化抗體，因為製造者使用病患本身之免疫系統製造抗體。然而，上述之不敏感化單株抗体可能為具建設性之所欲免疫球蛋白E免疫原，它們並未揭示安全及有效免疫原之辨識。此類免疫原必須模擬相關之具足以引起交互抑制性抗體，並同時保有足以避免誘導過敏性抗體之部位專一性之免疫球蛋白E作用子部位。再者，有效之免疫球蛋白E免疫原必須具高度的免疫刺激性。因此，目前仍需要此類相關及部位專一性，及足夠免疫效力之免疫原。

用於過敏之免疫治療的免疫球蛋白E免疫原必須具免疫刺激性以使能引起足以減少免疫球蛋白E中介之致敏作用之抗免疫球蛋白E之濃度。此類免疫原必須被設計成可克服對自體分子呈現之強耐受性。Haba和Nisonoff(Proc Natl Acad Sci USA, 1990; 87:3363-3367)指出在老鼠生長的最初期，由出生到第10天之間，就可引發一個有效的抗免疫球蛋白E反應。較此時期更晚進行疫苗接種，就無法引發所欲之自體免疫反應，除非使用於免疫老鼠之免疫球蛋白E已共價偶合至外來攜帶蛋白質鎖孔具血藍蛋白(KLH)。相似地，去敏感化的抗免疫球蛋白E反應係藉包括CH₂-CH₃ε鏈區域融合至日本血吸虫(Schistosoma japonicum)之麩胱甘肽-S-轉移酶蛋白質之重組蛋白質在老鼠身上引發(Hellman, Eur J. Immunol, 1994; 24: 415-420)。

五、發明說明 (11)

其他的研究者已關注於藉尋求具高部位專一性之胜肽免疫球蛋白E免疫原，以使引發致過敏性抗免疫球蛋白E抗體之風險降至最低，而此免疫球蛋白E抗體交叉連接至已和巨大細胞和嗜鹼性細胞表面相聯結之免疫球蛋白E。例如，對應於免疫球蛋白E之CH4區域部位之胜肽(SEQ ID NO:1之殘基497-506)係偶合至KLH且用於誘導可有效壓抑老鼠巨大細胞免疫球蛋白E中介之訊息傳導的多株抗體。然而，此胜肽-KLH結合物呈現不良的免疫刺激能力，其必須以含高峰期免疫之兔子抗血清之老鼠之被動疫苗來說明功效(Stanworth等人，Lancet，1990；336:1279-1281)。Stanworth等人之CH4免疫原係藉本發明人之工作而較晚製得者，此免疫原為一系列經合成之合成性的免疫原，其共價連接至濫交人類T輔助細胞抗原表位者。此等胜肽之免疫原性係經改良而優於原本的KLH-胜肽結合物，但是沒有提供證據顯示所得抗免疫球蛋白E抗體之功效(Wang，WO 95/26365)。而且，如此中實例1所示(表2，第34項)，對先前揭示之CH4作用子部位具有專一性之抗胜肽抗體(Stanworth等人，1990)對人類免疫球蛋白E不具交互反應性。Burt和Stanworth(1987)針對IgE-CH3 401-415胜肽之早期抗胜肽研究亦引發去敏感化交叉反應性之證據，但這也需要篩選高峰期的兔子血清及使用定義不完全的胜肽攜帶蛋白質結合物以藉在老鼠模式中之被動疫苗接種觀察效果。沒有合成性胜肽曾被証明可有效在經免疫寄主中誘發可抑制

五、發明說明（12）

組織胺釋出之多株抗血清之產生。

如上討論之前等免疫原之改良是必需的，以得到合成胜肽免疫原之具功效及安全性免疫原性及專一性。本發明乃經由併入用於辨識及設計胜肽免疫原之額外方法以達成此等改良。此等方法包括：用於(1)有效標的抗原表位之辨識之有效程序(2)增加B細胞標的抗原表位之免疫原性之方法，藉結合其與包括廣泛反應性濫交T助手細胞之胜肽(3)藉結合性胜肽化學及藉其進一步適應生育外族群之可變免疫反應性以擴大T細胞抗原表位之功能；及(4)藉環狀限制之導入以安定結合性特徵使得對天然分子之交叉反應性最大化。

合成性胜肽已被用於抗原表位圖譜以辨識蛋白質表面上之免疫顯性決定子或抗原表位，用以發展新疫苗及診斷。抗原表位圖譜是使用一系列對應於有興趣蛋白質區域之重疊胜肽以辨識參與抗體一免疫原性決定子之交互作用的部位。同樣地，抗原表位圖譜是利用長度較相當短的胜肽以精確地檢測線性決定子。已知之註冊商標為"PEPSCAN"之抗原表位圖譜之快速方法，係基於同時合成上百個長度8到14個胺基酸之重疊胜肽，並偶合至固態支持物。此經偶合胜肽係經測試其結合抗體之能力。PEPSCAN方法在定位線性決定子是有效的，但無法用於模擬不連續作用子部位如FcεRI結合部位所需之抗原表位之辨識(Meloan等人，Ann Biol Clin，1991;49:231-242)。另一替代方法根據長度範圍自15到60個殘基之一組按順序套疊及重

五、發明說明（13）

疊胜肽。此等較長胜肽可藉是由費力的一系列獨立的固相胜肽合成而確實製得，而不是藉快速及同時之PEPSCAN合成法。所得長而按順序套疊及重疊之胜肽組可接著用於系統中如實驗免疫接種及自然感染之抗體結合分析以辨識最佳免疫顯性決定子之長胜肽，其中包含簡單不連續性的抗原表位。此方法藉Wang之HTLV I/II(US 5,476,765)及HCV (US 5,106,726)之免疫顯性部位之圖譜研究例示，且它可用於篩選HIV中和性抗原表位之最適表現之在gp120序列上之精確位置(Wang等人，Science，1991；254:285-288)。

胜肽免疫原一般較蛋白質具有彈性且傾向不能維持任何較佳結構。因此，藉環式限制之導入以穩定胜肽免疫原是有用的。正確環狀胜肽免疫原可模擬且維持目標抗原表位的構型，因而引發抗體對真實分子部位的交叉反應性(Moore, Synthetic Peptides之第2章:A User's Guide, Grant, WH Freeman 及 Company 出版: New York, 1992, pp 63-67)。

影響用於過敏藥物之免疫球蛋白E衍生胜肽之免疫原性之另一重要因子為藉與寄主細胞受體及類II MHC分子反應之T輔助細胞抗原表位而對免疫系統之表現。(Babbitt等人，Nature，1985;317:359-361)。此等通常由攜帶蛋白質提供，伴隨由於製造很好的胜肽-攜帶者蛋白質結合物之困難、大部份抗體對攜帶者反應之錯誤反應、以及攜帶者-誘導之抗原表位抑制作用等缺

五、發明說明 (14)

點(Cease, Intern Rev Immunol., 1990;7:85-107; Schutze 等人, J immunol., 1985; 135:2319-2322)。或者, T輔助細胞抗原表位(Th)亦可藉包含Th部位的合成胜肽提供。因此, 稱為濫交Th抗原表位引發有效的T細胞幫助及可與本身無法產生有效胜肽免疫原的合成性B細胞抗原表位結合(US 5,759,551)。設計優良之濫交Th/B細胞抗原表位嵌合胜肽可在表現多種MHC單元型之遺傳歧異性族群中的大多數成員內引發Th反應及所得抗體反應。濫交Th可藉衍生自有效外來抗原, 如麻疹病毒F蛋白質, B型肝炎病毒表面抗原、及砂眼披衣菌主要外膜蛋白質(MOMP)而提供許多已知的濫交Th, 得自病毒和細菌性病原, 已顯示可有效地增強對應於十胜肽荷爾蒙LHRH之弱免疫原性胜肽(US 5,759,551)。

衍生自外來病原之濫交Th抗原表位包括, 但不限於B型肝炎病毒表面及核心抗原之輔助T細胞抗原表位(HBs Th and HBc Th), 百日咳毒素之輔助T細胞抗原表位(PT Th), 破傷風毒素之輔助T細胞抗原表位(TT Th), 麻疹病毒F蛋白質之輔助T細胞抗原表位(MVf Th), 砂眼披衣菌主要外膜蛋白質之輔助T細胞抗原表位(CT Th), 白喉毒素之輔助T細胞抗原表位(DT Th), 鐮狀瘧原蟲環孢子體之輔助T細胞抗原表位(PF Th), 曼森血吸虫三磷酸同型麦之輔助T細胞抗原表位(SM Th)、及大腸桿菌TraT之輔助T細胞抗原表位(TraT Th)。此等病原衍生之Th系列

五、發明說明（15）

於SEQ ID NOS:2-9及42-52 (US 5,759,552) ;披衣菌助手部位P11(Stagg等人, Immunology, 1993;79:1-9) ; 以及HBc胜肽50-69 (Ferrari等人, J Clin Invest, 1991;88:214-222)。

濫交Th抗原表位的大小範圍係長度自約15至50個胺基酸殘基(US 5,759,551)及常有共同的結構特徵及含有特定目標序列。例如,一共同特徵是兩性螺旋型,其為阿法-螺旋型結構,螺旋之一面具疏水性胺基酸,及周圍面具電荷及極性殘基(Cease等人, Proc Natl Acad Sci USA, 1987; 84:4249-4253)。Th抗原表位通常包含額外的一級胺基酸型式如Gly或帶電荷殘基,接著為2-3個疏水性胺基酸,其後依次為帶電荷或極性殘基。這種型式被稱為羅士拔(Rothbard)序列。而且,Th抗原表位通常遵守1,4,5,8規則,亦即正價極性殘基後之第4,5,8位置為疏水性殘基,與具位置1,4,5及8位於相同面之兩性螺旋一致。因為所有此等結構係由一般疏水性、帶電荷及極性胺基酸組成,每個結構可同時存在於單獨的Th抗原表位當中(Partidos等人, J Gen Virol, 91;72:1293-1299)。大多數,並非全部,的濫交T細胞抗原表位至少符合上述之規律之一。此等特徵可併入以設計理想之人工Th部位。

有用的Th部位也包括組合性Th,併入選擇之簡併部位於理想化Th部位之設計中。在Wang等人的專利中(WO 95/11998),一特別類之組合性抗原表位乃設計成”結構

五、發明說明 (16)

合成抗原庫”(Structural Synthetic Antigen Library)或SSAL構築如SSAL抗原表位之Th係由圍繞在固定的殘基之結構架構經位置取代而組成。SSAL的序列可藉並列比對濫交Th的一級胺基酸序列，保留用於Th抗原表位之獨特結構之位置之相對不變殘基及提供關聯於各種MHC限制因子之辨識位置之簡併性來決定。可變及較佳胺基酸之列表係可用於MHC-結合基序(Meister等人，Vaccine，1995;13:581-591)。

所有的SSAL成員都是在單一固相胜肽合成中和目標B細胞抗原表位及其他序列同時製造。Th庫序列保有濫交Th之結合基序及對廣範圍之單型提供反應性。例如：述於WO 95/11998，命名為SSAL TH1之簡併Th抗原表位係以取自麻疹病毒F蛋白質中的濫交抗原表位為模型(Partidos等人，1991)。SSALITH1係設計為用於LHRH目標胜肽。如同麻疹抗原表位，SSALITH1符合羅士拔(Rothbard)序列及1，4，5，8規則：

1	5	10	15
Asp-Leu-Ser-Asp-Leu-Lys-Gly-Leu-Leu-Leu-His-Lys-Leu-Asp-Gly-Leu			
Glu Ile	Glu Ile Arg	Ile Ile Ile	Arg Ile Glu Ile
Val	Val	Val Val Val	Val Val
Phe	Phe	Phe Phe Phe	Phe Phe

帶電荷殘基Glu或Asp被加在位置1以增加圍繞Th疏水面之電荷。兩性螺旋的疏水面係藉在2、5、8、9、10、13和16的疏水性殘基維持，此2、5、8、9、10、3和16位置具可變性以提供可和廣泛之MHC限制因子結合之能

五、發明說明（17）

力。SSAL特徵之淨作用是擴大對人工Th之免疫反應性範圍(WO 95/11998)。

以胜肽技術和上述之胜肽設計方法而設計成的胜肽免疫原，即，精確抗原表位圖譜、環狀限制、及濫交Th抗原表位或經理想化濫交Th之併入、以及理想化SSAL Th抗原表位，為本發明之有效合成胜肽免疫球蛋白E免疫原的基礎。此類胜肽較佳為用於適當本案及由於以最適位置及環化作用之免疫球蛋白E之有效展現之安全性，及用於由於廣泛反應性Th感應性之免疫效力。

發明概述

本發明提供用於藉主動免疫治療免疫球蛋白E中介之過敏疾病之新穎合成性胜肽結合物組合物。免疫作用誘導在經免疫寄主中對免疫球蛋白E之作用子部位具專一性之高效價非過敏原性多株抗體之產生。如此可避免巨大細胞/嗜鹼性細胞之激發及活化且下游-調節免疫球蛋白E合成。

治療係藉寄主以胜肽組合物之免疫接種而達成，其中之每個胜肽包括修飾自人類免疫球蛋白E艾普西隆(ϵ)重鍵之CH3區域片段（如SEQ ID NO:1之胺基酸413-435或SEQ ID NO:5）或得自其他物種之同源序列（如SEQ ID NOS:6-8及84）之目標抗原胜肽序列（在此是指"IgE-CH3區域抗原"或"IgE-CH3區域抗原胜肽"）。

一般而言，IgE-CH3區域抗原為介於長度約25及約29個胺基酸間之胜肽序列，為實質上同源於哺乳動物免疫球蛋白E抗体之艾普西隆(ϵ)重鍵的CH3區域的片段，且含有

五、發明說明（18）

二個相隔約23個胺基酸的半胱胺酸殘基。在本文中，實質上同源意指除了二個半胱胺酸之外，其可藉插入或取代而導入，最高約四個其他胺基酸取代物（較佳為保留性取代）亦可進行。

較佳地，目標部位係修飾自如下之天然產生的免疫球蛋白E序列；

- (1)在413位置或其同源位置的N端插入一半胱胺酸殘基，除非半胱胺酸已存在於天然序列之413或414位置。
- (2)在天然目標序列415到434位置中，對任何天然半胱胺酸進行保留性取代（較佳是用絲胺酸）。
- (3)在435位置或同源位置的C端插入一半胱胺酸，除非半胱胺酸已存在於天然序列之435或436位置。
- (4)在保有的半胱胺酸間形成一雙硫鍵使產生環狀結構。此等結構亦可包含取自免疫球蛋白E 413-435片段端點之1-5個額外胺基酸，排除維持單一雙硫鍵環型結構。

本發明提供對人類免疫球蛋白E為最佳的免疫球蛋白E-CH3區域抗原胜肽，具有序列Cys-Gly-Glu-Thr-Tyr-Gln-Ser-Arg-Val-Thr-His-Pro-His-Leu-Pro-Arg-Ala-Leu-Met-Arg-Ser-Thr-Thr-Lys-Cys(SEQ ID NO:5)。人類免疫球蛋白E目標部位係經由非天然端點半胱胺酸及絲胺酸殘基取代天然序列之半胱胺酸殘基而環化。藉包括IgE-CH3區域抗原之胜肽免疫原所引發的抗體係與人類免疫球蛋白E有交叉反應性並抑制由人類免疫

五、發明說明 (19)

球蛋白E所引導之人類嗜鹼性細胞的致敏性。

同樣地，其他物種的免疫球蛋白E之對應目標部位可衍生自相關物種之同源 ϵ 鏈片段。例如，此等目標序列可取自示於表1 (SEQ ID NOS: 2, 3 and 4) 的狗、大鼠及小鼠的 ϵ 序列，或由 Navarro 等人，Molec. Immunol.，1995，32:1-8 提供之馬免疫球蛋白-CH3 序列。另外的免疫球蛋白E-CH3 區域抗原胜肽 (SEQ ID NOS: 6, 7, 8, and 84) 序列，可衍生自此等序列。

較佳地，本發明的IgE-CH3 區域抗原係經由化學偶合共價連接到載體蛋白質而提供較多的免疫原性，或較佳經共價連接到合成性免疫刺激成份，如經由直接合成之濫交Th 抗原表位。載體蛋白質和免疫刺激成份之特定實例係經提供，例如鎖孔貝血藍蛋白 (KLH) 載體、人工的Th (SEQ ID NO: 9)、人工的SSAL Th (SEQ ID NOS: 10 及 11)、病原菌衍生的Th (SEQ ID NO: 12)、以及取自耶爾森氏菌 (SEQ ID NO: 13) 免疫刺激性侵染素胜肽 (Inv)。

本發明之完整合成性胜肽結合物可以下式表示：

$$(A)_n-(\text{IgE-CH3 區域抗原})-(B)_0-(\text{Th})_m-X$$

或

$$(A)_n-(\text{Th})_m-(B)_0-(\text{IgE-CH3 區域抗原})-X$$

或

$$(\text{IgE-CH3 區域抗原})-(B)_0-(\text{Th})_m-(A)_n-X$$

或

五、發明說明 (20)

(Th)m-(B)0-(IgE-CH3 區域抗原)-(A)0-X

其中

每個A各自為胺基酸或一般免疫刺激序列；

每個B係選自下列所組成之群，胺基酸

-NHCH(X)CH₂SCH₂CO-，-NHCH(X)CH₂SCH₂CO(ε-N)

Lys-，

-NHCH(X)CH₂S-琥珀醯亞胺基(ε-N)Lys-，and

-NHCH(X)CH₂S-(琥珀醯亞胺基)-；

每個Th各自為胺基酸序列，其組成輔助T cell抗原表位或免疫增強類似物或其片段；

IgE-CH₃區域抗原是長度介於約25至約29個胺基酸的胜肽，係實質上同源於哺乳動物免疫球蛋白E抗体之艾普西隆(ε)重鍵之CH₃區域之以SEQ ID NOS:5-8及84代表的片段之一，且包含二個相隔約23個胺基酸殘基之半胱胺酸殘基；

X 是胺基酸 α-COOH 或 α-CONH₂；

n 是由0至約10；

m 是由1至約4；及

0 是由0至約10

更特別的，IgE-CH₃區域抗原係選自相似序列包含SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8哺乳動物IgE-CH₃抗体之艾普西隆(ε)重鍵之同源序列及其交叉反應及中選免疫原性功能類似物所組成之群。

