



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0061967
(43) 공개일자 2022년05월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/715 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/7151 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7007739
(22) 출원일자(국제) 2020년09월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년03월08일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2020/034444
(87) 국제공개번호 WO 2021/049606
국제공개일자 2021년03월18일
(30) 우선권주장
JP-P-2019-167728 2019년09월13일 일본(JP)

(71) 출원인
교와 기린 가부시킴가이샤
일본국 도쿄도 치요다쿠 오테마치 1초메 9방 2고
(72) 발명자
가나이, 아키코
일본 1000004 도쿄도 치요다쿠 오테마치 1초메 9방 2고 교와 기린 가부시킴가이샤 혼샤 내
호소미, 히토미
일본 1000004 도쿄도 치요다쿠 오테마치 1초메 9방 2고 교와 기린 가부시킴가이샤 혼샤 내
요네자와, 사키코
일본 1000004 도쿄도 치요다쿠 오테마치 1초메 9방 2고 교와 기린 가부시킴가이샤 혼샤 내
(74) 대리인
장수길, 이유리, 이석재

전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 발명의 명칭 DcR3 개변체

(57) 요약

본 발명은 DcR3의 리간드에 대한 결합 활성(바람직하게는 중화 활성)을 가짐과 함께, 포유 동물 유래의 세포를 숙주로 하여 제작할 때 야생형 DcR3과 비교하여 응집체의 생성량이 저하되고, 및/또는 개선된 체내 동태를 나타내는 DcR3 개변체, 해당 DcR3 개변체를 코딩하는 DNA, 해당 DNA를 포함하는 벡터, 해당 벡터를 도입하여 얻어지는 형질 전환체, 해당 형질 전환체를 사용하는 개변체의 제조 방법, 그리고 해당 개변체를 유효 성분으로 하는 자기 면역 질환, 염증성 질환 또는 알레르기성 질환의 예방 또는 치료제를 제공하는 것을 과제로 하며, 이러한 과제를 해결하기 위해, DcR3의 일부와 TNF 슈퍼패밀리 분자의 일부를 포함하는 DcR3 개변체를 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

A61P 37/08 (2018.01)

C07K 2319/30 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

야생형 디코이 수용체(Decoy Receptor) 3(이하, DcR3이라고 약기함)의 개변체인 DcR3 개변체로서, 상기 야생형 DcR3보다 개선된 체내 동태를 나타내는, 상기 DcR3 개변체.

청구항 2

제1항에 있어서, 1 이상의 N-글리코시드 결합 복합형 당쇄를 갖는 DcR3 개변체.

청구항 3

제1항에 있어서, LIGHT, TL1A 및 FasL 중 적어도 하나 이상에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 4

제1항에 있어서, LIGHT, TL1A 및 FasL의 전부에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 5

제1항에 있어서, FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A 중 어느 하나 이상에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 6

제1항에 있어서, FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 7

야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역에 있어서, 야생형 DcR3의 시스테인 리치 도메인(이하, CRD라고 약기함)의 적어도 일부가, DcR3 이외의 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 시스테인 리치 도메인의 적어도 일부로 치환된 아미노산 서열을 포함하는 제1 키메라형 시스테인 리치 영역, 혹은 상기 제1 키메라형 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 30개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열을 포함하는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체.

청구항 8

제7항에 있어서, 1 이상의 N-글리코시드 결합 복합형 당쇄를 갖는 DcR3 개변체.

청구항 9

제7항에 있어서, LIGHT, TL1A 및 FasL 중 적어도 하나 이상에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 10

제7항에 있어서, LIGHT, TL1A 및 FasL의 전부에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 11

제7항에 있어서, FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A 중 어느 하나 이상에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 12

제7항에 있어서, FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 13

제7항에 있어서, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자가 OPG인 DcR3 개변체.