五、發明說明（21）

本發明之胜肽組合物包含自約25至約100個胺基酸殘基之胜肽免疫原，較佳為自約25至約80個胺基酸殘基及更佳為自約45至約65個胺基酸殘基。

亦提供例行併入疫苗調配物之佐劑及/或遞送媒劑及其他成份，及劑量指示使得產生對抗目標免疫球蛋白E作用子部位之免疫治療性抗體。如此一來可抑制嗜鹼性細胞和巨大細胞藉由循環系統中的IgE-之改敏作用。此抑制機制，藉抗體中介及藉本發明胜肽組合物誘導，將明確減少或消除免疫球蛋白E中介之病狀，然而留下不影響之免疫系統之防禦成份，如IgG。

發明詳細說明

本發明係關於新穎胜肽及胜肽結合物，用於產生對免疫球蛋白E之Fc部份之第三區域上的目標作用子部位即ε鏈之CH3區域具專一性之高效價多株抗體。

簡言之，用於此中之用語胜肽聚合物是指包含共價連結到IgE-CH3區域抗原胜肽的Th抗原表位之分子，經由一般胜肽鍵以形成單一較大胜肽，或經由其他型式之共價連接。

本發明之高部位專一性之組合物使抗Ig E抗體之產生降到最小，此抗-IgE抗體可與嗜鹼性細胞/巨大細胞表面的FcεRI結合之雙價免疫球蛋白E交叉聯結，並藉此引發非過敏性抗-IgE抗體之產生。因此，本發明係進一步關於用於治療哺乳動物，包含人類，之免疫球蛋白E中介之過敏疾病之安全方法。

五、發明說明 (22)

目標抗原序列係藉有用於免疫反應之人類免疫球蛋白E的CH2和CH3區域之候補部位之完全篩選而決定。根據Helm等人(1988)和Presta等人(1994)之揭示，起始於免疫球蛋白E之CH2區域的C端區域及經由包含潛在作用子部位之CH3區域進行之長區域，CH2和CH3部位係經選擇用於合成為胜肽免疫原。在免疫球蛋白E構型上之可能環狀結構係推衍自根據Helm等人(Eur J Immunol, 1991:21: 1543-1548)所發表的人類免疫球蛋白E三級結構之理論模式(可由Brookhaven National Laboratory之資料庫<http://www.pdb.bnl.gov/pdb.bin/pdbids>得到此三級結構)。雙硫鍵結環係併入選擇出的胜肽免疫原之設計中用以模擬預期環型之位置，使得經設計的目標抗原胜肽及天然的免疫球蛋白E分子間之交叉反應可能性達到最大。有潛力的目標抗原部位係藉化學偶合至KLH接著固相胜肽合成，或藉共價連接至濫交Th抗原表位及藉連價合成其它免疫刺激序列(表2)而合成及製得免疫原性。數種部位併入特定雙硫鍵而合成為環狀胜肽，用以穩定可動胜肽成合理預期的免疫球蛋白E環狀結構之構形。有潛力之有用作用子目標部位係接著藉超免疫血清製備物及抗血清之對人類免疫球蛋白E的交叉反應之測試而辨識。係自血清之對人類免疫球蛋白E具高交叉反應性的抗體係經純化及評估抑制免疫球蛋白E中介之人類嗜鹼性細胞之致敏作用的能力。藉SEQ ID NOS:14和15之胜肽引發的抗胜肽抗體顯示對免疫球蛋白E之強交叉反應性(表2)，且在

五、發明說明（23）

組織胺釋放分析中較能持續地表現高抑制活性(表3)。此目標抗原表位為SEQ ID NOS:14和15對應於表1所示之免疫球蛋白E CH3區域的片段。表1顯示人類免疫球蛋白E ϵ 重鍵之CH2, CH3和CH4區域之胺基酸序列, 與取自狗、貓及老鼠之同源序列並列比對。係經劃線於表1且在人類 ϵ 鍵序列上的目標部位經測定用於作為本發明之IgE-CH3區域抗原之代表包含人類 ϵ 鍵殘基413-435。在狗、大鼠及小鼠蛋白質之同源目標序列也列於表1。為之同源序列為Navarro等人, Molec Immunol., 1995; 32:1-8之胺基酸序列之殘基296-318。

劃線之目標免疫球蛋白E CH3作用子部位, 及本發明之衍生IgE-CH3區域抗原胜肽, 為短胜肽序列, 當本身被合成時, 通常具微弱或不具免疫原性, 較多為自我抗原。此等短胜肽可藉化學偶合至載體蛋白質而具有免疫潛力, 例如, 鎖孔貝血藍蛋白(KLH)。此等”IgE-CH3區域抗原-載體蛋白質聚合物”為基本的免疫原之缺點為此抗原相較大載體蛋白質具較弱免疫抗原性, 其為關於胜肽-載體蛋白質結合物之固有的問題。藉此種結合物產生的多數抗體乃對載體蛋白質為功能的抗體。本發明之較佳免疫原為使不相關抗體之產生最小之整體合成性胜肽, 並因此引發較集中於目標IgE-CH3區域抗原, 例如SEQ ID NOS:5-8及84, 之免疫反應。

然而, 因為本發明之短IgE-CH3區域抗原胜肽(例如SEQ ID NOS:5-8及84)是不具免疫原性的T細胞相關抗

五、發明說明（24）

原表位，它們依賴外來的Th抗原表位之免疫原性。此為提供本發明之較佳胜肽作為共價聯結之濫交Th抗原表位。本發明之免疫原引發部位專一性之免疫反應性以提供作用子部位之精確標的並因此製造非交互聯結之抗-IgE抗體。所得部位專一性抗體抑制致敏作用及過敏反應，但不會誘導自發性的去顆粒作用。

提供於本發明之特定實例為本發明之免疫原胜肽結合物之具體實施例。此等實例係提供用以連接合成性免疫刺激成份至IgE-CH3區域抗原胜肽(例如SEQ ID NOS:5-8及84)，使得有致交叉反應性抗體係廣泛產生於遺傳歧異性之寄主族群，對抗IgE CH3區域上之目標部位。這些抗IgE抗體為非過敏原性及對免疫球蛋白E(實例2和實例3)具專一性。此等抗體，依次，導致組織胺釋放之抑制且減少免疫球蛋白E中介之反應，因而能有效率地治療及／或預防免疫球蛋白E中介之過敏性疾病。

對主動免疫接種而言，用語"免疫原"在此中是指關於可誘導對免疫球蛋白E ϵ 重鍵第三個區域上的作用子部位(例如SEQ ID NOS:5-8及84)之抗體之胜肽結合物組合物，導致抑制或壓抑免疫球蛋白E中介之嗜鹼性細胞和巨大細胞的去顆粒作用。本發明之胜肽組合物包括IgE-CH3區域抗原胜肽，較佳為IgE-CH3區域抗原胜肽經由化學偶合連接至載體蛋白質，更佳為IgE-CH3區域抗原胜肽經化學偶合連接至濫交輔助T細胞抗原表位，及最佳為含有IgE-CH3區域抗原序列及濫交輔助T細胞抗原表位序列之完整

五、發明說明 (25)

合成性胜肽。

載體蛋白質係經由化學偶合共價連接至IgE-CH3區域抗原胜肽，較佳以間隔區(例如Lys-Lys-Lys)。

Th胜肽(例如SEQ ID NOS:9-12)經由化學偶合或較佳經直接合成，較佳以一間隔區(例如Gly-Gly)而共價連接至IgE-CH3區域抗原胜肽(例如SEQ ID NOS:5-8及84)，使得鄰接於IgE-CH3區域抗原序列的N或C端，而引發有效抗體反應。免疫原視需要也可包含一般免疫刺激胺基酸序列，例如：一對應於得自細菌耶爾森氏菌菌種(Brett等人, Eur J Immunol, 1993;23:1608-1614)之侵染素蛋白質之區域。一般的免疫刺激序列可包含聯結到Th胜肽之間隔區。

此次發明之完整合成性胜肽可以下列公式表示：

(A)_n-(IgE-CH3區域抗原)-(B)₀-(Th)_m-X

或

(A)_n-(Th)_m-(B)₀-(IgE-CH3區域抗原)-X

或

(IgE-CH3區域抗原)-(B)₀-(Th)_m-(A)_n-X

或

(Th)_m-(B)₀-(IgE-CH3區域抗原)-(A)₀-X

其中

每個A各自為胺基酸或一般性免疫刺激序列；

每個B係選自下列所組成之群：胺基酸，

-NHCH(X)CH₂SCH₂CO-，-NHCH(X)CH₂SCH₂CO(ε-

五、發明說明 (26)

N)Lys- ,

-NHCH(X)CH₂S-琥珀醯亞胺基(ϵ -N)Lys- , 及

-NHCH(X)CH₂S-(琥珀醯亞胺基)- ;

每個Th是各自為胺基酸序列，其組成輔助T細胞抗原表位或免疫增強類似物或其片段；

IgE-CH3區域抗原代表如定義於此中之IgE-CH3區域抗原胜肽之序列(或其具交叉反應性及免疫原性的功能類似物)。

n 是自0至約10；

m是自1到約4；及

0 是自0到約10

本發明的胜肽免疫原包含自約25至100個胺基酸殘基，較佳的是自約25到約80個胺基酸殘基，更佳為自約45到65個胺基酸殘基。

當A為胺基酸，它可為任何非天然產生或任何天然產生的胺基酸。非天然產生的胺基酸包含，但不限於，D- α -胺基酸， β -丙胺酸，鳥胺酸，正白胺酸，正纈胺酸，羥基脯胺酸，thyrixine， γ -胺基丁酸，高絲胺酸，瓜胺酸及其類似物。天然產生的胺基酸包含丙胺酸，精胺酸，天門冬醯胺，天門冬胺酸，半胱胺酸，麩胺酸，麩胺醯胺，甘胺酸，組胺酸，異白胺酸，白胺酸，離胺酸，甲硫胺酸，苯丙胺酸，脯胺酸，絲胺酸，蘇胺酸，色胺酸，酪胺酸及纈胺酸。而且，當n是大於1，二或更多的A為胺基酸時，每一胺基酸各為相同或不同的。

五、發明說明（27）

當A是侵染素區域時，它為得白耶爾森氏菌種的侵染素蛋白質之免疫刺激抗原表位。免疫刺激性質導致侵染素區域與存於T細胞，特別是經活化免疫或記憶T細胞，上的 $\beta 1$ 整聯蛋白分子交互作用之能力。Brett等人(Eur J Immunol, 1993)已描述侵染素區域與 $\beta 1$ 整聯蛋白交互作用之特定序列。用於連接至濫交Th抗原表位之侵染素區域(Inv)之較佳具體實施例已先前描述於US 5,759,551，其併入此中參考。此Inv區域具有序列：Thr-Ala-Lys-Ser-Lys-Lys-Phe-Pro-Ser-Tyr-Thr-Ala-Thr-Gln-Phe (SEQ ID NO:13)或其得自另一耶爾森氏菌侵染素蛋白質之對應區域之免疫刺激同源物。此等同源物因此可包括胺基酸殘基的取代、缺失或插入，以適應細菌菌株間的變異性，但排除保留免疫刺激性質之同源物。免疫刺激同源物亦可視需要包括間隔區，經由其連接至Th抗原表位。

在一具體實施例中，n是3且(A)₃為侵染素區域(Inv)、甘胺酸、及甘胺酸，以此順序聯結。

(B)₀為視需要之間隔區及包括如上所述之天然產生或非天然產生的胺基酸。每個B各為相同或不同。載體蛋白質以間隔區(例如Lys-Lys-Lys)經由化學偶合共價連接至胜肽。B的胺基酸也提供間隔區例如Gly-Gly，其介於濫交Th抗原表位(例如SEQ ID NO:9)及IgE-CH3胜肽(例如：SEQ ID NO:5)及其交叉反應性及功能性免疫類似物之間。除了物理上自B細胞抗原表位分離Th抗原表位

五、發明說明（28）

外，即IgE-CH3胜肽（例如：SEQ ID NO：5）及其免疫類似物，間隔區可破壞由Th抗原表位和IgE-CH3胜肽（例如：SEQ ID NO：5）及其交叉反應及功能性免疫類似物之聯結產生之任何人造二級結構，並藉此消除Th及/或B細胞反應間之干擾。B的胺基酸也可形成間隔區，其可作為彈性絞鏈以增強Th及IgE區域的分隔。編碼彈性絞鏈之序列之實例係發現於免疫球蛋白重鏈絞鏈區域。彈性絞鏈序列通常富含脯胺酸。一特別有用之彈性絞鏈係如序列：Pro-Pro-Xaa-Pro-Xaa-Pro（SEQ ID NO:16），其中Xaa為任何胺基酸，且較佳為天門冬胺酸。由B的胺基酸造成的構型分隔允許表現的胜肽免疫原及適當的Th細胞及B細胞間具較有效之交互作用，並因此增強對Th抗原表位及抗体引發的抗原表位及其交叉反應及功能免疫類似物之免疫反應。

Th為包含Th抗原表位的胺基酸序列（天然或非天然胺基酸）。Th抗原表位可由連續性或不連續性之抗原表位組成。因此並非每個Th的胺基酸為抗原表位的必需部份。因此，Th抗原表位，包括Th抗原表位之類似物及片段，可增強或刺激對IgE-CH3（亦即SEQ ID NO：5-8及84，及其免疫抗原性類似物）抗原胜肽的免疫反應。具有免疫顯性及濫交的這類Th抗原表位對動物及人類族群與歧異的MHC種類（Partidos等人，1991；US 5,759,551）具有高度且廣泛之反應性。本胜肽的Th區域有自約10至約50個胺基酸且較佳為自約10至約30個胺基酸。當存在多Th

五、發明說明（29）

抗原表位(i.e. $m \geq 2$)時，每個Th抗原表位各為相同或不同。Th片段是Th抗原表位之鄰接部份，其足以增強或刺激對IgE-CH3胜肽(如SEQ ID NO:5)及其免疫類似物之免疫反應。

本發明的Th抗原表位包括如實例，但不限於，致病原衍生之B型肝炎病毒表面及核心抗原輔助T細胞的抗原表位(HBs Th和HBcTh)，百日咳毒素輔助T細胞抗原表位(PT Th)，破傷風毒素輔助T細胞抗原表位(TT Th)，麻疹病毒F蛋白質輔助T細胞抗原表位(MVF Th)，砂眼披衣菌主要外膜蛋白質輔助T細胞抗原表位(CT Th)，白喉毒素輔助T細胞抗原表位(DT Th)，肺氏黴漿菌環孢子體輔助T細胞抗原表位(PF Th)，曼森血吸虫三磷酸同型麥輔助T細胞抗原表位(SM Th)，及大腸桿菌Tra T輔助T細胞抗原表位(Tra T Th)。致病原衍生之Th序列係列示如SEQ ID NOS:2-9 和 SEQ ID NOS:42-52 (US 5,759,551); 如披衣菌輔助部位P11(Stagg等人，Immunology，1993;79:1-9)(也列於此如SEQ ID NO:12);及如HBc胜肽50-69(Ferrari等人，J Clin Invest，1991; 88:214-222);及併於此中作為參考。

本發明之典型的Th部位亦包含人造的Th部位，命名為"Syn Th (1,2,4)" (SEQ ID NO: 9)、"人造的SSAL Th部位"、"(1,4,9 PALINDROMIC) Th"、"IS(1,4,9 PALINDROMIC) LF Th"、和"IS (1,4,9 PALINDROMIC) LF簡化的Th" (SEQ ID NOS:10,11

五、發明說明 (30)

and 60)，及其免疫上功能類似物。功能性Th類似物包含免疫增強性類似物，交叉反應性類似物及任何此等Th抗原表位上之片段。功能性Th類似物進一步在Th抗原表位之自1至約10個胺基酸殘基之保留性取代，增加，刪除及插入，其基本上未修飾Th抗原表位之Th刺激功能。本發明的合成性胜肽一般為約50至約90個胺基酸，且包含：

- (a) 免疫刺激性之侵染素區域，
- (b) 輔助T細胞(Th)抗原表位，及
- (c) IgE-CH3區域抗原胜肽

較特定地，本發明的合成性胜肽係以下式所述：

- (A)n-(Th)m-(B)0-(IgE-CH3 區域抗原) -X
- (A)n-(IgE-CH3 區域抗原) -(B)0-(Th)m -X，
- (IgE-CH3 區域抗原) -(B)0-(Th)m -(A)n-X，和
- (Th)m -(B)0- (IgE-CH3 區域抗原) -(A)n-X

Th抗原表位係視需經由間隔區而連接至IgE-CH3胜肽之N端或C端及其交叉反應及功能免疫上類似物。本發明之較佳的胜肽免疫原是包含IgE-CH3區域抗原胜肽(例如SEQ ID NO:5)(或其免疫上類似物)和Th胜肽，及視需要為Inv (SEQ ID NO:13)。在較佳之具體實施例，Th抗原表位為HBs Th，HBc Th，MVF Th，PT Th，TT Th，CT Th (如 SEQ ID NO:12)或人造的Th (SEQ ID NOS:9-11 及 60)，或其功能免疫原性類似物，及視需要的，A為Inv (SEQ ID NO:13)，經由(B)₀間隔區

五、發明說明 (31)

如 Gly-Gly 連接。

IgE-CH3 區域抗原的結構包含取自人類免疫球蛋白 E 之 CH3 區域之胜肽序列 (SEQ ID NO:1 之胺基酸 413-435)，或由其他物種而來的同源序列 (如 SEQ ID NO:6-8 及 84) 及經由下列修飾者：

- (1) 目標部位係修飾自天然產生的免疫球蛋白 E 序列，藉插入半胱胺酸殘基位置 413 之 N 端或同源序列，除非半胱胺酸已存於天然序列之 413 或 414。
- (2) 藉絲胺酸取代位置 418 之天然半胱胺酸或同源非人類序列之對應位置或天然目標序列之其它半胱胺酸 (除非該半胱胺酸係存於位置 413 或 414 及 435 或 436)
- (3) 位置 435 或同源位置之 C 端插入一半胱胺酸，除非在天然序列的 435 或 436 位置上已存有半胱胺酸。
- (4) 在保留的半胱胺酸間形成雙硫鍵以產生環狀結構。

該環狀結構亦包括取自免疫球蛋白 E 之 413-415 片段之一端點之 1-5 個胺基酸，排除經保留之單一雙硫環狀結構。本發明提供對序列 Cys-Gly-Glu-Thr-Tyr-Gln-Ser-Arg-Val-Thr-His-Pro-His-Leu-Pro-Arg-Ala-Leu-Met-Arg-Ser-Thr-Thr-Lys-Cys (SEQ ID NO:5) 之人類 IgE 之最佳目標抗原。人類免疫球蛋白 E 目標抗原是由非天然端點半胱胺酸及第 1 個絲胺酸殘基取代天然序列的半胱胺酸殘基而環化。藉包括 IgE-CH3 區域之胜肽免疫原所引發之抗體與人類 IgE 產生交叉反應並抑制人類免疫球蛋白 E 對人類嗜鹼性細胞之致敏作用。

五、發明說明（32）

同理，對其他物種之IgE之對應IgE-CH3區域抗原序列可衍生自相關物種之同源 ϵ 鏈片段。例如，此等目標序列可取自狗、大鼠及小鼠 ϵ 鏈序列（示於表1之SEQ ID NOS：2，3，4，及Navarro等人所發表的特定序列及IgE-CH3區域抗原序列如：SEQ ID NOS：6，7，8及84也可推得。

根據本發明之IgE-CH3區域抗原胜肽交叉反應性及之免疫上功能類似物（例如：SEQ ID NOS：6，7，8及84）可進一步包括自1至約4個胺基酸殘基之保留性取代，增加，刪除或插入，排除所得之胜肽類似物可和IgE-CH3胜肽（例如：SEQ ID NOS：6，7，8及84）引發免疫反應交叉反應者。保留性取代，增加及插入可藉由如此中定義之天然或非天然胺基酸來達成。

含有本胜肽免疫原與二或多個Th抗原表位之混合物之胜肽組合物可在廣泛族群中增強免疫功效並因此提供對IgE-CH3區域抗原之改良性免疫反應（例如：SEQ ID NOS：5-8及84）。

本發明的胜肽免疫原可藉一般技藝人士熟知之化學合成方法來製備。見，例如，Fields等人，Synthetic Peptides: A User's Guild，之第三章，Grant，W.H.Freeman & Co.，編著，New York，NY，1992，第77頁）。當胜肽免疫原包含SSAL之Th時，在所給可變位置之替代性胺基酸之併入係藉提供特定為該位置之胺基酸混合物而完成。因此，使用固相合成之自動化美

五、發明說明（33）

利弗德(Merrifield)技術合成胜肽，即以t-Boc或Fmoc化學使用側鏈保護胺基酸保護 α -NH₂基，例如，應用生物系統胜肽合成儀430A或431型(Applied Biosystems Peptide Synthesizer Model 430A or 431)。

所欲胜肽免疫原完成組分後，則依據標準程序處理樹脂以自樹脂切斷胜肽，並去除胺基酸側鏈上的功能基。游離胜肽係經純化，例如藉HPLC，並經生化上特徵化，例如，藉胺基酸分析，質譜分析及/或藉定序。胜肽之純化乃特徵化方法為一般該項技術者所熟知的。

製造本發明之包含IgE及Th部位之合成性胜肽之其它化學方法包括經由"硫醚"鍵結形成之鹵乙醯化及半胱醯基化胜肽之接合。例如，可添加半胱胺酸至包含Th胜肽的C端，及半胱胺酸之硫醇基可用於形成共價鍵結至親電子基，如離胺酸殘基上的N氯乙醯基-修飾的或順丁烯二醯亞胺-衍生的 α -或 ϵ -胺基，連接至IgE-CH₃胜肽(例如：SEQ ID NO:5)或其交叉反應性及功能免疫上之類似物的N端。以此方式，可得到具Th-(IgE-CH₃區域抗原)，或其反向物(IgE-CH₃區域抗原)-Th之構築體。

本發明之免疫原也可經聚合化。聚合作用可經由免疫原和交互聯結劑之反應而完成。例如，使用例行的方法學，藉戊二醛與離胺酸之-NH₂基之間的反應。以另一方法，合成性免疫原，例如"A-Th_m-間隔區-(IgE-CH₃區域抗原)"，可利用添加一額外的半胱胺酸至合成性免疫原之N端而與另一免疫原聚合化或共聚合化。半胱胺酸N端

五、發明說明（34）

的硫醇基可用於與離胺酸殘基（其使連接至分支的聚一離胺醯基核心分子之N-端（例如K2K,K4K2K或K8K4K2K）的鹵乙醯基修飾的或順丁烯二醯亞胺衍生的 α -胺基或 ε -胺基形成"硫醚"鍵，此免疫原可經由所欲胜肽構築體直接在分支的聚離胺醯基核心樹脂上合成而製備成分支狀聚合物。（Wang等人，Science，1991;254:285-288）。

或者，較長的合成性胜肽免疫原可藉熟知的重組DNA技術來合成。分子選殖技術中之很多標準手冊提供詳細的流程藉重組DNA及RNA之表現以製造本發明之胜肽。建構編碼本發明胜肽之基因（例如，包括SEQ ID NOS:5-8 and 84之免疫原性胜肽及其他物種專一性同源物），胺基酸序列係反轉譯成核酸序列，較佳使用用於個體之最適密碼子並可針對表達基因之個體生其中基因將被表現。另外，編碼胜肽之基因係經製得，典型地藉合成重疊之寡核苷酸，其編碼胜肽及必要的調節要素。合成性的基因係經組合並插入所欲之表現載體。涵蓋於本發明之合成性的核酸序列包括彼等編碼本發明胜肽、免疫上功能同源物及特徵在於改變非編碼序列但不改變藉此編碼胜肽之免疫原性質之核酸構築體。包括編碼本發明胜肽之序列之核酸亦經提供。插入合適轉殖載體及重組體之合成基因可被得到及特徵化。胜肽接著在適合於所選表現系統及寄主之環境下表現。胜肽藉標準方法純化及特徵化。

本發明之核酸本身可用作稱為"DNA疫苗"之成份。在本發明之具體實施例中，本發明之免疫原胜肽之表現係誘

五、發明說明（35）

導於病患本身之細胞中，藉導入編碼胜肽之核酸於彼等細胞。製造及使用DNA疫苗之方法係揭示於美國專利5,580,859，5,589,466和5,703,055；亦見於WO 97102840及W. McDonnell及F. AsKari，New Engl. J. Med.，1996，334:2-45，其所有皆併入此中作為參考。

本發明之胜肽組合物之功效可藉活體外分析而建立，其中寄主動物係經本發明之胜肽組合物免疫接種及所得抗體藉IgE顯示，抑制嗜鹼性細胞的致敏作用，如實例2所示，唯活體內功效之建立可藉物種適合的胜肽組合物注射於寄主動物（例如，以包含SEQ ID NOS:24及/或25之免疫原調配物來免疫接種老鼠），接著藉監測對IgE-CH3胜肽及其交叉反應及功能免疫上同源物之免疫反應，詳見實例5。

本發明之另一觀點提供包含免疫上有效量之一或多個本發明之胜肽免疫原之組合物於醫藥上可接受之遞送系統。因此，該胜肽可利用佐劑、醫藥上可接受的載劑、或例行性用於疫苗組合物之成份而調配成醫藥組合物。可用於本發明中之成份為佐劑或包含鋁之乳化劑、不完全弗羅依特氏(Freund's)佐劑、力波席(liposyn)、皇角苷、角氈烯、L121、依馬斯根(emulsigen)、單磷鹽基脂質A(MPL)、QS21、ISA51、ISA35、ISA 206及ISA 720以及和其他已知有效用之佐劑及乳化劑。調配物包括用於立即釋出及/或持續性釋出劑型、以及用於誘導全身

五、發明說明（36）

性免疫及/或局部黏膜性免疫之調配物，其可藉，以微粒子包埋免疫原與免疫原共同投藥。此類調配物可由熟習該項技術者易於測定，及此類調配物之製備，保存及殺菌方法為技藝人士所熟知者。相關一般技術人員即可定出此劑型及其製備、保存以及無菌消毒等方法。

本藥物可經任何便利的途徑投藥，包括皮下、口服、肌內或其他非經腸或經腸的途徑。相似地，藥物可以單一劑量或多次劑量來施用。免疫接種的程序為一般技藝人士易於決定者。

本發明之醫藥組合物包含有效量之一或多個本發明之的胜肽免疫原及醫藥上可接受之載劑。此種組合物在適當劑量單位型式為一般每公斤體重含有0.5微克到1毫克的免疫原。當分成多次劑量遞送時，其可方便地分成每單位劑型合適當量。例如，初次劑量，如0.2-2.5毫克時；較佳為1毫克之本發明胜肽組合物代表之免疫原，可藉注射投藥，較佳為肌內，接著為重覆(加強)劑量。劑量係依年齡、體重病患之一般健康而定，為疫苗及治療技術所習知者。

合成性IgE-CH3胜肽免疫原之免疫反應可藉經由包埋於或在生物可降解之微粒子之遞送而改良(述於O'Hagan等人(Vaccine, 1991;9:768-771))。此免疫原可含或不含佐劑而包膠於生物可降解之微粒子，以加強免疫反應，包含局部性黏膜免疫反應，其可特別應用於黏膜部位之過敏反應，及提供用於持續或週期性反應，口服投藥及

五、發明說明（37）

局部投藥之時間控制之釋出(O'Hagan等人, 1991; Eldridge等人, Molec. Immunol., 1991; 28:287-294)。

本發明之醫藥組合物之使用方式係類似於疫苗，用於預防異位性過敏反應包含過敏性鼻炎，食物性過敏、氣喘、咽喉炎、跳蚤過敏皮膚炎及其他由IgE所中介之過敏反應。

所有前述的專利及，文獻參考資料係併入此中作為參考。

特定胜肽及胜肽結合物免疫原係提供於下列實例以說明本發明，此等實例只用以說明，並不以任何方式構成本發明範圍之限制。

實例1

人類免疫球蛋白E分子上之可能作用子部位之確認
胜肽設計

人類免疫球蛋白E之 ϵ 重鏈CH2和CH3區域內之部位係經篩選作為胜肽模擬，依據Helm等人(1988)和Presta等人(1994)所揭示之 ϵ 鏈的長片段，其重疊此等參與免疫球蛋白E結合到Fc ϵ RI受體之區域。這類部位的序列係合成為目標部位胜肽，並藉下列方法使之成為抗原(1)經由化學偶合至較大的載體蛋白質如KLH而聯結它們或(2)以濫交Th和Inv(SEQ ID NOS:13)聯結至目標部位之N端以建構胜肽。此等區域中之專一性部位係經選擇作為胜肽，用於根據用於人類IgE之表面暴露環Brookhaven 3

五、發明說明 (38)

維模型而預測之環化作用。提供之立體模型 (<http://www.pdb.bnl.gov/pdb.bin/pdbids>)，特定的環狀壓迫係裝設於彼等胜肽之設計中使得抗原及天然IgE分子間之交叉反應最大化。因此，數種合成性構築體是藉Brookhaven模型預測之環狀結構模擬，以導入未發現於天然序列之半胱胺酸以提供特定位置之雙硫鍵環。在有些例子中，以絲胺酸取代天然存在之半胱胺酸，以避免不利此模型之結構的形成。

列於表2的構築體。以*標記在表2之敘述欄之胜肽係以半胱胺酸雙硫鍵環狀。在表2中以括號來表示之胺基酸序列為已插入天然序列用於環化作用之半胱胺酸殘基，表2中以底線來標記之胺基酸序列為已插入、取代天然殘基或參與雙硫鍵之其它殘基。其他胜肽為線性。第三列中標記為a的胜肽代表IgE-CH2/3或-CH3抗原胜肽，藉傳統戊二醛或MBS (m-順丁烯二醯亞胺苄基-N-羥基琥珀醯亞胺酯，Pierce Chemical公司，目錄No. 22510)偶合反應化學聯結到KLH載體蛋白質。第三列中標記為b的胜肽是和Th部位並列合成為免疫球蛋白E抗原胜肽。所用之Th部位包含取自B型肝炎病毒之HBs₁₉₋₃₂Th、取自麻疹病毒之MUF Th、和取自百日咳毒素之PT₁₄₉₋₁₄₆Th(參考US5,759,551)、稱為P11之CT Th(Stagg等人,1993)、及稱為"1,4,9 PALINDROMIC Th"(SEQ ID NO:10)之新穎人造Th部位、"IS (1,4,9 PALINDROMIC) LF Th"(SEQ ID NO:11)、"IS

五、發明說明（39）

(1,4,9 PALINDROMIC)LF 簡化之 Th" (SEQ ID NO:60)、以及 "Syn Th(1,2,4)" (SEQ ID NO:9)。標記為 c 之胜肽為 b 構築體之變種，以 Inv 區域免疫刺激性胜肽 (SEQ ID NO:13) 並列合成。

b 及 c 構築體是利用 Gly-Gly 間隔區合成，用以自 Th 部位分隔 IgE-CH2/3 或 -CH3 目標抗原部位，及自 Inv 免疫刺激序列分隔 Th。在表 2 中的 b，c 構築體具有聯結到免疫球蛋白 E 目標部位之胺端之 Th 及 / 或 Inv 區域。表 2 的胜肽免疫原是篩選作為用於治療過敏之候選目標抗原胜肽，藉動物之過度免疫，接著藉測試對人類免疫球蛋白 E 的交叉反應性之過度免疫血清。

用於篩選候選目標抗原胜肽的特別步驟：

1. IgE-CH3 區域抗原胜肽及結合物之合成

列於表 2 的胜肽是根据美利弗德 (Merrifield) 固相合成技術用 Applied Biosystems 自動胜肽合成儀，使用 Fmoc 化學方法而合成。包含 SSAL Th 的胜肽免疫原，在所提供之可變位置之替代胺基酸之一之偶合係藉提供等莫耳比例之胺基酸混合物而達成。所欲胜肽完全組合後，可根据標準方法，即利用三氟醋酸將胜肽根據標準程序使用三氟醋酸處理以自樹脂切下胜肽並去除胺基酸側鏈之保護基。為形成環狀胜肽，切下的胜肽係溶於 15% 的 DMSO 於水中 48 個小時，以促進半胱胺酸間分子由雙硫鍵之形成。

2. 實驗性免疫接種

五、發明說明 (40)

老鼠或天竺鼠以實驗性勝肽免疫原進行肌肉免疫接種。劑量為100毫克勝肽懸浮於0.5毫升之體積。第一劑以完全性弗羅恩特氏(Freunds)佐劑投藥，接下來的劑量是以不完全性弗羅恩特氏佐劑投藥。動物在第0，3，6及10或0，2，4及8週接受注射。受測血液在每二週間隔收取並利用免疫球蛋白E勝肽ELISA測定反應性及人類免疫球蛋白E之ELISA測定交叉反應性。

3. ELISA 分析

用於測定抗IgE勝肽反應性之勝肽ELISA係進行於塗覆勝肽之96孔微滴定盤，塗覆係是以不含載體之0.5微克／毫升之適當"a"目標抗原部位勝肽，每孔使用100微升於10毫莫耳濃度之 NaHCO_3 緩衝溶液，pH 9.5在37℃培養1小時。為測定抗一人類IgE之交叉反應性，人類IgE ELISA係進行於經人類IgE塗覆之96孔微滴定盤，以同樣模式用5微克／毫升之人類IgE骨髓母細胞蛋白質塗覆(American Biosystems, Inc. cat. No. A113)經勝肽或人類IgE塗覆之孔係以250微升3%以重量計之明膠於PBS培養於37℃下1小時，以抑制非專一性蛋白質結合部位，再以含有0.05%以體積計之TWEEN 20之PBS沖洗三次並接著乾燥。受測樣品係以含有20%以體積計之正常山羊血清，1%以重量計之明膠和0.05%以體積計之TWEEN 20的PBS進行連續稀釋。添加100微升之經稀釋樣品至每個微孔並允許在37℃下反應1小時。孔接著以0.05%以體積計之

五、發明說明（41）

TWEEN 20之PBS沖洗6次以去除未結合之標記抗體添加100微升之以抗鼠IgG山羊抗體或抗天竺鼠IgG山羊抗體標記之抗體（標記係使用預測定之最適稀釋於190以體積計之正常山羊血清，0.05%以體積計之TWEEN 20於PBS）至每一孔中並於37℃下培養30分鐘。孔以0.05%以體積計之TWEEN 20於PBS沖洗6次以去除未結合之標記抗體結合物，並以100微升之含有0.04%以重量計之鄰伸苯基二胺(OPD)及0.12%以體積計過氧化氫於檸檬酸鈉緩衝液(pH5.0)反應15分鐘。反應藉添加100微升之1.0莫耳濃度H₂SO₄終止並測定在A₄₉₂之吸光值。ELISA效價(titers)，以稀釋度例數之log₁₀值表示，根據吸光值之線性迴歸分析計算，臨界值(cutoff)A₄₉₂訂為0.5。此臨界值係精確的為稀釋的正常天竺鼠控制樣本之值以每一分析小於0.15進行。

結果

候選之目標抗原部位列於表2。彼等顯示如"a"胜肽連接至KLH載體或如"b"胜肽連接至合成的Th部位或如"c"胜肽連接至合成性Th及Inv。

老鼠或天竺鼠如上述（特殊程序 Specific Procedures）進行免疫接種及以述於 Specific Procedures之抗胜肽ELISA及抗人類免疫球蛋白E ELISA分析收集於第8週之過度免疫抗血清。

許多CH2/3和CH3胜肽免疫原都具免疫抗原性，它們可引發抗胜肽抗體效價在log₁₀ 2-5之範圍。包含自301-

五、發明說明（42）

376(表1之編號)之人類 ϵ 鏈之長片段之CH2/3抗原目標部位為與人類免疫球蛋白E有強烈之交叉反應性，如在抗人類免疫球蛋白E ELISA的 $\log_{10}$ 效價大於3所顯示。起始於位置及更遠(如起頁21及22)342之一些CH3胜肽失去交叉反應性。然而，包含354-372之相對短區域之CH3胜肽，除了第31專項(354-368)外，交叉反應性大多復原。另一交叉反應性之短區域係見於第20項(環狀胜肽涵蓋位置374-385)。