청구항 14

제7항에 있어서, 상기 야생형 DcR3의 시스테인 리치 도메인의 적어도 일부가, CRD1의 전부 또는 일부, CRD2의 전부 또는 일부, CRD3의 전부 또는 일부, 및 CRD4의 전부 또는 일부로부터 선택되고,

상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 시스테인 리치 도메인의 적어도 일부가, CRD1의 전부 또는 일부, CRD2의 전부 또는 일부, CRD3의 전부 또는 일부, 및 CRD4의 전부 또는 일부로부터 선택되는 DcR3 개변체.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 제1 키메라형 시스테인 리치 영역이,

상기 야생형 DcR3의 CRD1의 일부의, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 CRD1 중 상기 야생형 DcR3의 CRD1의 일부와 대응하는 부분에서의 치환,

상기 야생형 DcR3의 CRD1의 전부의, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 CRD1의 전부에서의 치환,

상기 야생형 DcR3의 CRD2의 일부의, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 CRD2 중 상기 야생형 DcR3의 CRD2의 일부와 대응하는 부분에서의 치환,

상기 야생형 DcR3의 CRD2의 전부의, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 CRD2의 전부에서의 치환,

상기 야생형 DcR3의 CRD3의 일부의, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 CRD3 중 상기 야생형 DcR3의 CRD3의 일부와 대응하는 부분에서의 치환,

상기 야생형 DcR3의 CRD3의 전부의, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 CRD3의 전부에서의 치환,

상기 야생형 DcR3의 CRD4의 일부의, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 CRD4 중 상기 야생형 DcR3의 CRD4의 일부와 대응하는 부분에서의 치환, 및

상기 야생형 DcR3의 CRD4의 전부의, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 CRD4의 전부에서의 치환

으로부터 선택되는 하나 이상의 치환을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 제1 키메라형 시스테인 리치 영역에 있어서, 상기 야생형 DcR3의 CRD2의 일부 또는 전체가 유지되어 있는 DcR3 개변체.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 제1 키메라형 시스테인 리치 영역에 있어서, 상기 야생형 DcR3의 CRD3의 일부 또는 전체가 유지되어 있는 DcR3 개변체.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 제1 키메라형 시스테인 리치 영역이, 이하의 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2 키메라형 시스테인 리치 영역이, 이하의 (e)의 아미노산 서열을 포함하는 DcR3 개변체.

(a) 상기 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 야생형 DcR3의 CRD1이, OPG의 CRD1로 치환된 아미노산 서열

(b) 상기 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 야생형 DcR3의 CRD4가, OPG의 CRD4로 치환된 아미노산 서열

(c) 상기 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 야생형 DcR3의 CRD1이, OPG의 CRD1로 치환되며, 또한 야생형 DcR3의 CRD4가, OPG의 CRD4로 치환된 아미노산 서열

(d) 상기 (a), (b) 또는 (c)의 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 103번째 내지 123번째의 부분이, OPG의

시스테인 리치 도메인의 아미노산 서열 중 대응하는 부분으로 치환된 아미노산 서열

(e) 상기 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 30개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 또는 추가된 아미노산 서열

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 (a)의 아미노산 서열이, 서열 번호 26 또는 50에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이고,

상기 (b)의 아미노산 서열이, 서열 번호 28 또는 52에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이고,

상기 (c)의 아미노산 서열이, 서열 번호 30 또는 54에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이고,

상기 (d)의 아미노산 서열이, 서열 번호 32 또는 56에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열인 DcR3 개변체.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 (e)의 아미노산 서열이, 상기 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 57번째의 Glu, 58번째의 Arg 및 60번째의 Arg로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 또는 2개 이상의 아미노산의, 다른 아미노산으로의 치환을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 (e)의 아미노산 서열이, 상기 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 57번째의 Glu 및 58번째의 Arg의, 다른 아미노산으로의 치환을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 22

제18항에 있어서, 상기 (e)의 아미노산 서열이, 상기 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 57번째의 Glu의 Lys, Leu, Arg, Val, Ala, Phe, His, Ile 또는 Met로의 치환, 58번째의 Arg의 Asp, Glu 또는 Thr로의 치환, 및 60번째의 Arg의 Lys로의 치환으로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 또는 2종 이상의 치환을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 23

제18항에 있어서, 상기 (e)의 아미노산 서열이, 상기 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 57번째의 Glu의 Lys, Leu, Arg, Val, Ala, Phe, His, Ile 또는 Met로의 치환, 및 상기 N 말단으로부터 58번째의 Arg의 Asp, Glu 또는 Thr로의 치환을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 24

제18항에 있어서, 상기 (e)의 아미노산 서열이, 이하의 (f) 내지 (i)로부터 선택되는 치환을 갖는 DcR3 개변체.