如第14，17，23，24，25和26項之缺乏交叉反應性所示，自365至413延伸之序列展開缺乏交叉反應性，儘管與交叉反應性的354-372區域及以第20項(374-385)代表之交叉反應區域重疊。有趣的是，以第27，28，29(354-372)及20(374-385)項例示之短交叉反應性係失去長環化的胜肽(第17項(365-396))之構形。儘管他們與彼等交叉反應區域重疊。重疊非交叉反應性部位之交叉反應部位再次發現遠超於起始約位置399之區域並延伸至位置445，如第15及30項之交叉反應項及第19項(432-445)及23項(404-413)之弱交叉反應所示。值得一提的是，在包含位置418、15(413-435)、及18(404-434)之二個相似地環狀胜肽，只有第15項(SEQ ID NO:15)，其中在位置418之半胱胺酸已經絲胺酸取代，與人類IgE具交叉反應。Stanworth (Stanworth等人, Lancet, 1990; 336: 1279-1281)所述之對應於IgE作用子部位之CH4部位並未顯示交叉反應性(第34項)。

五、發明說明（43）

此等結果說明免疫球蛋白E胜肽的交叉反應性為被構形特徵影響之複雜現象，且不能以重疊線性胜肽之直向分析來預測。候選的IgE-CH3區域抗原是由與人類免疫球蛋白E顯示交互反應性之結合物之間(列於表2)篩選出來，且用於進一步分析。

實例2

定出人類免疫球蛋白E分子上的作用部位

IgE-CH3區域抗原胜肽，是由表2之彼等胜肽結合物(對人類免疫球蛋白E展現高親和力交叉反應性者)中篩選出來以用於進一步分析，如它們個別抗血清抗免疫球蛋白E效價超過 $\log_{10}=3$ 所示。天竺鼠之過度免疫血清可係如上所述製造。天竺鼠免疫球蛋白G抗體是藉蛋白質A親和力層析法自過度免疫血清中純化，且藉功能性分析用於測定是抗-IgE藉免疫原一專一性IgE抑制人類嗜鹼性細胞之致敏作用的能力。分析終點以免疫球蛋白E中介之組織胺釋出的抑制百分比表示。

天竺鼠免疫球蛋白G抗體是藉蛋白質A親和力層析法(ImmunoPure Immobilized Recomb Protein A, Pierce)，自血清中純化，且沖提出的抗體係製備成8毫克/毫升於25毫莫耳濃度PIPES緩衝液，0.15莫耳濃度NaCl，pH7.2之標準濃度。控制組抗體製備物係製備自用不相干的胜肽免疫原疫苗接種天竺鼠之混合血清。此等抗體用於分析測定人類嗜鹼性細胞之免疫球蛋白E中介之致敏作用之減少。人類嗜鹼性細胞是由自願參與實驗者之靜

五、發明說明 (44)

脈血經由Percoll密度梯度離心而製備(MacGlashan, J Allergy Clin Immunol, 1993; 91:605-615)。白血球係經收集、清洗並再懸浮於0.1毫升PAGCM如述於MacGlashan, 1993), 除了用於懸浮細胞的PAGCM緩衝液以包含44% D₂O的水製造。用於分析的免疫球蛋白E為過敏原專一性, 人類BPO有專一性之免疫球蛋白E或對HIV糖蛋白gp120有專一性之嵌合性人類免疫球蛋白E。用於致敏作用的0.25微毫克/毫升之過敏原專一性免疫球蛋白E係以等體積之8毫克/毫升(總體積0.1毫升)之經純化天竺鼠, 抗體在添加至嗜鹼性細胞前在37°C下預培養15分鐘添加抗體混合物至細胞中並培養20分鐘使得可藉未錯合IgE引起細胞之致敏作用。敏感化細胞接著以加過敏原, BPO₂₁-HAS或gp120多胜肽, 刺激(如述於MacGlashan, 1993)。

經過適當的培養期間(通常是45分鐘)後, 將細胞由上清液中分離且利用自動螢光測定技術(Siraganian, Anal Biochem, 1974; 57:383-394)分析上清液中之組織胺含量。所有反應係進行二重覆。組織胺釋出的百分比是由樣本對總量組織胺的比率計算且兩者都先減去自發性釋放量。結果以組織胺釋出之抑制百分比來表示, 是由實驗抗體對組織胺釋出與無關專一性之控制組抗體之組織胺釋出的比例來測定。人類嗜鹼性細胞之組織胺釋出分析係依Donald W. MacGlashan博士(約翰霍普金斯大學醫學院, 約翰霍普金斯氣喘及過敏中心, 巴爾的摩)之規則條

五、發明說明（45）

件來進行。

結果

抗組織胺釋出分析之抑制結果示於表3，對人類免疫球蛋白E顯示交叉反應性是 $\log_{10} > 3$ 。由純化自8週血液中之抗體進行測定，除了自收集於第12週之血清之已特徵化之對抗第15b及15c項胜肽之抗體。抗15b，及抗15c抗體，係分別以取自第8及12週之血液，顯示之抑制結果為61%及71%，這些結果是由8週及血液中純化的抗體來進行。隔離動物已用15b及15c免疫接種，此實驗中雖用15b及15c免疫分別接種不同組之動物，而示於表3之8星期及12星期的結果是將取自乙組動物之抗體混合在一起所測得。（此為天竺鼠之群組在第10週接受額外的胜肽結合物劑量，使在12星期中血液保持高濃度抗體）。相較於以其他列於表3之胜肽所引發的與免疫球蛋白E之反應性，抗-15抗體之顯著抑制反應性係為未預期到的。彼等其他IgE-CH3區域抗原胜肽不具抑制力，或對於組織胺釋出所呈現的抑制濃度為可忽略的且不具有再現性。

藉與胜肽15b (SEQ ID NO:14)及胜肽15c (SEQ ID NO:15)抗原位置重疊的IgE-CH3區域抗原胜肽，引發之抗體之組織胺釋出之抑制結果及免疫球蛋白E交叉反應性可被比較。由胜肽第19、23、24及33項代表之免疫球蛋白E抗原包括與第15項序列(SEQ ID NO:5)有短交集者，他們相對於第15項對免疫球蛋白E的交互反應性較差，且缺乏抑制活性。第18項的免疫球蛋白E抗原序列

五、發明說明（46）

(SEQ ID NO:44) 包含第15項之完整的抗原序列，排除(1) C端離胺酸已缺失(2) 仍保有在418位置之天然存在的半胱胺酸及(3) 具9個額外用的N端胺基酸。它與免疫球蛋白E為非交叉反應性，且不能抑制組織胺釋出；相反地，第15項之免疫原具(抗原SEQ ID NO: 5)，提供未預期之反應性。第15項的IgE-CH3區域抗原序列，具有藉導入端點半胱胺酸之特別環狀結構及不具來自位置48之半胱胺酸之貢獻，提供與IgE具交叉反應及引發抑制IgE致敏作用之抗體之抗原。

藉15b (SEQ ID NO:14)和15c (SEQ ID NO:15)所引發之抗體係製備自13週之血液及各自經過測試。在第13星期，如藉IgE ELISA測定之IgE交叉反應性及組織胺釋出之抑制百分比皆較第12週之值減少。雖然如此，項發現得自兩製備物之抗體各有效於減少組織胺釋出：抗15b抗體抑制28%及抗15c抗體抑制20%。

組織胺釋出的程度是由劑量相關之此等抗體所抑制，如抗體稀釋效應所證者。取自第13週之抗15b製備物係在原濃度(8 mg/ml)，接著在1:3和1:9稀釋度分析，組織胺釋出之抑制百分比分別為28%，21%及14%。

天竺鼠抗15b之製備物是在缺乏過敏原之下藉免疫球蛋白E-敏感化嗜鹼性細胞之直接排成來測試，作為其交叉聯結受體結合IgE及誘導去顆粒作用之能力之評估。藉抗15b之組織胺釋出相當於供體細胞自發性組織胺釋出之程度。此顯示對SEQ ID NO: 5 免疫球蛋白E抗原之專一

五、發明說明（47）

性抗體為非過敏原性者。因此，以包含IgE-CH3區域抗原 SEQ ID NO：5 (SEQ ID NOS：14 and 15)之胜肽結合物免疫原進行之主動免疫接種可引發非過敏原性抗 IgE 抗體，其抑制免疫球蛋白E中介之致敏作用，不引起組織胺釋出。引發多株抗體之此等活性顯示對IgE作用子部位之專一性，其並未描述於先前研究，包括打算用於被動免疫治療過敏疾病之治療性且非致過敏反應性之抗IgE單株抗體(U.S. 4,940,782; U.S. 5,420,251及Presta等人，1993)。

實例3

同種型專一性及免疫壓抑性之可能性

藉對SEQ ID NOS:14及15主動免疫反應之所引發之多株抗體係用於檢測對免疫球蛋白E相較於對免疫球蛋白G之專一性。述於實例2之製備自第12週血液之抗-15b天竺鼠抗體係用以比較對免疫球蛋白E及免疫球蛋白G的交叉反應性，藉述於實例1之IgE ELISA和與其相似之IgG ELISA來測定。對於IgE ELISA，微孔盤係以5微克/毫升之人類骨髓瘤IgE塗覆。對於IgG ELISA，微孔盤係以5微克/毫升之人類純化的免疫球蛋白(Sigma試藥級人類IgE)塗覆。純化的天竺鼠抗-15b係用0.5及0.1微克/毫升之濃度，以ELISA來試驗其反應性。此結果係與由對照組天竺鼠血清中純化之抗體及"沒有抗體"之對照相比較。抗-15b抗體之免疫球蛋白E的 A_{490} 值在0.5微克/毫升時為1.126及在0.1微克/毫升時為0.344。抗-15b抗體免疫球

五、發明說明（48）

蛋白G的A₄₉₀值則等於對照組抗體及背景值。天竺鼠抗-15b對人類免疫球蛋白G不具交叉反應性。本發明的胜肽組合物不能引發辨識免疫球蛋白G抗體之抗體，及因此為對IgE之同種型專一性。他們會壓抑免疫球蛋白E中介之過敏反應且不導致對免疫球蛋白G之保護性抗體反應之不希望的免疫壓抑性。

實例4

本發明之代表性胜肽結合物

示於表4之本發明免疫原性胜肽聚合物為分成性胜肽，係藉概述於實例1之固相法合成。表中的每個胜肽都可用式(A)_n-(Th)_m-(B)₀-(IgE-CH3區域抗原)-X代表，但前文敘述之其他式之胜肽也包含於本發明之胜肽。IgE-CH3區域抗原序列是表4所列之胜肽SEQ ID NO：5，6或8，但已知來自其他哺乳類的同源IgE-CH3區域抗原序列係包含於本發明的胜肽中。免疫原性胜肽包括衍生自外來病原菌之Th部位(如 SEQ ID NO：20)及人工性Th(亦即SEQ ID NOS：14，18及21)。除了示於表4的實例外，其他病原菌相關之Th可選自例示於表5之濫交Th部位，及人工性Th可選自例示於表6之Th部位。實例中的每個胜肽在免疫抗原要素間具有Gly-Gly間隔區，但本發明胜肽可具有其他間隔區(亦即 SEQ ID NO：16)或沒有間隔區。

此等實例中的胜肽亦視需要包含Inv免疫刺激部位(如 SEQ ID NOS：15~19和22)。然而需瞭解是本發明之額

五、發明說明 (49)

外之免疫刺激分子不只限於Inv。如KLH結合物所示，本發明之胜肽結合物亦包括偶合至攜帶蛋白質的IgE-CH3區域抗原。

實例5

免疫接種老鼠、小鼠之免疫接種及在體內功效之評估

SEQ ID NOS：24和25(376和386)之胜肽的功效是以5組16隻小鼠藉概述於下之免疫接種及致敏作用進行評估：

雌性8-10週大之16隻小鼠(Balb/c)之群組以本發明之胜肽組合物進行皮下免疫接種。在第0，3，6及11週給予老鼠20微克/0.2毫升劑量。第一次劑量以完全弗羅依特氏佐劑製備，隨後的劑量以不完全弗羅依特氏佐劑製備。小鼠在第7和第10週，以半抗物合物，二苯基化之KLH(DNP-KLH)來致敏化。致敏作用藉腹腔內投藥5微克/0.2毫升/劑量之DNP-KLH於0.4%之明礬來達成。在控制組是以投藥含磷酸鹽-緩衝-食鹽水之佐劑達成免疫接種及致敏作用。

第一組：以胜肽37b及0.4%明礬來免疫/模擬致敏化。

第二組：以胜肽37b及DNP-KLH來免疫/致敏化。

第三組：以弗羅依特氏佐劑及DNP-KLH來模擬/致敏化。

第四組：以胜肽38b及0.4%明礬來免疫/致敏化。

第五組：以胜肽38b及DNP-KLH來免疫致敏化。

在第0，5，7，9，11，13，16及20週收集血清。脾臟細胞則由第10及11週，每組二隻老鼠中採得。

五、發明說明（50）

對胜肽抗原及對DNP之免疫球蛋白G反應係藉傳統的ELISA分析監視)，使用抗-鼠IgG辣根過氧化酶結合物，及微滴定盤之孔以未結合之胜肽37(鼠IgE-CH3區域抗原胜肽；SEQ ID NO:8)塗覆用於胜肽ELISA，及以DNP-BSA結合物塗覆微滴定盤用於DNP ELISA。以鼠IgE之抗-37b抗體之交叉反應性係以在塗覆以鼠單株抗體IgE - SPE 7 (Sigma)之盤中進行傳統IgG ELISA監測。對胜肽免疫原之IgG反應係與經20週之群組間之鼠IgE交叉反應性比較，以測定1.)一級及二級反應，2.)IgG反應性之不希望之免疫壓抑之存在，3.)週期間在抗-IgE反應性之不希望之減少之發生，作為對本發明胜肽組合物之抗體反應之可造性及安全性的証明。

在第7，9，10，13及16週，IgE反應乃利用完整的IgE ELISA及DNP-專一性ELISA來監測。利用DNP-專一性ELISPOT計算在第10及11週之分泌對DNP具專一性之IgE之脾臟B細胞。而且，因為血清中IgE濃度無法完全預測過敏性，即IgE測定可能失去在活體致敏性之顯著效果，鼠之致敏作用係藉在大鼠中利用小鼠血清之被動表皮致過敏性分析(異源PCA)來測定。小鼠之異源PCA係優於自体PCA分析，因為大鼠皮膚幹細胞係藉小鼠IgE而非小鼠IgG而專一性地交叉致敏化。因此，異源小鼠／大鼠PCA反應為IgE專一性且不會有IgG中介之過敏性的混淆情形，其可發生於自體鼠PLA分析(Maekawa 及 Ovary, J Immunol Methods, 1984; 71:229-239)。

五、發明說明 (51)

ELISA，ELIAPOT及PCA的結果，用於比較各組對IgE反應之免疫壓抑及對於免疫壓抑之同種型專一性。實驗方法係如下所述：

完整IgE ELISA

利用ELISA測定血清中小鼠的總免疫球蛋白E時，微滴定盤係以1微克/毫升之單株大鼠抗-小鼠IgE(R35-72(Pharmingen))塗覆。此滴定盤如所述塗覆、清洗以及封住。添加連續稀釋之小鼠血清至盤中並經培養。以生物素化的單株大鼠抗小鼠IgE，R35-118(Pharmingen)來檢測被捕捉之IgE(Captured IgE)，隨後添加鏈黴抗生物素蛋白-辣根過氧化酶(Pierce)及OPD測定A₄₉₂之值。

DNP-專一性 IgE ELISA

利用ELISA來測定小鼠被DNP-KLH致敏化後，血清中之半抗原專一性之小鼠IgE，微滴定盤之孔係以5微克/毫升DNP-BSA結合物(Molecular Probes, Inc.)塗覆。對DNP半抗原具專一性的被捕捉的係如上所述檢測。

DNP-專一性 ELISPOT

利用ELISPOT分析來測定可分泌對DNP半抗原專一性之小鼠IgE之B細胞，5微克/毫升之DNP-BSA結合物被用於塗覆附著微滴定盤之孔，其內墊有0.45微米之硝酸纖維素濾紙，例如MULTISCREEN HA盤(Millipore Inc., cat. No. MAHAS4510)。添加製備自致敏化組及控制組小鼠中之連續稀釋脾臟細胞，至孔中且置於37℃，5% CO₂下培養過夜。將細胞自盤中洗出及對DNP半抗原具專

五、發明說明 (52)

一性之IgE一分泌細胞係以含5-溴-4-氯-3-吡啶基磷酸鹽(Sigma)作為顏色基質之鹼性磷酸酶結合的-大鼠單株抗體R35-118染色濾紙上的定點來計數。

異源PCA

自免疫/致敏化及控制小鼠而得到的連續稀釋血清係經皮內注射到成熟之雄性(Sprague-Dawley大鼠)的已刮毛之背部。麻醉後的大鼠接受10到12次稀釋血清之注射，注射方式為三列平行注射到背部皮膚(50微升/部位)。每種注射係重複於二重覆動物。經過24小時潛伏期後，為皮膚巨大細胞之有效致敏作用，大鼠以1毫克DNP-BSA於1%伊凡氏(Evans)藍染劑於PBS之靜脈注射進行挑戰。在30分鐘到1小時，大鼠被悶死並去皮使得藍色反應可觀察於背部皮膚之內面。PCA效價係自可造成易於定義之點之最大血清稀釋而測定。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

表 1

序列	224	230	240	250	253b	260
人類 _E (Seq ID:No:1)	V C S R D F T P P T V K I L Q S S - C D G G G H F - P P T I Q L L C L V S G Y T P G T I N I					
狗 _E (Seq ID:No:2)	A C A L N F I P P T V K L F H S S - C N - P V G D T H T T I Q L L C L I S G Y V P G D M E V					
大鼠 _E (Seq ID:No:3)	A R P V N I T K P T V D L L H S S - C D - P N A F - H S T I Q L Y C F V Y G H I Q N D V S I					
小鼠 _E (Seq ID:No:4)	V R P V T H S L S P P M S Y S I H R C D - P N A F - H S T I Q L Y C F I Y G H I L N D V S V					
人類 _E (Seq ID:No:1)	270	280	290	300	310	
狗 _E (Seq ID:No:2)	T W L E D G Q - V M D V D L S T A - S T T Q E G E L A S T Q S E L T L S Q K H W L S D R T Y					
大鼠 _E (Seq ID:No:3)	I W L V D G Q K A T N I F P Y T A P G T K - E G N V T S T H S E L N I T Q G E W V S Q K T Y					
小鼠 _E (Seq ID:No:4)	H W L N D D R K I Y D T H A Q N V - L I K E E G K L A S T Y S R L N I T Q Q Q W M S E S T F					
	S W L M D D R E I T D T L A Q T V - L I K E E G K L A S T C S K L N I T E Q Q W M S E S T F					
人類 _E (Seq ID:No:1)	320	330	340	350		
狗 _E (Seq ID:No:2)	T C Q V - T Y Q G H T F E D S T K K C A D S N P R G V S A Y L S R P S P F D L F I R K S P T					
大鼠 _E (Seq ID:No:3)	T C Q G F T F K D E A R K - - - C S E S D P R G V T S Y L S P P S P L D L Y V H K A P K					
小鼠 _E (Seq ID:No:4)	T C K V - T S Q G E N Y W A H T R R C S D D E P R G V I T Y L I P P S P L D L Y E N G T P K					
	T C R V - T S Q G C D Y L A H T R R C P D H E P R G A I T Y L I P P S P L D L Y Q N G A P K					

五、發明說明 (53)

五、發明說明(54)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

表 1 (繼續)

	360	370	380	390
人類 ^ε (Seq ID:No:1)	I T C L V V D L A P S K G T V N L T W S R A S G K P - V N H S T R K E E K Q R - N G T L T			
狗 ^ε (Seq ID:No:2)	I T C L V V D L A T M E G M - N L T W Y R E S K E P - V N P G P L N K - K D H F N G T I T			
大鼠 ^ε (Seq ID:No:3)	L T C L V L D L E S E E - N I T V T W V R E R K K S I G S A S Q R S T - K H H - N A T T S			
小鼠 ^ε (Seq ID:No:4)	L T C L V V D L E S E - K N V N V T W N Q E - K K T S V S A S Q W Y T - K H H N N A T T S			
	400	410	420	430
人類 ^ε (Seq ID:No:1)	V T S T L P V G T R D W I E G E T Y X Q C R V T H P H L P R A L M R S T T K T - S G P R A A P			440
狗 ^ε (Seq ID:No:2)	V T S T L P V N T N D W I E G E T Y X C R V T H P H L P K D I V R S I A K A - P G K R A P P			
大鼠 ^ε (Seq ID:No:3)	I T S I L P V D A K D W I E G E G Y X Q C R V D H P H F P K P I V R S I T K A - L G L R S A P			
小鼠 ^ε (Seq ID:No:4)	I T S I L P V V A K D W I E G X G Y X Q C I V D R P D F P K P I V R S I T K T Q P G Q R S A P			
	450	460	470	480
人類 ^ε (Seq ID:No:1)	E V Y A F A T P E W P G S R D K - R - T L A C L I Q N F M P E D I S V Q W L H N E V Q L P D			
狗 ^ε (Seq ID:No:2)	D V Y L F L P P E - E E Q G T K D R V T L T C L I Q N F F P A D I S V Q W L R N D S P I Q T			
大鼠 ^ε (Seq ID:No:3)	E V Y V F L P P E - E E E K N K - R - T L T C L I Q N F F P E D I S V Q W L Q D S K L I P K			
小鼠 ^ε (Seq ID:No:4)	E V Y V F P P P E - E E S E D K - R - T L T C L I Q N F F P E D I S V Q W L G D G K L I S N			

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

泉

表 1 (繼續)

	490	500	510	520
人類 _E (Seq ID:No:1) 狗 _E (Seq ID:No:2) 大鼠 _E (Seq ID:No:3) 小鼠 _E (Seq ID:No:4)	A R H S T T Q - P R K T K G S - - G F F V F S R L E V T R A E W - Q E K D E F I C R A V H E D Q Y - T T T G P H K V S G S R P A F F I F S R L E V S R V D W E Q - K N K F T C Q V V H E S Q H S T T T - P L K T N G S N Q R F F I F S R L E V T K A L W T Q T K Q - F T C R V I H E S Q H S T T T - P L K S N G - N Q G F F I F S R L E V A K T L W T Q R K Q - F T C Q V I H E			
人類 _E (Seq ID:No:1) 狗 _E (Seq ID:No:2) 大鼠 _E (Seq ID:No:3) 小鼠 _E (Seq ID:No:4)	530	540		
人類 _E (Seq ID:No:1) 狗 _E (Seq ID:No:2) 大鼠 _E (Seq ID:No:3) 小鼠 _E (Seq ID:No:4)	A A S . P S Q T V Q R A V S V N P G K A L S G S K A L R E P R A L Q K P R			

五、發明說明 (55)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表 2
用於候選者 IgE 抗原之篩選之所篩選之 IgE CH2/3 胜肽

IgE 衍生之目標抗原部位		聯結到目標抗原部位之免疫刺激序列		和人類 IgE 之交互反應性
事項編號： 敘述 +	胺基酸序列	Log ₁₀ ELISA 效價對人類 免疫蛋白 E		
1 CH12/3 (328-376) (C ₃₅₈ →S)	CADSNPRGVSAYLSRPSFDLFIKSPITISLVVDLAPSKG TVNLTWSR (SEQ ID NO:28)	a	KLII	3.66
2 CH12/3 (317-376) (C ₃₅₈ →S)	QGIITFEDSTKCCADSNPRGVSAYLSRPSFDLFIKSPITISLVVDL APSKGTIVNLTWSR (SEQ ID NO:29)	a	KLII	5.08
		b	I,4,9 Palindromic Th lib-CIG	3.77
3 CH12/3 (313-376) (C ₃₅₈ →S)	QVTYQGIITFEDSTKCCADSNPRGVSAYLSRPSFDLFIKSPITISLVVDLAPSKGTIVNLTWSR (SEQ ID NO:30)	a	KLII	3.12
4 CH12/3 (301-376) (C ₃₅₈ →S)	QKIWLSDRITYTSQVTYQGIITFEDSTKCCADSNPRGVSAYLSRPS PFDLFIKSPITISLVVDLAPSKGTIVNLTWSR (SEQ ID NO:31)	a	KLII	4.04
5 CH12/3 (328-362) (C ₃₅₈ →S)	CADSNPRGVSAYLSRPSFDLFIKSPITISLVVD (SEQ ID NO:32)	a	KLII	4.40
6 CH2/3 (317-362) (C ₃₅₈ →S)	QGHTEFEDSTKCCADSNPRGVSAYLSRPSFDLFIKSPITISLVVD (SEQ ID NO:33)	a	KLH	4.30

五、發明說明 (56)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

泉

表 2(繼續)

IgE 衍生之目標抗原部位		聯結到目標抗原部位之免疫刺激序列		和人類 IgE 之交互反應性
事項編號： 敘述 +	胺基酸序列			Log ₁₀ ELISA 效價對人類 免疫蛋白 E
7 CH2/3 (313-362) (C ₃₅₈ →S)	QVTYQGHTFEDSTKCCADSNPRGVSA YLSRPSFDLFIRKSPITISL VVD (SEQ ID NO:34)	a	KLH	3.92
8 CH2/3 (301-362) (C ₃₅₈ →S)	QKIHWLSDRTYTSQVTYQGHTFEDSTKCCADSNPRGVSA YLSRPS FDLFIRKSPITISL VVD (SEQ ID NO:35)	a	KLH	3.37
9 CH2/3 (328-356)	CADSNPRGVSA YLSRPSFDLFIRKSPIT (SEQ ID NO:36)	a	KLH	3.49
10 CH2/3 (317-356)	QGIHTFEDSTKCCADSNPRGVSA YLSRPSFDLFIRKSPIT (SEQ ID NO:37)	a	KLH	4.71
		b	IIHs ₁₉₋₃₂ Th-GG	3.76
		c	Inv-GG-IIHs ₁₉₋₃₂ Th-GG	2.94
		a	KLH	4.31
11 CH2/3 (313-356)	QVTYQGHTFEDSTKCCADSNPRGVSA YLSRPSFDLFIRKSPIT (SEQ ID NO:38)	a	KLH	4.31

五、發明說明 (57)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

製

表 2(繼續)

IgE 衍生之目標抗原部位		聯結到目標抗原部位之免疫刺激序列		和人類 IgE 之交互反應性
事項編號；敘述+	胺基酸序列			Log ₁₀ ELISA 效價對人類免疫蛋白 E
12 CH2/3 (301-356) (C ₃₁₂ →S)	QKIWLSDRTYTSQVTYQGIIITFEDSTKKCADSNPRGVSAYLSRPSP FDLFIKRSPTII	a	KLII	2.79
13 CH2/3 (301-376)	QKIWLSDRTYTCQVTYQGIIITFEDSTKKCADSNPRGVSAYLSRPSP FDLFIKRSPTITCLVVDLAPSKGTYNLTWSR	a	KLII	3.77
14 (C)CH13 (391-398) (C)*	(C)KQRRNGTL(TC)	b	IIIS ₁₉₋₂₂ Th-GG	1.47
15 (C)CH13 (413-435)(C)* (C ₄₁₈ →S)	(C)GETYQSRVTIPIPLRALMRSTTK(C)	c	Inv-GG-IIIS ₁₉₋₂₂ Th-GG	0.77
16 CH2/3 (301-345)	QKIWLSDRTYTCQVTYQGIIITFEDSTKKCADSNPRGVSAYLSRPSP (SEQ ID NO:42)	b	Syn Th (1,2,4)-GG	4.24
		c	Inv-GG-Syn Th (1,2,4)-GG	4.17
		b	IIIS ₁₉₋₂₂ Th-GG	2.31

五、發明說明 (58)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

原

表 2(繼續)

IgE 衍生之目標抗原部位		聯結到目標抗原部位之免疫刺激序列		和人類 IgE 之交互反應性
事項編號： 敘述 +	Amino Acid Sequence			Log ₁₀ ELISA 放價對人類 免疫蛋白 E
17	(C)CII13 (365-396) (C)* (C)PSKGTVNL TWSRASGKPVNIHSTRKEEQRNCT(C) (SEQ ID NO:43)	b	IIbS _{19,32} Th-GG	< 1.0
18	(C)CII13 (404-434) (C)* (C)PVGTRDWIEGETYQCRVTIPIILPRALMRSTT(C) (SEQ ID NO:44)	b	IIbS _{19,32} Th-GG	< 1
19	CII13 (432-445) STTKTSGPRAPEV (SEQ ID NO:45)	b	IIbS _{19,32} Th-GG	2.725
20	(C)CII13 (374-382-(C)- 383-385)* (C)WSRASGKPV(C)NIIS (SEQ ID NO:46)	b	IIbS _{19,32} Th-GG	3.976
21	CII13 (345-357)* (C)PSPFDLFIKKSPT(C) (SEQ ID NO:83)	b	IIbS _{19,32} Th-GG	< 1 ^a
22	(C)CII13 (343-360)* (C)SRPSPFDLFIKKSPTTC (SEQ ID NO:47)	c	Inv-GG-IIbS _{19,32} Th-GG	< 1 ^a
		b	IIbS _{19,32} Th-GG	
		c	Inv-GG-IIbS _{19,32} Th-GG	

五、發明說明 (59)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表 2(繼續)

IgE 衍生之目標抗原部位		聯結到目標抗原部位之免疫刺激序列		和人類 IgE 之交互反應性
事項編號： 敘述 +		胺基酸序列	Log ₁₀ ELISA 效價對人類 免疫蛋白 E	
23	(C)CH13 (404-413) (P)(C)*	(C)VGTRDWIEGE(P)(C)	b	< 1 ^Δ
		(SEQ ID NO:48)	c	
			Inv-GG-IIIBs _{19,32} Th-GG	
24	(C)(P)CH13 (403-413) (P)(C)*	(C)(P)PVGTRDWIEGE(P)(C)	b	< 1 ^Δ
		(SEQ ID NO:49)	c	
			Inv-GG-IIIBs _{19,32} Th-GG	
25	(C)CH13 (387-400) (C)*	(C)KEEKQRNGTLTVTS(C)	b	< 1 ^Δ
		(SEQ ID NO:50)	c	
			Inv-GG-IIIBs _{19,32} Th-GG	
26	CH13 (387-394)	KEEKQRNG	b	< 1
		(SEQ ID NO:51)	c	
			Inv-GG-IIIBs _{19,32} Th-GG	
27	(C)CH13 (373-381)(C)*	(C)WSRASGKPV(C)	b	2.40 ^Δ
		(SEQ ID NO:52)	c	
			Inv-GG-IIIBs _{19,32} Th-GG	

五、發明說明 (60)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

表 2(繼續)

IgE 衍生之目標抗原部位		聯結到目標抗原部位之免疫刺激序列		和人類 IgE 之交互反應性
事項編號；敘述+	胺基酸序列		Log ₁₀ ELISA 效價對人類免疫蛋白 E	
28	CH3 (354-373)(C)* PTITGLVLDLAPSKGTVNLTC	b	HB5 _{19,32} Th-GG	2.59
29	CH3 (354-369) PTITGLVLDLAPSKGT	b	HB5 _{19,32} Th-GG	2.39
30	CH3 (399-424) TSTLPVGTRDWIEGETYQGRVTIPII	b	HB5 _{19,32} Th-GG	4.01
31	CH3 (354-368)(C)* (C) ₁₃₈ →S) (D ₃₆₂ →C)	b	HB5 _{19,32} Th-GG	< 1
32	(C)CH3 (370-390)(C)* (C)YNLTWSRASGKPVNHSTRKEE(C)	b	HB5 _{19,32} Th-GG	3.45
33	(C)CH3 (373-424)* (C)TWSRASGKPVNHSTRKEEKQRNGTLTVTSTLPVGTRDWIEGETYQGRVTIPII	b	HB5 _{19,32} Th-GG	2.33
34	CH4 (497-506) KITKSGGFVF	b	HB5 _{19,32} Th-GG + MVF ₂₈₈₋₃₀₂ Th-GG + PT ₁₄₉₋₁₇₆ Th-GG	< 1

* = 環狀肽

+ = 得自表 1，SEQ ID NO. 1 之胺基酸殘基號碼

Δ = "b"和"c"肽之混合物之交又反應性結果

(C) = 導入半胱胺酸天然序列中作為環化作用

(C→S) = 絲胺醇取代半胱胺酸殘基，D→C = 半胱胺酸取代天門冬胺酸殘基。

五、發明說明 (62)

表 3
用於抑制組織胺釋出之抗 IgE 抗體之評估

免疫球蛋白 E 抗原 事項編號	IgE 抗原敘述 (SEQ ID NO)	聯結到 IgE 抗原之免疫原性要素		組織胺釋出 之抑制% ⁺
1	CH2/3 (328-376) (C ₃₅₈ →S) (SEQ ID NO:28)	a	KLH	0
2	CH2/3 (317-376) (C ₃₅₈ →S) (SEQ ID NO:29)	a	KLH	14%
		b	1.4,9 PALINDROMIC Th-GG-	17% and 0
5	CH2/3 (328-362) (C ₃₅₈ →S) (SEQ ID NO:32)	a	KLH	0
6	CH2/3 (317-362) (C ₃₅₈ →S) (SEQ ID NO:33)	a	KLH	0
7	CH2/3 (313-362) (C ₃₅₈ →S) (SEQ ID NO:34)	a	KLH	6%
8	CH2/3 (301-362) (C ₃₅₈ →S) (SEQ ID NO:35)	a	KLH	6%
11	CH2/3 (313-356) (SEQ ID NO:38)	a	KLH	6%
15	(C)CH3 (413-435)(C)* (C ₄₁₈ →S) (SEQ ID NO:5)	b	Syn Th(1,2,4)-GG	58% ⁺ and 71% [⊕]
		c	Inv-GG-Syn Th(1,2,4)-GG-	
20	(C)CH3 (374-382-(C)-383-385)* (SEQ ID NO:46)	b	HBs ₁₉₋₃₂ Th-GG	0
30	CH3 (399-424) (SEQ ID NO:55)	b	HBs ₁₉₋₃₂ Th-GG-	9% and 0
32	(C)CH3 (370-390)(C)* (SEQ ID NO:57)	b	HBs ₁₉₋₃₂ Th-GG-	0

* 環狀胜肽

(C) 導入半胱胺酸於天然序列中作為環化作用

(C→S) 絲胺酸取代半胱胺酸

+ 混合抗-15b 和抗-15c IgG's 所顯示之結果

+ 收集於第 8 週血清所純化的胜肽抗體對組織胺釋出之抑制力，以⊕表示除外

⊕ 收集於第 12 週之胜肽抗體對組織胺釋出之抑制。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

表 4

本發明之代表性胜肽

IgE-CH3 抗原 SEQ ID NO	免疫刺激性序列 之 SEQ ID NO(S) 之敘述	胺基酸序列和胜肽之 SEQ ID NO
SEQ ID NO: 5	Syn Th(1, 2, 4) -GG- SEQ ID NO: 9	KKKIITITRIITITITIDGGCGETYQSRVTHPHLPRALMRSTTKC (SEQ ID NO: 14)
SEQ ID NO: 5	Inv-GG-Syn Th(1, 2, 4) -GG- SEQ ID NOS: 13, 9	TAKSKKPPSYATATYQFGGKKIITITRIITITITIDGGCGETYQSRVTHPHLPRALMRSTTKC (SEQ ID NO: 15)
SEQ ID NO: 5	CT P11 Th-GG-Syn Th(1, 2, 4) 1-GG SEQ ID NOS: 12, 9	TINKPKGYVGKEGGKKIITITRIITITITIDGGCGETYQSRVTHPHLPRALMRSTTKC (SEQ ID NO: 17)
SEQ ID NO: 5	IS(1, 4, 9 PAL†)LF simplified Th-GG SEQ ID NO: 60	ISISEIKGVIVHKIEGILFGGCGETYQSRVTHPHLPRALMRSTTKC T RT TR T (SEQ ID NO: 18)
SEQ ID NO: 5	Inv-IS(1, 4, 9 PAL†)LF simplified Th-GG SEQ ID NOS: 13, 60	TAKSKKPPSYATATYQFGGISEIKGVIVHKIEGILFGGCGETYQSRVTHPHLPRALMRSTTKC T RT TR T (SEQ ID NO: 19)
SEQ ID NO: 5	(CT P11 Th) -GG- IS(1, 4, 9 PAL†)LF simplified Th-GG SEQ ID NOS: 12, 60	TINKPKGYVGKEGGISEIKGVIVHKIEGILFGGCGETYQSRVTHPHLPRALMRSTTKC T RT TR T (SEQ ID NO: 20)
SEQ ID NO: 5	(1, 4, 9 PAL†) Th-GG SEQ ID NO: 10	ISEIKGVIVHKIEGIGCGETYQSRVTHPHLPRALMRSTTKC MT RT TRM TM L I, V (SEQ ID NO: 21)