(f) 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 131번째 및 144번째의 Asn의 다른 아미노산으로의 치환

(g) 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 131번째, 144번째 및 157번째의 Asn의 다른 아미노산으로의 치환

(h) 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 133번째의 Thr 및 146번째의 Ser의 다른 아미노산으로의 치환

(i) 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 133번째의 Thr, 146번째의 Ser 및 159번째의 Thr의 다른 아미노산으로의 치환

청구항 25

제18항에 있어서, 상기 (e)의 아미노산 서열이, 이하의 (f') 내지 (i')로부터 선택되는 치환을 갖는 DcR3 개변

체.

(f') 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 131번째 및 144번째의 Asn의 Ser로의 치환

(g') 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 131번째, 144번째 및 157번째의 Asn의 Ser로의 치환

(h') 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 133번째의 Thr 및 146번째의 Ser의 Ala로의 치환

(i') 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 133번째의 Thr, 146번째의 Ser 및 159번째의 Thr의 Ala로의 치환

청구항 26

제18항에 있어서, 상기 (e)의 아미노산 서열이, 서열 번호 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 180, 182, 184, 186, 188, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284 또는 286에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열인 DcR3 개변체.

청구항 27

제7항에 있어서, 상기 DcR3 개변체가, 상기 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역과, 상기 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단측에 결합한 상기 야생형 DcR3의 헤파란황산 결합 영역의 일부 또는 전부를 포함하는 DcR3 개변체이거나, 혹은 상기 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하고, 상기 야생형 DcR3의 헤파란황산 결합 영역을 포함하지 않는 DcR3 개변체인 DcR3 개변체.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 DcR3 개변체가,

(I) 서열 번호 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44 또는 46에 기재된 아미노산 서열, 혹은 해당 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 30개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열, 및

(II) 서열 번호 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 180, 182, 184, 186, 188, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284 또는 286에 기재된 아미노산 서열, 혹은 해당 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 30개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열

로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 DcR3 개변체.

청구항 29

제7항에 있어서, 상기 DcR3 개변체가, 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4 항체 유래의 Fc 영역, 또는 상기 Fc 영역의 아미노산 서열에 있어서, 1 혹은 수개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 혹은 부가된 아미노산 서열을 포함하는 변이형 Fc 영역을 포함하는 DcR3 개변체.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 Fc 영역 또는 상기 변이형 Fc 영역이, 그 밖의 영역 또는 링커를 통하여, 상기 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단측에 결합되어 있는 DcR3 개변체.

청구항 31

제29항에 있어서, 상기 변이형 Fc 영역이, 인간 IgG1의 중쇄의 아미노산 서열 중, EU 인덱스로 표시되는 220번째의 Cys의 Ser로의 치환을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 변이형 Fc 영역이, 인간 IgG1의 중쇄의 아미노산 서열 중, EU 인덱스로 표시되는 234번째의 Leu의 Ala로의 치환, 235번째의 Leu의 Ala로의 치환, 및 237번째의 Gly의 Ala로의 치환을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 33

제31항에 있어서, 상기 변이형 Fc 영역이, 인간 IgG1의 중쇄의 아미노산 서열 중, EU 인덱스로 표시되는 434번째의 Asn의 Ala로의 치환을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 34

제31항에 있어서, 상기 변이형 Fc 영역이, 인간 IgG1의 중쇄의 아미노산 서열 중, EU 인덱스로 표시되는 252번째의 Met의 Tyr로의 치환, 254번째의 Ser의 Thr로의 치환, 및 256번째의 Thr의 Glu로의 치환을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 35

제29항에 있어서, 상기 변이형 Fc 영역이, 인간 IgG4의 중쇄의 아미노산 서열 중, EU 인덱스로 표시되는 228번째의 Ser의 Pro로의 치환, 235번째의 Leu의 Glu로의 치환, 및 409번째의 Arg의 Lys로의 치환을 갖는 DcR3 개변체.

청구항 36

제29항에 있어서, 상기 DcR3 개변체가, 서열 번호 72, 74, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 311, 312 또는 313에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 변이형 Fc 영역을 포함하는 DcR3 개변체.

청구항 37

제29항에 있어서, 상기 DcR3 개변체가, 서열 번호 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 150, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336 또는 337에 기재된 아미노산 서열, 혹은 해당 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 30개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열을 포함하는 DcR3 개변체.

청구항 38

제1항 또는 제7항에 기재된 DcR3 개변체를 포함하는 DcR3 개변체 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 1 이상의 N-글리코시드 결합 복합형 당쇄를 갖는 DcR3 개변체와, N-글리코시드 결합 복합형 당쇄를 갖지 않는 DcR3 개변체를 포함하는 조성물.

청구항 40

제1항 또는 제7항에 기재된 DcR3 개변체를 코드하는 DNA.

청구항 41

제40항에 기재된 DNA를 함유하는 유전자 재조합체 벡터.

청구항 42

제41항에 기재된 유전자 재조합체 벡터를 숙주 세포에 도입하여 얻어지는 형질 전환체.

청구항 43

제42항에 있어서, 숙주 세포가 포유 동물 유래의 세포인 형질 전환체.

청구항 44

제43항에 있어서, 포유 동물 유래의 세포가 CHO 세포인 형질 전환체.

청구항 45

제42항에 기재된 형질 전환체를 배지 중에서 배양하고, 제1항 또는 제7항에 기재된 DcR3 개변체를 생성 및 축적시키고, 얻어진 배양액으로부터 상기 DcR3 개변체를 정제하는 것을 특징으로 하는 DcR3 개변체 또는 DcR3 개변체 조성물의 제조 방법.

청구항 46

제45항에 기재된 제조 방법을 사용하여 제조되는, DcR3 개변체 또는 DcR3 개변체 조성물.

청구항 47

제1항, 제7항 또는 제46항에 기재된 DcR3 개변체 또는 DcR3 개변체 조성물을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 자기 면역 질환, 염증성 질환 또는 알레르기성 질환의 예방 또는 치료제인 의약 조성물.

청구항 49

자기 면역 질환, 염증성 질환 또는 알레르기성 질환의 예방 또는 치료가 필요한 환자에, 제47항에 기재된 의약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 자기 면역 질환, 염증성 질환 또는 알레르기성 질환의 예방 또는 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 야생형 DcR3의 개변체인 DcR3 개변체에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 DcR3의 리간드에 대한 결합 활성(바람직하게는 중화 활성)을 가짐과 함께, 포유 동물 유래의 세포를 숙주로 하여 제작할 때 야생형 DcR3과 비교하여 응집체의 생성량이 저하되고, 및/또는 개선된 체내 동태를 나타내는 DcR3 개변체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 종양 괴사 인자(Tumor necrosis factor)(TNF) 슈퍼패밀리(TNFSF) 및 TNF 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF)는 각각, 구조적으로 유사한 18개의 리간드 및 29개의 수용체 패밀리를 형성하고 있다. 이 패밀리에 포함되는 많은 분자에 대한 항체 및 Fc 융합 단백질이 개발 및 출시되어, 여러 가지의 자기 면역 질환의 치료에 있어서 치료 효과를 나타내고 있다(비특허문헌 1).

[0003] TNFRSF의 대부분은 세포막 상에 발현하고, 리간드 결합에 의해 하류에 시그널을 전달하지만, 몇몇의 분자는 시그널 전달에 관여하지 않는, 미끼(디코이(decoy)) 수용체(DcR)이다. 디코이 수용체는, 지금까지 DcR1, DcR2, DcR3 및 OPG(오스테오프로테제린(Osteoprotegerin))의 4개가 동정되어 있다.

[0004] OPG는 RANKL 및 TRAIL에 대한 가용형 디코이 수용체이며, RANKL 수용체 및 TRAIL 수용체의 리간드와의 결합에 경쟁함으로써 시그널 전달을 저해한다. 한편, DcR1 및 DcR2는 TRAIL에 대하여, 그리고 DcR3은 LIGHT, TL1A 및 FasL의 3분자에 대하여, 모두 시그널을 전달하는 수용체와의 결합을 경쟁적으로 저해함으로써 리간드를 중화하는 디코이 수용체이다(비특허문헌 2).