五、發明說明 (63)

五、發明說明(64)

SEQ ID NO:5	Inv-(1,4,9 PAL1) Th-GG SEQ ID NOS:13, 10	TAKSKKFPSTATYQFGISEIKGVIVHKIEGIGCGEITYQSRVTHPHLPRAIMRSTTKC MT RT TRM TM L L V	(SEQ ID NO:22)
SEQ ID NO:5	(CT P11 Th)-(1,4,9 PAL1)Th-GG- SEQ ID NOS:12, 10	TINKPKGYVKEGISEIKGVIVHKIEGIGCGEITYQSRVTHPHLPRAIMRSTTKC MT RT TRM TM L L V	(SEQ ID NO:23)
SEQ ID NO:5	klh*-KKK-	[klh*]-KKKGETYQSRVTHPHLPRAIMRSTTKC	
SEQ ID NO:8	klh*-KKK-	[klh*]-KKKCGYQSYVDPRDPKPIVRSITKC	
SEQ ID NO:8	IS(1,4,9 PAL1)LF simplified Th-GG- SEQ ID NO:60	ISISEIKGVIVHKIEGILFGGCGYQSYVDPRDPKPIVRSITKC T RT TR T	(SEQ ID NO:24)
SEQ ID NO:8	Syn Th(1,2,4)-GG- SEQ ID NO:9	KKKIITTRITITITIDGGCGYQSYVDHDPKPIVRSITKC	(SEQ ID NO:25)
SEQ ID NO:6	klh*-KKK-	[klh*]-KKKGETYQSRVTHPHLPKDIVRSIAKC	
SEQ ID NO:6	Syn Th(1,2,4)-GG- SEQ ID NO:9	KKKIITTRITITITIDGGCGEITYQSRVTHPHLPKDIVRSIAKC	(SEQ ID NO:26)
SEQ ID NO:6	IS(1,4,9 PAL1)LF Th-GG- SEQ ID NO:11	ISISEIKGVIVHKIEGILFGGCGEITYQSRVTHPHLPKDIVRSIAKC	(SEQ ID NO:27)

*klh = 鎖孔貝血藍蛋白，化學性聯結(見實例1)

+PAL = 圖文序列

表 4(繼續)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

泉

五、發明說明 (65)

表 5

外來致病原序列衍生之 Th 抗原表位的胺基序列

Th 的描述	SEQ ID NO :	胺基酸序列
MVF ₂₈₈₋₃₀₂ Th	61	LSEIKGVIVHRLEGV
MVF ₂₅₈₋₂₇₇ Th	62	GILES RGIKARITHVDTESY
TT ₈₃₀₋₈₄₄ Th	63	KKQYIKANSKFIGITEL
TT ₉₄₇₋₉₆₆ Th	64	KKFNNFTVSFWLRVPKVSASHL
PT ₁₄₉₋₁₇₆ Th	65	KKLRRLLYMIYMSGGLAVRVHVSKEEQYYD
TT ₇₃₋₉₉ Th	66	YDPNYLRTDSDKDRFLQTMVKLFNRIK
PT ₁₈₋₄₁ Th	67	GAYARCPNGTRALTVAELRGNAEL
HBs ₁₉₋₃₂ Th	68	FLLTRILTIPQSLD
HBc ₁₂₀₋₁₄₀ Th	69	VSFGVWIRTPPAYRPPNAPIL
HBc ₂₁₋₄₀ Th	70	SDFFPSVRDLLDTASALYRE
HBc ₅₀₋₆₉ Th	71	PHHTALRQAILCWGELMTLA
TT ₆₁₅₋₆₃₁ Th	72	WVRDIIDDFTNESQKT
HIV gp41 Th ₆ (N-)	73	RAGRAILHIPTRIRQGLER
HIV gp41 Th ₆ (C-)	74	AVAEGTDRVIEVLQRAGRAIL
CT A8 ₁₀₆₋₁₃₀ Th	75	ALNIWDRFDVFTLGATSGYLKGNS
CT P11 Th	12	TINKPKGYVGKE
DT1 Th	76	DSETADNLEKTVAALSILPGHG
DT4 Th	77	EEIVAQSIALSSLMVAQAIPLVG

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (66)

表 6
代表性人造 Th 抗原表位及 SSAL 之胺基酸序列

Th 的描述	SEQ ID NO :	胺基酸序列
(1,4,9 PALINDROMIC) Th	10	ISEIKGVIVHKIEGI MT RT TRM TM L L V
Syn Th(1.2.4)	9	KKKIITITRIITIITTID
IS(1,4,9 PALINDROMIC)LF simplified Th	60	ISISEIKGVIVHKIEGILF T RT TR T
IS(1,4,9 PALINDROMIC)LF Th	11	ISISEIKGVIVHKIEGILF MT RT TRM TM L L V

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

泉

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (67)

序列表

(1) 一般資料：

(i) 申請人：王長怡

Walfield, Alan M

(ii) 發明名稱：以特殊胜肽組成物作為免疫原用來治療過
敏性疾病

(iii) 序列號碼：84

(iv) 代表人住址：

(A) 地址：Morgan & Finnegan

(B) 街道：345 Park Avenue

(C) 城市：紐約市

(D) 州：紐約州

(E) 國家：美國

(F) ZIP：10154-0053

(v) 電腦可讀之型式：

(A) 媒體型式：軟式磁碟片

(B) 電腦：IBM 可相容之個人電腦

(C) 操作系統：MS WINDOWS 95 或 98

(D) 軟體：Patentin Release #1.0，版本#1.25

(vi) 目前應用資料：

(A) 應用編號：US

(B) 完成日期：

(C) 種類：

(viii) 代理人/代理商資料：

五、發明說明 (68)

(A) 姓名：

(B) 登記號碼：

(C) 參考/標籤號碼：1151-4153

(ix) 電話聯絡資料：

(A) 電話：212-758-4800

(B) 傳真：212-751-6849

(2) SEQ ID NO：1 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：325 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 拓撲學：線狀

(ii) 分子種類：蛋白質

(ix) 特性：

(A) 名稱：人類免疫球蛋白艾普西隆(ϵ)重鏈

(x) 發表資料：

(A) 作者：Dorrington, Keith J

Bennich, Hans H

(B) 標題：人類免疫蛋白 E 之結構-功能相關性

(C) 雜誌：Immunology Reviews

(D) 期刊：41

(E) 課題：

(F) 頁數：3-25

(G) 日期：1978

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：1：

五、發明說明 (69)

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

五、發明說明 (70)

		195					200				
Arg	Ala	Leu	Met	Arg	Ser	Thr	Thr	Lys	Thr	Ser	Gly
205					210					215	
Pro	Arg	Ala	Ala	Pro	Glu	Val	Tyr	Ala	Phe	Ala	Thr
			220					225			
Pro	Glu	Trp	Pro	Gly	Ser	Arg	Asp	Lys	Arg	Thr	Leu
	230					235					240
Ala	Cys	Leu	Ile	Gln	Asn	Phe	Met	Pro	Glu	Asp	Ile
				245					250		
Ser	Val	Gln	Trp	Leu	His	Asn	Glu	Val	Gln	Leu	Pro
		255					260				
Asp	Ala	Arg	His	Ser	Thr	Thr	Gln	Pro	Arg	Lys	Thr
265					270					275	
Lys	Gly	Ser	Gly	Phe	Phe	Val	Phe	Ser	Arg	Leu	Glu
			280					285			
Val	Thr	Arg	Ala	Glu	Trp	Gln	Glu	Lys	Asp	Glu	Phe
	290					295					
Ile	Cys	Arg	Ala	Val	His	Glu	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser
				305					310		
Gln	Thr	Val	Gln	Arg	Ala	Val	Ser	Val	Asn	Pro	Gly
		315					320				
Lys											
325											

(2) SEQ ID NO : 2 之資料：

(i) 序列特徵：

(A) 長度：312 個胺基酸

(B) 型式：胺基酸

五、發明說明 (71)

(D)拓樸學：線性

(ii)分子種類：蛋白質

(ix)特徵：

(A)名稱：狗 IgE 之 i 鏈

(x)得自 Patel 等人，Immunogenetics，1995，
41:282-286 之序列

(xi)序列敘述：SEQ ID NO：2：

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

五、發明說明 (72)

	110					115					120
Leu	Asp	Leu	Tyr	Val	His	Lys	Ala	Pro	Lys	Ile	Thr
				125					130		
Cys	Leu	Val	Val	Asp	Leu	Ala	Thr	Met	Glu	Gly	Met
		135					140				
Asn	Leu	Thr	Trp	Tyr	Arg	Glu	Ser	Lys	Glu	Pro	Val
145					150					155	
Asn	Pro	Gly	Pro	Leu	Asn	Lys	Lys	Asp	His	Phe	Asn
			160					165			
Gly	Thr	Ile	Thr	Val	Thr	Ser	Thr	Leu	Pro	Val	Asn
	170					175					180
Thr	Asn	Asp	Trp	Ile	Glu	Gly	Glu	Thr	Tyr	Tyr	Cys
				185					190		
Arg	Val	Thr	His	Pro	His	Leu	Pro	Lys	Asp	Ile	Val
		195					200				
Arg	Ser	Ile	Ala	Lys	Ala	Pro	Gly	Lys	Arg	Ala	Pro
205					210					215	
Pro	Asp	Val	Tyr	Leu	Phe	Leu	Pro	Pro	Glu	Glu	Glu
								225			
Gln	Gly	Thr	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Leu
	230					235					240
Ile	Gln	Asn	Phe	Phe	Pro	Ala	Asp	Ile	Ser	Val	Gln
				245					250		
Trp	Leu	Arg	Asn	Asp	Ser	Pro	Ile	Gln	Thr	Asp	Gln
		255					260				
Tyr	Thr	Thr	Thr	Gly	Pro	His	Lys	Val	Ser	Gly	Ser
265					270					275	
Arg	Pro	Ala	Phe	Phe	Ile	Phe	Ser	Arg	Leu	Gln	Val
			280					285			
Ser	Arg	Val	Asp	Trp	Glu	Gln	Lys	Asn	Lys	Phe	Thr
	290					295					300
Cys	Gln	Val	Val	His	Glu	Ala	Leu	Ser	Gly	Ser	Arg
				305					310		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (73)

(2) SEQ ID NO : 3 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 313 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 蛋白質

(ix) 特性 :

(A) 名稱 : 大老鼠免疫球蛋白 E 之 $\hat{1}$ 鏈

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 3 :

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

五、發明說明 (74)

Pro	Ser	Pro	Leu	Asp	Leu	Tyr	Glu	Asn	Gly	Thr	Pro
				125					130		
Lys	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Leu	Asp	Leu	Glu	Ser	Glu
		135					140				
Glu	Asn	Ile	Thr	Val	Thr	Trp	Val	Arg	Glu	Arg	Lys
145					150					155	
Lys	Ser	Ile	Gly	Ser	Ala	Ser	Gln	Arg	Ser	Thr	Lys
			160					165			
His	His	Asn	Ala	Thr	Thr	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile	Leu
	170					175					180
Pro	Val	Asp	Ala	Lys	Asp	Trp	Ile	Glu	Gly	Glu	Gly
				185					190		
Tyr	Gln	Cys	Arg	Val	Asp	His	Pro	His	Phe	Pro	Lys
		195					200				
Pro	Ile	Val	Arg	Ser	Ile	Thr	Lys	Ala	Leu	Gly	Leu
205					210					215	
Arg	Ser	Ala	Pro	Glu	Val	Tyr	Val	Phe	Leu	Pro	Pro
			220					225			
Glu	Glu	Glu	Glu	Lys	Asn	Lys	Arg	Thr	Leu	Thr	Cys
	230					235					240
Leu	Ile	Gln	Asn	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Ser	Val
				245					250		
Gln	Trp	Leu	Gln	Asp	Ser	Lys	Leu	Ile	Pro	Lys	Ser
		255					260				
Gln	His	Ser	Thr	Thr	Thr	Pro	Leu	Lys	Thr	Asn	Gly
265					270					275	
Ser	Asn	Gln	Arg	Phe	Phe	Ile	Phe	Ser	Arg	Leu	Glu
			280					285			
Val	Thr	Lys	Ala	Leu	Trp	Thr	Gln	Thr	Lys	Gln	Phe
	290					295					300
Thr	Cys	Arg	Val	Ile	His	Glu	Ala	Leu	Arg	Glu	Pro
				305					310		
Arg											

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (75)

(2) SEQ ID NO : 4 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 313 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 蛋白質

(ix) 特性 :

(A) 名稱 : 小老鼠免疫球蛋白 E 之 $\hat{1}$ 鏈

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 4 :

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

五、發明說明 (76)

Pro	Pro	Ser	Pro	Leu 125	Asp	Leu	Tyr	Gln	Asn 130	Gly	Ala
Pro	Lys	Leu 135	Thr	Cys	Leu	Val	Val 140	Asp	Leu	Glu	Ser
Glu 145	Lys	Asn	Val	Asn	Val 150					155	
Lys	Thr	Ser	Val 160	Ser	Ala	Ser	Gln	Trp 165	Tyr	Thr	Lys
His	His 170	Asn	Asn	Ala	Thr	Thr 175	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile 180
Leu	Pro	Val	Val	Ala 185	Lys	Asp	Trp	Ile	Glu 190	Gly	Tyr
Gly	Tyr	Gln 195	Cys	Ile	Val	Asp	Arg 200	Pro	Asp	Phe	Pro
Lys 205	Pro	Ile	Val	Arg	Ser 210	Ile	Thr	Lys	Thr	Pro 215	Gly
Gln	Arg	Ser	Ala 220	Pro	Glu	Val	Tyr	Val 225	Phe	Pro	Pro
Pro	Glu 230	Glu	Glu	Ser	Glu	Asp 235	Lys	Arg	Thr	Leu	Thr 240
Cys	Leu	Ile	Gln	Asn 245	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp 250	Ile	Ser
Val	Gln	Trp 255	Leu	Gly	Asp	Gly	Lys 260	Leu	Ile	Ser	Asn
Ser 265	Gln	His	Ser	Thr	Thr 270	Thr	Pro	Leu	Lys	Ser 275	Asn
Gly	Asn	Gln	Gly 280	Phe	Phe	Ile	Phe	Ser 285	Arg	Leu	Glu
Val	Ala 290	Lys	Thr	Leu	Trp	Thr 295	Gln	Arg	Lys	Gln	Phe 300
Thr	Cys	Gln	Val	Ile 305	His	Glu	Ala	Leu	Gln 310	Lys	Pro
Arg											

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

編

五、發明說明 (77)

(2) SEQ ID NO : 5 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 25 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 胜肽

(ii) 分子種類 : 蛋白質

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 5 :

Cys	Gly	Glu	Thr	Tyr	Gln	Ser	Arg	Val	Thr	His	Pro
1				5					10		
His	Leu	Pro	Arg	Ala	Leu	Met	Arg	Ser	Thr	Thr	Lys
		15					20				
Cys											
25											

(2) SEQ ID NO : 6 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 25 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 6 :

Cys	Gly	Glu	Thr	Tyr	Tyr	Ser	Arg	Val	Thr	His	Pro
1			5						10		
His	Leu	Pro	Lys	Asp	Ile	Val	Arg	Ser	Ile	Ala	Lys
		15					20				
Cys											

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (78)

25

(2) SEQ ID NO : 7 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 25 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 7 :

Cys	Gly	Glu	Gly	Tyr	Gln	Ser	Arg	Val	Asp	His	Pro
1				5					10		
His	Phe	Pro	Lys	Pro	Ile	Val	Arg	Ser	Ile	Thr	Lys
		15					20				
Cys											
25											

(2) SEQ ID NO : 8 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 25 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 8 :

Cys	Gly	Tyr	Gly	Tyr	Gln	Ser	Ile	Val	Asp	Arg	Pro
1				5					10		
Asp	Phe	Pro	Lys	Pro	Ile	Val	Arg	Ser	Ile	Thr	Leu
		15					20				

五、發明說明 (79)

Cys
25

(2) SEQ ID NO : 9 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 18 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 9 :

Lys	Lys	Lys	Ile	Ile	Thr	Ile	Thr	Arg	Ile	Ile	Thr
1				5					10		
Ile	Ile	Thr	Thr	Ile	Asp						
		15									

(2) SEQ ID NO : 10 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 15 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(ix) 特性 :

(A) 名稱/關鍵 : 修飾部位

(B) 位置 : 1

(D) 其他資料 : /註="Ile, Met or Leu"

(ix) 特性 :

五、發明說明 (80)

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：2

(D) 其他資料：/註="Ser or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：5

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：6

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：10

(D) 其他資料：/註="His or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：11

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：12

(D) 其他資料：/註="Ile, Met or Leu"

(ix) 特性：

五、發明說明 (81)

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：14

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：15

(D) 其他資料：/註="Ile, Met or Val"

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：10：

Xaa	Xaa	Glu	Ile	Xaa	Xaa	Val	Ile	Val	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10		
Glu	Xaa	Xaa									
		15									

(2) SEQ ID NO：11 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：19 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：3

(D) 其他資料：/註="Ile, Met or Leu"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

五、發明說明（82）

(B) 位置：4

(D) 其他資料：/註="Ser or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：7

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：8

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：12

(D) 其他資料：/註="His or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：13

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：14

(D) 其他資料：/註="Ile, Met or Leu"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

五、發明說明 (83)

(B) 位置：16

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：17

(D) 其他資料：/註="Ile, Met or Val"

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：11：

Ile	Ser	Xaa	Xaa	Glu	Ile	Xaa	Xaa	Val	Ile	Val	Xaa
1				5					10		
Xaa	Xaa	Glu	Xaa	Xaa	Leu	Phe					
		15									