[0005] DcR3은 300아미노산 잔기를 포함하는 가용형 분자이다. N 말단측에는 시그널 펩티드, 다음에 TNFRSF에 특징적인 시스테인 리치 도메인(CRD)을 4개 갖고(CRD1, CRD2, CRD3 및 CRD4), C 말단측에는 hepatan 황산 결합 모티프를 포함하는 염기성 아미노산이 풍부한 hepatan 황산 결합 영역(HBD)을 갖는다. LIGHT, TL1A 및 FasL은 모두 DcR3의 CRD2 및 CRD3을 통하여 결합한다(비특허문헌 3, 4, 5).

[0006] DcR3은, 리간드 중화에 의한 디코이 수용체로서의 기능 이외에도, HBD의 활성화에 기초하는 면역 조절 분자로서의 기능이 있다. 예를 들어, 단구, 마크로파지, 또는 수지상 세포의 세포막 상의 hepatan 황산을 비롯한 글리코사미노글리칸(GAG)에 대하여 HBD를 통하여 직접 결합하여, 수지상 세포의 분화에 의한 Th2 유도, M2 마크로파지의 유도, 단구의 접착 항진, 과골세포 분화, 또는 MHC 클래스 II 분자의 발현 저하 등, 여러 가지의 면역 제어 및

면역 부활 작용을 야기하는 것이 보고되어 있다(비특허문헌 6, 12).

[0007] DcR3 리간드는 자기 면역 질환, 염증성 질환, 알레르기, 암, 감염증, 또는 기타 각종 염증 반응에 있어서의 관여가 보고되어 있다. 예를 들어, LIGHT, TL1A 및 FasL은 모두 염증성 장질환(IBD)에 있어서 감수성 유전자좌에 포함되어 있고, 특히 TL1A에 대해서는 병태에 관련된 복수의 유전자 다형의 존재를 알 수 있다. 또한, IBD 환자의 혈중 또는 조직에 있어서의 DcR3 리간드의 발현 항진, 및 마우스 장염 모델에 있어서의 DcR3 리간드 저해에 의한 병태 개선의 보고도 있다(비특허문헌 6 내지 9).

[0008] 인간의 정상 조직에 있어서의 DcR3의 발현은 매우 저레벨이지만, 감염 또는 조직 장애에 의해 그 발현이 유도된다. 또한, IBD, 전신성 에리테마토데스(SLE), 아토피성 피부염(AD), 또는 관절 류머티즘(RA) 등의 다양한 자기 면역 질환 또는 염증성 질환에 있어서, DcR3의 혈중 레벨이 상승하고 있는 것을 알 수 있다. 또한, 마우스에서는 DcR3 호몰로가가 동정되어 있지 않지만, I형 당뇨병 모델, 다발성 경화증 모델, 또는 신염 모델 등의 마우스 병태 모델에 있어서는, 인간 DcR3의 트랜스제닉 마우스에 있어서의 병태의 개선, 및 플라스미드 또는 재조합 DcR3 투여에 의한 약효가 각각 확인되고 있다(비특허문헌 6, 10).

[0009] Genentech사는, 인간 DcR3 유전자를 클로닝하여, DcR3 및 인간 IgG1의 Fc 영역의 융합체가, 가용형 인간 FasL에 결합하는 것, 시험관 내에 있어서 인간 FasL 의존적인 아포토시스를 저해하는 것을 나타내었다(특허문헌 1).

[0010] Eli Lilly사는, 야생형 DcR3의 1 아미노산 변이(R218Q)에 의해, 프로테아제 내성의 DcR3 변이체인 FLINT를 취득하여, 마우스 및 원숭이에 있어서 야생형 DcR3보다 체내 동태가 개선되는 것을 보고하고 있다. 그러나, 게잡이 원숭이에 야생형 DcR3 및 FLINT를 0.5mg/kg 정맥 내 주사로 투여하였을 때의 혈중 반감기는, 각각 9시간 및 12.3시간으로 매우 짧다(특허문헌 2, 3, 비특허문헌 11).