(2) SEQ ID NO：12 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：12 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：12：

Thr	Ile	Asn	Lys	Pro	Lys	Gly	Tyr	Val	Gly	Lys	Glu
1				5					10		

(2) SEQ ID NO：13 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：16 個胺基酸

五、發明說明 (84)

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：13：

Thr	Ala	Lys	Ser	Lys	Lys	Phe	Pro	Ser	Tyr	Thr	Ala
1				5					10		
Thr	Tyr	Gln	Phe								
		15									

(2) SEQ ID NO：14 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：45 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：14：

Lys	Lys	Lys	Ile	Ile	Thr	Ile	Thr	Arg	Ile	Ile	Thr
1				5					10		
Ile	Ile	Thr	Thr	Ile	Asp	Gly	Gly	Cys	Gly	Glu	Thr
		15					20				
Tyr	Gln	Ser	Arg	Val	Thr	His	Pro	His	Leu	Pro	Arg
25					30					35	
Ala	Leu	Met	Arg	Ser	Thr	Thr	Lys	Cys			
			40					45			

(2) SEQ ID NO：15 的資料：

(i) 序列特性：

五、發明說明 (85)

(A) 長度：63 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：15：

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

(2) SEQ ID NO：16 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：6 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：16：

Pro	Pro	Xaa	Pro	Xaa	Pro
1				5	

(2) SEQ ID NO：17 的資料：

五、發明說明 (86)

(i) 序列特性：

(A) 長度：59 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：17：

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

(2) SEQ ID NO：18 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：46 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：4

五、發明說明 (87)

(D) 其他資料：/註="Ser or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：7

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：8

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：12

(D) 其他資料：/註="His or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：13

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：16

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：18：

Ile	Ser	Ile	Xaa	Glu	Ile	Xaa	Xaa	Val	Ile	Val	Xaa
1				5					10		

五、發明說明 (88)

Xaa	Ile	Glu	Xaa	Ile	Leu	Phe	Gly	Gly	Cys	Gly	Glu
		15					20				
Thr	Tyr	Gln	Ser	Arg	Val	Thr	His	Pro	His	Leu	Pro
25					30					35	
Arg	Ala	Leu	Met	Arg	Ser	Thr	Thr	Lys	Cys		
			40					45			

(2) SEQ ID NO : 19 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：63 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：21

(D) 其他資料：/註="Ser or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：24

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：25

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(ix) 特性：

五、發明說明 (89)

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：29

(D) 其他資料：/註="His or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：30

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：33

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：19：

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

(2) SEQ ID NO：20 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：60 個胺基酸

五、發明說明 (90)

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：18

(D) 其他資料：/註="Ser or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：21

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：22

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：26

(D) 其他資料：/註="His or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：27

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

五、發明說明 (91)

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：30

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：20：

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

(2) SEQ ID NO：21 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：42 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：1

(D) 其他資料：/註="Ile, Met or Leu"

(ix) 特性：

五、發明說明（ 92 ）

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：2

(D) 其他資料：/註="Ser or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：5

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：6

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：10

(D) 其他資料：/註="His or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：11

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：12

(D) 其他資料：/註="Ile, Met or Leu"

(ix) 特性：

五、發明說明 (93)

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：14

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：15

(D) 其他資料：/註="Ile, Met or Val"

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：21：

Xaa	Xaa	Glu	Ile	Xaa	Xaa	Val	Ile	Val	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10		
Glu	Xaa	Xaa	Gly	Gly	Cys	Gly	Glu	Thr	Tyr	Gln	Ser
		15					20				
Arg	Val	Thr	His	Pro	His	Leu	Pro	Arg	Ala	Leu	Met
25					30					35	
Arg	Ser	Thr	Thr	Lys	Cys						
			40								

(2) SEQ ID NO：22 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：60 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：19

五、發明說明 (94)

(D) 其他資料：/註="Ile, Met or Leu"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：20

(D) 其他資料：/註="Ser or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：23

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：24

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：28

(D) 其他資料：/註="His or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：29

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：30

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (95)

(D) 其他資料：/註="Ile, Met or Leu"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：32

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：33

(D) 其他資料：/註="Ile, Met or Val"

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：22：

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

(2) SEQ ID NO：23 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：56 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

五、發明說明 (96)

(ii) 分子種類：胜肽

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：15

(D) 其他資料：/註="Ile, Met or Leu"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：16

(D) 其他資料：/註="Ser or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：19

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：20

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：24

(D) 其他資料：/註="His or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：25

五、發明說明 (97)

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：26

(D) 其他資料：/註="Ile, Met or Leu"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：28

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：29

(D) 其他資料：/註="Ile, Met or Val"

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：23：

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

(2) SEQ ID NO：24 的資料：

五、發明說明 (98)

(i) 序列特性：

(A) 長度：46 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：4

(D) 其他資料：/註="Ser or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：7

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：8

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：12

(D) 其他資料：/註="His or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：13

五、發明說明 (99)

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：16

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：24：

Ile	Ser	Ile	Xaa	Glu	Ile	Xaa	Xaa	Val	Ile	Val	Xaa
1				5					10		
Xaa	Ile	Glu	Xaa	Ile	Leu	Phe	Gly	Gly	Cys	Gly	Tyr
		15					20				
Gly	Tyr	Gln	Ser	Ile	Val	Asp	His	Pro	Asp	Phe	Pro
25				30						35	
Lys	Pro	Ile	Val	Arg	Ser	Ile	Thr	Lys	Cys		
			40					45			

(2) SEQ ID NO：25 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：45 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：25：

Lys	Lys	Lys	Ile	Ile	Thr	Ile	Thr	Arg	Ile	Ile	Thr
1				5					10		
Ile	Ile	Thr	Thr	Ile	Asp	Gly	Gly	Cys	Gly	Tyr	Gly
		15					20				
Tyr	Gln	Ser	Ile	Val	Asp	His	Pro	Asp	Phe	Pro	Lys

五、發明說明 (100)

25					30				35
Pro	Ile	Val	Arg	Ser	Ile	Thr	Lys	Cys	
			40					45	

(2) SEQ ID NO : 26 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 45 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 26 :

Lys	Lys	Lys	Ile	Ile	Thr	Ile	Thr	Arg	Ile	Ile	Thr
1			5						10		
Ile	Ile	Thr	Thr	Ile	Asp	Gly	Gly	Cys	Gly	Glu	Thr
		15					20				
Tyr	Tyr	Ser	Arg	Val	Thr	His	Pro	His	Leu	Pro	Lys
25					30					35	
Asp	Ile	Val	Arg	Ser	Ile	Ala	Lys	Cys			
			40					45			

(2) SEQ ID NO : 27 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 46 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 27 :

五、發明說明 (101)

Ile	Ser	Ile	Ser	Glu	Ile	Lys	Gly	Val	Ile	Val	His
1				5					10		
Lys	Ile	Glu	Gly	Ile	Leu	Phe	Gly	Gly	Cys	Gly	Glu
		15					20				
Thr	Tyr	Tyr	Ser	Arg	Val	Thr	His	Pro	His	Leu	Pro
25					30					35	
Lys	Asp	Ile	Val	Arg	Sr	Ile	Ala	Lys	Cys		
			40					45			

(2) SEQ ID NO : 28 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：49 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO : 28：

Cys	Ala	Asp	Ser	Asn	Pro	Arg	Gly	Val	Ser	Ala	Tyr
1				5					10		
Leu	Ser	Arg	Pro	Ser	Pro	Phe	Asp	Leu	Phe	Ile	Arg
		15					20				
Lys	Ser	Pro	Thr	Ile	Thr	Ser	Leu	Val	Val	Asp	Leu
25					30					35	
Ala	Pro	Ser	Lys	Gly	Thr	Val	Asn	Leu	Thr	Trp	Ser
			40					45			

Arg

(2) SEQ ID NO : 29 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：60 個胺基酸

五、發明說明 (102)

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：29：

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

(2) SEQ ID NO：30 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：64 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：30：

Gln	Val	Thr	Tyr	Gln	Gly	His	Thr	Phe	Glu	Asp	Ser
1				5					10		
Thr	Lys	Lys	Cys	Ala	Asp	Ser	Asn	Pro	Arg	Gly	Val
		15					20				
Ser	Ala	Tyr	Leu	Ser	Arg	Pro	Ser	Pro	Phe	Asp	Leu
25					30					35	

五、發明說明 (103)

Phe	Ile	Arg	Lys	Ser	Pro	Thr	Ile	Thr	Ser	Leu	Val
			40					45			
Val	Asp	Leu	Ala	Pro	Ser	Lys	Gly	Thr	Val	Asn	Leu
	50					55					60
Thr	Trp	Ser	Arg								

(2) SEQ ID NO : 31 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：76 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO : 31：

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

(2) SEQ ID NO : 32 的資料：

五、發明說明 (104)

(i) 序列特性：

(A) 長度：35 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：32：

Cys	Ala	asp	Ser	Asn	Pro	Arg	Gly	Val	Ser	Ala	Tyr
1				5					10		
Leu	Ser	Arg	Pro	Ser	Pro	Phe	Asp	Leu	Phe	Ile	Arg
		15					20				
Lys	Ser	Pro	Thr	Ile	Thr	Ser	Leu	Val	Val	Asp	
25					30					35	

(2) SEQ ID NO：33 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：46 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：33：

Gln	Gly	His	Thr	Phe	Glu	Asp	Ser	Thr	Lys	Lys	Cys
1				5					10		
Ala	Asp	Ser	Asn	Pro	Arg	Gly	Val	Ser	Ala	Tyr	Leu
		15					20				
Ser	Arg	Pro	Ser	Pro	Phe	Asp	Leu	Phe	Ile	Arg	Lys
25					30					35	
Ser	Pro	Thr	Ile	Thr	Ser	Leu	Val	Val	Asp		

五、發明說明 (105)

40

45

(2) SEQ ID NO : 34 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 50 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 34 :

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

(2) SEQ ID NO : 35 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 62 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 35 :

五、發明說明 (106)

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

(2) SEQ ID NO : 36 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：29 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO : 36：

Cys	Ala	Asp	Ser	Asn	Pro	Arg	Gly	Val	Ser	Ala	Tyr
1				5					10		
Leu	Ser	Arg	Pro	Ser	Pro	Phe	Asp	Leu	Phe	Ile	Arg
		15					20				
Lys	Ser	Pro	Thr	Ile							
25											

(2) SEQ ID NO : 37 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：40 個胺基酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明 (107)

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：37：

Gln	Gly	His	Thr	Phe	Glu	Asp	Ser	Thr	Lys	Lys	Cys
1				5					10		
Ala	Asp	Ser	Asn	Pro	Arg	Gly	Val	Ser	Ala	Tyr	Leu
		15					20				
Ser	Arg	Pro	Sre	Pro	Phe	Asp	Leu	Phe	Ile	Arg	Lys
25					30					35	
Ser	Pro	Thr	Ile								
			40								

(2) SEQ ID NO：38 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：44 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：38：

Gln	Val	Thr	Tyr	Gln	Gly	His	Thr	Phe	Glu	Asp	Ser
1				5					10		
Thr	Lys	Lys	Cys	Ala	Asp	Ser	Asn	Pro	Arg	Gly	Val
		15					20				
Ser	Ala	Tyr	Leu	Ser	Arg	Pro	Ser	Pro	Phe	Asp	Leu
25					30					35	
Phe	Ile	Arg	Lys	Ser	Pro	Thr	Ile				
			40								

五、發明說明 (108)

(2) SEQ ID NO : 39 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 56 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 39 :

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

(2) SEQ ID NO : 40 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 76 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 40 :

Gln	Lys	His	Trp	Leu	Ser	Asp	Arg	Thr	Tyr	Thr	Cys
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

五、發明說明 (109)

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

(2) SEQ ID NO : 41 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 10 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 41 :

Cys	Lys	Gln	Arg	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Cys
1				5					10

(2) SEQ ID NO : 42 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 45 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

五、發明說明 (110)

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：42：

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

(2) SEQ ID NO：43 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：34 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：43：

Cys	Pro	Ser	Lys	Gly	Thr	Val	Asn	Leu	Thr	Trp	Ser
1				5					10		
Arg	Ala	Ser	Gly	Lys	Pro	Val	Asn	His	Ser	Thr	Arg
		15					20				
Lys	Glu	Glu	Lys	Gln	Arg	Asn	Gly	Thr	Cys		
25					30						

(2) SEQ ID NO：44 的資料：

(i) 序列特性：

五、發明說明 (111)

(A) 長度：33 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：44：

Cys	Pro	Val	Gly	Thr	Arg	Asp	Trp	Ile	Glu	Gly	Glu
1				5					10		
Thr	Tyr	Gln	Cys	Arg	Val	Thr	His	Pro	His	Leu	Pro
		15					20				
Arg	Ala	Leu	Met	Arg	Ser	Thr	Thr	Cys			
25					30						

(2) SEQ ID NO：45 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：14 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：45：

Ser	Thr	Thr	Lys	Thr	Ser	Gly	Pro	Arg	Ala	Ala	Pro	Glu	Val
1				5					10				

(2) SEQ ID NO：46 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：14 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

五、發明說明 (112)

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：46：

Cys	Trp	Ser	Arg	Ala	Ser	Gly	Lys	Pro	Val	Cys	Asn	His	Ser
1				5					10				

(2) SEQ ID NO：47 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：19 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：47：

Cys	Ser	Arg	Pro	Ser	Pro	Phe	Asp	Leu	Phe	Ile	Arg
1				5					10		
Lys	Ser	Pro	Thr	Ile	Thr	Cys					
				15							

(2) SEQ ID NO：48 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：13 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：48：

五、發明說明 (113)

Cys	Val	Gly	Thr	Arg	Asp	Trp	Ile	Glu	Gly	Glu	Pro	Cys
1				5					10			

(2) SEQ ID NO : 49 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 15 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 49 :

Cys	Pro	Pro	Val	Gly	Thr	Arg	Asp	Trp	Ile	Glu	Gly
1				5					10		
Glu	Pro	Cys									
		15									

(2) SEQ ID NO : 50 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 16 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 50 :

Cys	Lys	Glu	Glu	Lys	Gln	Arg	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr
1				5					10		
Val	Thr	Ser	Cys								
		15									

五、發明說明 (114)

(2) SEQ ID NO : 51 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 8 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 51 :

Lys	Glu	Glu	Lys	Gln	Arg	Asn	Gly
1				5			

(2) SEQ ID NO : 52 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 11 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 52 :

Cys	Trp	Ser	Arg	Ala	Ser	Gly	Lys	Pro	Val	Cys
1				5					10	

(2) SEQ ID NO : 53 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 21 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

五、發明說明 (115)

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：53：

Pro	Thr	Ile	Thr	Cys	Leu	Val	Leu	Asp	Leu	Ala	Pro
1				5					10		
Ser	Lys	Gly	Thr	Val	Asn	Leu	Thr	Cys			
		15					20				

(2) SEQ ID NO：54 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：16 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：54：

Pro	Thr	Ile	Thr	Cys	Leu	Val	Leu	Asp	Leu	Ala	Pro
1				5					10		
Ser	Lys	Gly	Thr								
		15									

(2) SEQ ID NO：55 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：25 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：55：

五、發明說明 (116)

Thr	Ser	Thr	Leu	Pro	Val	Gly	Thr	Arg	Asp	Trp	Ile
1				5					10		
Glu	Gly	Glu	Thr	Tyr	Gln	Cys	Arg	Val	Thr	His	Pro
		15					20				
His											
25											

(2) SEQ ID NO : 56 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：16 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO : 56：

Pro	Thr	Ile	Thr	Ser	Leu	Val	Leu	Cys	Leu	Ala	Pro
1				5					10		
Ser	Lys	Gly	Cys								
		15									

(2) SEQ ID NO : 57 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：23 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO : 57：

Cys	Val	Asn	Leu	Thr	Trp	Ser	Arg	Ala	Ser	Gly	Lys
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1				5					10	
Pro	Val	Asn	His	Ser	Thr	Arg	Lys	Glu	Glu	Cys
		15					20			

(xi) 序列敘述： SEQ ID NO： 58：

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

(ii) 分子種類：胜肽

五、發明說明 (118)

(xi) 序列敘述： SEQ ID NO： 59：

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

(2) SEQ ID NO： 60 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度： 19 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置： 4

(D) 其他資料：/註="Ser or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置： 7

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置： 8

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

五、發明說明 (119)

(B) 位置：12

(D) 其他資料：/註="His or Thr"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：13

(D) 其他資料：/註="Lys or Arg"

(ix) 特性：

(A) 名稱/關鍵：修飾部位

(B) 位置：16

(D) 其他資料：/註="Gly or Thr"

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：60：

Ile	Ser	Ile	Xaa	Glu	Ile	Xaa	Xaa	Val	Ile	Val	Xaa
1				5					10		
Xaa	Ile	Glu	Xaa	Ile	Leu	Phe					
		15									

(2) SEQ ID NO：61 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：15 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：61：

Leu	Ser	Glu	Ile	Lys	Gly	Val	Ile	Val	His	Arg	Leu
1				5					10		

五、發明說明 (120)

Glu Gly Val
15

(2) SEQ ID NO : 62 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 20 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 62 :

Gly	Ile	Leu	Glu	Ser	Arg	Gly	Ile	Lys	Ala	Arg	Ile
1				5					10		
Thr	His	Val	Asp	Thr	Glu	Ser	Tyr				
		15					20				

(2) SEQ ID NO : 63 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 17 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 63 :

Lys	Lys	Gln	Tyr	Ile	Lys	Ala	Asn	Ser	Lys	Phe	Ile
1				5					10		
Gly	Ile	Thr	Glu	Leu							
		15									

五、發明說明 (121)

(2) SEQ ID NO : 64 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 22 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 64 :

Lys	Lys	Phe	Asn	Asn	Phe	Thr	Val	Ser	Phe	Trp	Leu
1				5					10		
Arg	Val	Pro	Lys	Val	Ser	Ala	Ser	His	Leu		
		15					20				

(2) SEQ ID NO : 65 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 30 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 65 :

Lys	Lys	Leu	Arg	Arg	Leu	Leu	Tyr	Met	Ile	Tyr	Met
1				5					10		
Ser	Gly	Leu	Ala	Val	Arg	Val	His	Val	Ser	Lys	Glu
		15					20				
Glu	Gln	Tyr	Tyr	Asp	Tyr						
25					30						