선행기술문헌

특허문헌

- [0011] (특허문헌 0001) 일본 특허 제4303883호
(특허문헌 0002) 미국 특허 US 6,835,814 B1
(특허문헌 0003) 미국 특허 US 6,965,012 B1

비특허문헌

- [0012] (비특허문헌 0001) Nature Reviews Drug Discovery, 2013, 12: p.147-168
(비특허문헌 0002) Nature Reviews Cancer, 2002, 2: p.420-430
(비특허문헌 0003) Structure, 2011, 19: p.162-171
(비특허문헌 0004) Structure, 2014, 22: p.1252-1262
(비특허문헌 0005) Structure, 2016, 24: p.2016-2023
(비특허문헌 0006) Biochemical Pharmacology, 2011, 81: p.838-847
(비특허문헌 0007) Immunology, 2009, 128: p.451-458
(비특허문헌 0008) P.N.A.S., 2006, 103: p.8441-8446
(비특허문헌 0009) Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2003, 285: p.G754-G760
(비특허문헌 0010) Journal of Biomedical Science, 2017, 24: 39
(비특허문헌 0011) Drug Metabolism and Disposition, 2003, 31: p.502-507
(비특허문헌 0012) J. Immunol., 2006, 176: p.173-180

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 야생형 DcR3의 아미노산 개변체인 FLINT는 체내 동태가 현저하게 나빠, 작용 기서가 리간드 중화인 재조합 제제로서는 빈번한 횡수의 투여가 필요하게 되어, 의약품으로서 바람직하지 않다. 따라서, 체내 동태의 개선에 의해, 일정 기간의 투여 간격을 확보할 수 있는 DcR3 개변체는, 의약품으로서 그 유용성이 기대된다.
- [0014] 또한, 현재까지 알려져 있는 한, 포유 동물 유래의 세포를 숙주로 하여 발현, 단리 및 정제하였을 때에 응집체 생성량이 저하되며, 또한 DcR3 리간드에 대한 중화 활성을 갖는 기능적인 DcR3 개변체는 발견되어 있지 않다.
- [0015] 본 발명은 DcR3의 리간드에 대한 결합 활성(바람직하게는 중화 활성)을 가지며, 또한 포유 동물 유래의 세포를 숙주로 하여 DcR3 단백질을 제작할 때에 야생형 DcR3과 비교하여 응집체의 생성량이 저하되고, 및/또는 개선된 체내 동태를 나타내는 DcR3 개변체, 해당 DcR3 개변체를 코드하는 DNA, 해당 DNA를 포함하는 벡터, 해당 벡터를 도입하여 얻어지는 형질 전환체, 해당 형질 전환체를 사용하는 개변체의 제조 방법, 그리고 해당 개변체를 유효 성분으로 하는 의약 조성물 및 자기 면역 질환, 염증성 질환 또는 알레르기의 예방 또는 치료제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0016] 상기 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 이하의 발명을 제공한다.
- [0017] [1] 야생형 디코이 수용체(Decoy Receptor) 3(이하, DcR3이라고 약기함)의 개변체인 DcR3 개변체로서, 상기 야생형 DcR3보다 개선된 체내 동태를 나타내는, 상기 DcR3 개변체.
- [0018] [2] 1 이상의 N-글리코시드 결합 복합형 당쇄를 갖는, [1]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0019] [3] LIGHT, TL1A 및 FasL 중 적어도 하나 이상에 대하여 중화 활성을 갖는, [1] 또는 [2]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0020] [4] LIGHT, TL1A 및 FasL의 전부에 대하여 중화 활성을 갖는, [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0021] [5] FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A 중 어느 하나 이상에 대하여 중화 활성을 갖는, [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0022] [6] FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A에 대하여 중화 활성을 갖는, [1] 내지 [3] 및 [5] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0023] [7] 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역에 있어서, 야생형 DcR3의 시스테인 리치 도메인(이하, CRD라고 약기함)의 적어도 일부가, DcR3 이외의 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 시스테인 리치 도메인의 적어도 일부로 치환된 아미노산 서열을 포함하는 제1 키메라형 시스테인 리치 영역, 혹은 상기 제1 키메라형 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 30개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열을 포함하는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는, DcR3 개변체.
- [0024] [8] 1 이상의 N-글리코시드 결합 복합형 당쇄를 갖는, [7]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0025] [9] LIGHT, TL1A 및 FasL 중 적어도 하나 이상에 대하여 중화 활성을 갖는, [7] 또는 [8]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0026] [10] LIGHT, TL1A 및 FasL의 전부에 대하여 중화 활성을 갖는, [7] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0027] [11] FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A 중 어느 하나 이상에 대하여 중화 활성을 갖는, [7] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0028] [12] FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A에 대하여 중화 활성을 갖는, [7] 내지 [9] 및 [11] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0029] [13] 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자가 OPG인, [7] 내지 [12] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0030] [14] 상기 야생형 DcR3의 시스테인 리치 도메인의 적어도 일부가, CRD1의 전부 또는 일부, CRD2의 전부 또는 일부, CRD3의 전부 또는 일부, 및 CRD4의 전부 또는 일부로부터 선택되고,