五、發明說明 (122)

(2) SEQ ID NO : 66 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 27 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 66 :

Tyr	Asp	Pro	Asn	Tyr	Leu	Arg	Thr	Asp	Ser	Asp	Lys
1				5					10		
Asp	Arg	Phe	Leu	Gln	Thr	Met	Val	Lys	Leu	Phe	Asn
		15					20				
Arg	Ile	Lys									
25											

(2) SEQ ID NO : 67 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 24 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 67 :

Gly	Ala	Tyr	Ala	Arg	Cys	Pro	Asn	Gly	Thr	Arg	Ala
1				5					10		
Leu	Thr	Val	Ala	Glu	Leu	Arg	Gly	Asn	Ala	Glu	Leu
		15					20				

五、發明說明 (123)

(2) SEQ ID NO : 68 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 15 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 68 :

Phe	Phe	Leu	Leu	Thr	Arg	Ile	Leu	Thr	Ile	Pro	Gln
1				5					10		
Ser	Leu	Asp									
		15									

(2) SEQ ID NO : 69 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 21 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 69 :

Val	Ser	Phe	Gly	Val	Trp	Ile	Arg	Thr	Pro	Pro	Ala
1				5					10		
Tyr	Arg	Pro	Pro	Asn	Ala	Pro	Ile	Leu			
		15					20				

(2) SEQ ID NO : 70 的資料 :

(i) 序列特性 :

五、發明說明 (124)

(A) 長度：20 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：70：

Ser	Asp	Phe	Phe	Pro	Ser	Val	Arg	Asp	Leu	Leu	Asp
1				5					10		
Thr	Ala	Ser	Ala	Leu	Tyr	Arg	Glu				
		15					20				

(2) SEQ ID NO：71 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：20 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：71：

Pro	His	His	Thr	Ala	Leu	Arg	Gln	Ala	Ile	Leu	Cys
1				5					10		
Trp	Gly	Glu	Leu	Met	Thr	Leu	Ala				
		15					20				

(2) SEQ ID NO：72 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：17 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

五、發明說明 (125)

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：72：

Trp	Val	Arg	Asp	Ile	Ile	Asp	Asp	Phe	Thr	Asn	Glu
1				5					10		
Ser	Ser	Gln	Lys	Thr							
		15									

(2) SEQ ID NO：73 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：19 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述：SEQ ID NO：73：

Arg	Ala	Gly	Arg	Ala	Ile	Leu	His	Ile	Pro	Thr	Arg
1				5					10		
Ile	Arg	Gln	Gly	Leu	Glu	Arg					
		15									

(2) SEQ ID NO：74 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度：21 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

五、發明說明 (126)

(xi) 序列敘述： SEQ ID NO： 74：

Ala	Val	Ala	Glu	Gly	Thr	Asp	Arg	Val	Ile	Glu	Val
1				5					10		
Leu	Gln	Arg	Ala	Gly	Arg	Ala	Ile	Leu			
		15					20				

(2) SEQ ID NO： 75 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度： 25 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述： SEQ ID NO： 75：

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

(2) SEQ ID NO： 76 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度： 22 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

五、發明說明 (127)

(xi) 序列敘述： SEQ ID NO： 76：

Asp	Ser	Glu	Thr	Ala	Asp	Asn	Leu	Glu	Lys	Thr	Val
1				5					10		
Ala	Ala	Leu	Sre	Ile	Leu	Pro	Gly	His	Gly		
		15					20				

(2) SEQ ID NO： 77 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度： 39 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述： SEQ ID NO： 77：

Glu	Glu	Ile	Val	Ala	Gln	Ser	Ile	Ala	Leu	Ser	Ser
1				5					10		
Leu	Met	Val	Ala	Gln	Ala	Ile	Pro	Leu	Val	Gly	Glu
		15					20				
Leu	Val	Asp	Ile	Gly	Phe	Ala	Ala	Thr	Asn	Phe	Val
25					30					35	
Glu	Ser	Cys									

(2) SEQ ID NO： 78 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度： 21 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

五、發明說明 (128)

(xi) 序列敘述： SEQ ID NO： 78：

Asp	Ile	Glu	Lys	Lys	Ile	Ala	Lys	Met	Glu	Lys	Ala
1				5					10		
Ser	Ser	Val	Phe	Asn	Val	Val	Asn	Ser			
		15					20				

(2) SEQ ID NO： 79 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度： 17 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述： SEQ ID NO： 79：

Lys	Trp	Phe	Lys	Thr	Asn	Ala	Pro	Asn	Gly	Val	Asp
1				5					10		
Glu	Lys	Ile	Arg	Ile							
		15									

(2) SEQ ID NO： 80 的資料：

(i) 序列特性：

(A) 長度： 14 個胺基酸

(B) 種類：胺基酸

(D) 表面結構：線狀

(ii) 分子種類：胜肽

(xi) 序列敘述： SEQ ID NO： 80：

Gly	Leu	Gln	Gly	Lys	Ile	Ala	Asp	Ala	Val	Lys	Ala
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

五、發明說明 (130)

(2) SEQ ID NO : 83 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 15 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 83 :

Cys	Pro	Ser	Pro	Phe	Asp	Leu	Phe	Ile	Arg	Lys	Ser
1				5					10		
Pro	Thr	Cys									
		15									

(2) SEQ ID NO : 84 的資料 :

(i) 序列特性 :

(A) 長度 : 25 個胺基酸

(B) 種類 : 胺基酸

(D) 表面結構 : 線狀

(ii) 分子種類 : 胜肽

(xi) 序列敘述 : SEQ ID NO : 84 :

Cys	Gly	Glu	Thr	Tyr	Lys	Ser	Thr	Val	Ser	His	Pro
1				5					10		
Asp	Leu	Pro	Arg	Glu	Val	Val	Arg	Ser	Ile	Ala	Lys
		15					20				
Cys											
25											

93. 6. 11 修正
年 月 日 補充

I227241

申請日期	88. 4. 16
案 號	088106133
類 別	C07K 16/46. A61K 39/44

公告本 A4 C4

中文說明書替換頁(93年6月)

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 新 型 名 稱	中 文	IgE-CH3區域抗原胜肽，含彼之胜肽結合物，及含有該胜肽結合物用於治療過敏之醫藥組合物
	英 文	IgE-CH3 DOMAIN ANTIGEN PEPTIDE, PEPTIDE CONJUGATE CONTAINING THE SAME, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING ALLERGIES CONTAINING THE PEPTIDE CONJUGATE
二、發明 創 作 人	姓 名	1.王 長 怡 2.亞倫 M. 菲爾
	國 籍	均美國
	住、居所	1.美國紐約州寒春港市蛇崗路47號 2.美國紐約州杭庭頓站市希樂路45號
三、申請人	姓 名 (名 稱)	美商聯合生物醫學公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐約州侯波巨市大衛斯路25號
	代 表 人 姓 名	王長怡

四、中文發明摘要(發明之名稱: IgE-CH3區域抗原胜肽, 含彼之胜肽結合物, 及含)
有該胜肽結合物用於治療過敏之醫藥組合物

本發明提供包含對免疫蛋白伊普西隆(epsilon)重鏈第三個固定區域之同源序列之胜肽, 共價連接至(1)一個載體蛋白質(2)一個輔助T細胞抗原表位, 及視需要連接至其他免疫刺激性序列。

本次發明提供此類胜肽作為免疫原, 以引發哺乳動物產生高效價多株抗體之用途, 其對免疫球蛋白伊普西隆(epsilon)重鏈上的目標作用部位具有專一性。此種胜肽預期將可用作有效用的醫藥組合物, 以提供免疫球蛋白E中介之過敏疾病的一種免疫療法。

英文發明摘要(發明之名稱: IgE-CH3 DOMAIN ANTIGEN PEPTIDE, PEPTIDE CONJUGATE)
CONTAINING THE SAME, AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITION FOR TREATING ALLERGIES CONTAINING THE
PEPTIDE CONJUGATE

The invention provides peptides comprising a sequence homologous to a portion of the third constant domain of the epsilon heavy chain of IgE, covalently linked to either (1) a carrier protein, or (2) a helper T cell epitope, and optionally to other immunostimulatory sequences as well.

The invention provides for the use of such peptides as immunogens to elicit the production in mammals of high titer polyclonal antibodies, which are specific to a target effector site on the epsilon heavy chain of IgE. The peptides are expected to be useful in pharmaceutical compositions, to provide an immunotherapy for IgE-mediated allergic diseases.

六、申請專利範圍

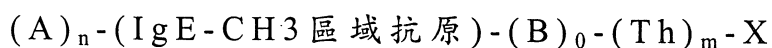
公告本

1. 一種介於25及29個胺基酸長度之IgE-CH3區域抗原胜肽，其含有以約23個胺基酸殘基區隔之兩個半胱胺酸殘基，其係選自：SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:84所組成之群，或其免疫功能類似物，其中SEQ ID NO:5中1至4個殘基係被保存地取代或刪除。
2. 根據申請專利範圍第1項之IgE-CH3區域抗原胜肽，其中該IgE-CH3區域抗原胜肽係選自：SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:84所組成之群。
3. 一種50至90個胺基酸之合成性胜肽，其包括：
 - (a)輔助T細胞(Th)抗原表位，
 - (b)IgE-CH3區域抗原胜肽，其係選自：SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:13及SEQ ID NO:84所組成之群；及
 - (c)免疫刺激性侵染素區域，其中該Th抗原表位係選自下列所組成之群：B型肝炎病毒表面及核心抗原之輔助T細胞抗原表位(HBs Th and HBc Th)、百日咳毒素之輔助T細胞抗原表位(PT Th)、破傷風毒素之輔助T細胞抗原表位(TT Th)、麻疹病毒F蛋白質之輔助T細胞抗原表位(MVf Th)、砂眼披衣菌主要外膜蛋白質之輔助T細胞抗原表位(CT Th)、白喉毒素之輔助T細胞抗原表位(DT

六、申請專利範圍

Th)、鐮狀瘧原蟲環孢子體之輔助T細胞抗原表位(PF Th)、曼森血吸虫三磷酸同型麦之輔助T細胞抗原表位(SM Th)及大腸桿菌TraT之輔助T細胞抗原表位(TraT Th)，及其根據羅士拔(Rothbard)序列及1、4、5、8規則所修飾之經修飾Th抗原表位。

4. 一種胜肽結合物，其包括輔助T細胞抗原表位序列(Th)共價聯結到IgE-CH3區域抗原胜肽，其中該IgE-CH3區域抗原胜肽係選自：SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:13及SEQ ID NO:84所組成之群，且該Th抗原表位係選自下列所組成之群：B型肝炎病毒表面及核心抗原之輔助T細胞抗原表位(HBs Th and HBc Th)、百日咳毒素之輔助T細胞抗原表位(PT Th)、破傷風毒素之輔助T細胞抗原表位(TT Th)、麻疹病毒F蛋白質之輔助T細胞抗原表位(MVf Th)、砂眼披衣菌主要外膜蛋白質之輔助T細胞抗原表位(CT Th)、白喉毒素之輔助T細胞抗原表位(DT Th)、鐮狀瘧原蟲環孢子體之輔助T細胞抗原表位(PF Th)、曼森血吸虫三磷酸同型麦之輔助T細胞抗原表位(SM Th)及大腸桿菌TraT之輔助T細胞抗原表位(TraT Th)，及其根據羅士拔(Rothbard)序列及1、4、5、8規則所修飾之經修飾Th抗原表位。
5. 一種如下式之胜肽結合物：



六、申請專利範圍

或

 $(A)_n-(Th)_m-(B)_0-(IgE-CH3 \text{ 區域抗原})-X$

其中

每個A各自為胺基酸或一免疫刺激性侵染素區域；

每個B係選自下列胺基酸所組成之群：

-NHCH(X)CH₂SCH₂CO-，-NHCH(X)CH₂SCH₂CO(ε-N)Lys-，-NHCH(X)CH₂S-琥珀鹽亞胺基(ε-N)Lys-，and-NHCH(X)CH₂S-(琥珀鹽亞胺基)-；

每個Th係各自係選自：SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:13及SEQ ID NO:84所組成之群，且該Th抗原表位係選自下列所組成之群：B型肝炎病毒表面及核心抗原之輔助T細胞抗原表位(HBs Th and HBc Th)、百日咳毒素之輔助T細胞抗原表位(PT Th)、破傷風毒素之輔助T細胞抗原表位(TT Th)、麻疹病毒F蛋白質之輔助T細胞抗原表位(MVf Th)、砂眼披衣菌主要外膜蛋白質之輔助T細胞抗原表位(CT Th)、白喉毒素之輔助T細胞抗原表位(DT Th)、鐮狀瘧原蟲環孢子體之輔助T細胞抗原表位(PF Th)、曼森血吸蟲三磷酸同型麥之輔助T細胞抗原表位(SM Th)及大腸桿菌TraT之輔助T細胞抗原表位(TraT Th)，及其根據羅士拔(Rothbard)序列及1、4、5、8規則所修飾之經修飾Th抗原表位；

六、申請專利範圍

IgE-CH3區域抗原係選自：SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:13及SEQ ID NO:84所組成之群；

X 是 α -COOH 或 α -CONH₂ 胺基酸；

n 是由0到約10；

m 是由1到約4；及

0 是由0到約10。

6. 一種如下式之胜肽結合物

(IgE-CH3區域抗原)-(B)₀-(Th)_m-(A)_n-X

或

(Th)_m-(B)₀-(IgE-CH3區域抗原)-(A)_n-X

其中

每個A是各自為胺基酸或是一般免疫刺激序列；

每個B係選自下列胺基酸所組成之群，

-NHCH(X)CH₂SCH₂CO-，-

NHCH(X)CH₂SCH₂CO(ϵ -N)Lys-，

-NHCH(X)CH₂S-succinimidyl(ϵ -N)Lys-，and

-NHCH(X)CH₂S-(succinimidyl)-；

每個Th係各自選自：SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:13及SEQ ID NO:84所組成之群，且該Th抗原表位係選自下列所組成之群：B型肝炎病毒表面及核心抗原之輔助T細胞抗原表位(HBs Th and HBc Th)、百日咳毒素之輔助T細胞抗原表位(PT Th)、破

六、申請專利範圍

傷風毒素之輔助T細胞抗原表位(TT Th)、麻疹病毒F蛋白質之輔助T細胞抗原表位(MVf Th)、砂眼披衣菌主要外膜蛋白質之輔助T細胞抗原表位(CT Th)、白喉毒素之輔助T細胞抗原表位(DT Th)、鐮狀瘧原蟲環孢子體之輔助T細胞抗原表位(PF Th)、曼森血吸虫三磷酸同型麦之輔助T細胞抗原表位(SM Th)及大腸桿菌TraT之輔助T細胞抗原表位(TraT Th)，及其根據羅士拔(Rothbard)序列及1、4、5、8規則所修飾之經修飾Th抗原表位；

IgE-CH3區域抗原係選自：SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:13及SEQ ID NO:84所組成之群；

X 是 α -COOH 或 α -CONH₂ 胺基酸；

n 是由0到約10；

m是由1到約4；及

0 是由0到約10。

7. 根據申請專利範圍第4-6項中任一項之胜肽結合物，其中該Th為SSAL。
8. 根據申請專利範圍第4-6項中任一項之胜肽結合物，其中該IgE-CH3區域抗原胜肽具有選自下列所組成之群之胺基酸序列SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、及SEQ ID NO:84。
9. 根據申請專利範圍第7項之胜肽結合物，其中該IgE-

六、申請專利範圍

CH3區域抗原胜肽具有選自下列所組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO:5 SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、及SEQ ID NO:84。

10. 根據申請專利範圍第4-6項中任一項之胜肽結合物，其中該Th具有選自SEQ ID NOS:9-12及SEQ ID NOS:61-82所組成之群之胺基酸序列。
11. 根據申請專利範圍第7項之胜肽結合物，其中該Th具有選自SEQ ID NOS:9-12及SEQ ID NOS:61-82所組成之群之胺基酸序列。
12. 根據申請專利範圍第8項之胜肽結合物，其中該Th具有選自SEQ ID NOS:9-12及SEQ ID NOS:61-82所組成之群之胺基酸序列。
13. 根據申請專利範圍第9項之胜肽結合物，其中該Th具有選自SEQ ID NOS:9-12及SEQ ID NOS:61-82所組成之群之胺基酸序列。
14. 一種含有IgE-CH3區域抗原胜肽之胜肽，其包括選自SEQ ID NOS:14-27所組成之群之胺基酸序列。
15. 根據申請專利範圍第5或6項之胜肽結合物，其中至少一個A為侵染素區域。
16. 根據申請專利範圍第5或6項之胜肽結合物，其中n為3，且(A)₃為(侵染素區域)-Gly-Gly。
17. 根據申請專利範圍第15項之胜肽結合物，其中該侵染素區域具有SEQ ID NO:13之胺基酸序列。
18. 根據申請專利範圍第16項之胜肽結合物，其中該侵染

六、申請專利範圍

素區域具有SEQ ID NO:13之胺基酸序列。

19. 一種胜肽結合物，其包含載體蛋白質共價聯結到一個或多個根據申請專利範圍第1項之IgE-CH3區域抗原胜肽。
20. 根據申請專利範圍第19項之胜肽結合物，其中該載體蛋白質為鎖孔具血藍蛋白。
21. 根據申請專利範圍第14項之胜肽，其包括選自SEQ ID NO:14及SEQ ID NO:15所組成之群之胺基酸序列。
22. 一個分支型多聚物，其包括離胺酸、三離胺酸、或七離胺酸之核心，分別共價聯結至申請專利範圍第4-6或14項中之二個、四個、或八個胜肽結合物。
23. 一種聚合物，其包含一或多個申請專利範圍第4-6或14項中任一項之聚合物，藉雙功能性交互聯結劑交互聯結。
24. 一種用於治療過敏之醫藥組合物，其包含免疫有效量之申請專利範圍第4-6或14項中任一項之胜肽或胜肽結合物及藥學上可接受之載體。
25. 根據申請專利範圍第24項之醫藥組合物，其中該免疫有效量之該胜肽或胜肽結合物為每次劑量為每公斤體重約有0.5 μ g到1mg。
26. 一種核酸，其係編碼根據申請專利範圍第1-6項任一項之胜肽。