- [0031] 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 시스테인 리치 도메인의 적어도 일부가, CRD1의 전부 또는 일부, CRD2의 전부 또는 일부, CRD3의 전부 또는 일부, 및 CRD4의 전부 또는 일부로부터 선택되는, [7] 내지 [13] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0032] [15] 상기 제1 키메라형 시스테인 리치 영역이,
- [0033] 상기 야생형 DcR3의 CRD1의 일부의, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 CRD1 중 상기 야생형 DcR3의 CRD1의 일부와 대응하는 부분에서의 치환,
- [0034] 상기 야생형 DcR3의 CRD1의 전부의, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 CRD1의 전부에서의 치환,
- [0035] 상기 야생형 DcR3의 CRD2의 일부의, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 CRD2 중 상기 야생형 DcR3의 CRD2의 일부와 대응하는 부분에서의 치환,
- [0036] 상기 야생형 DcR3의 CRD2의 전부의, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 CRD2의 전부에서의 치환,
- [0037] 상기 야생형 DcR3의 CRD3의 일부의, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 CRD3 중 상기 야생형 DcR3의 CRD3의 일부와 대응하는 부분에서의 치환,
- [0038] 상기 야생형 DcR3의 CRD3의 전부의, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 CRD3의 전부에서의 치환,
- [0039] 상기 야생형 DcR3의 CRD4의 일부의, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 CRD4 중 상기 야생형 DcR3의 CRD4의 일부와 대응하는 부분에서의 치환, 및
- [0040] 상기 야생형 DcR3의 CRD4의 전부의, 상기 TNF 수용체 슈퍼패밀리 분자의 CRD4의 전부에서의 치환
- [0041] 으로부터 선택되는 하나 이상의 치환을 갖는, [14]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0042] [16] 상기 제1 키메라형 시스테인 리치 영역에 있어서, 상기 야생형 DcR3의 CRD2의 일부 또는 전체가 유지되어 있는, [15]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0043] [17] 상기 제1 키메라형 시스테인 리치 영역에 있어서, 상기 야생형 DcR3의 CRD3의 일부 또는 전체가 유지되어 있는, [15] 또는 [16]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0044] [18] 상기 제1 키메라형 시스테인 리치 영역이, 이하의 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2 키메라형 시스테인 리치 영역이, 이하의 (e)의 아미노산 서열을 포함하는, [14] 내지 [17] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0045] (a) 상기 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 야생형 DcR3의 CRD1이, OPG의 CRD1로 치환된 아미노산 서열
- [0046] (b) 상기 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 야생형 DcR3의 CRD4가, OPG의 CRD4로 치환된 아미노산 서열
- [0047] (c) 상기 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 야생형 DcR3의 CRD1이, OPG의 CRD1로 치환되며, 또한 야생형 DcR3의 CRD4가, OPG의 CRD4로 치환된 아미노산 서열
- [0048] (d) 상기 (a), (b) 또는 (c)의 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 103번째 내지 123번째의 부분이, OPG의 시스테인 리치 도메인의 아미노산 서열 중 대응하는 부분으로 치환된 아미노산 서열
- [0049] (e) 상기 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 30개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열
- [0050] [19] 상기 (a)의 아미노산 서열이, 서열 번호 26 또는 50에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이고,
- [0051] 상기 (b)의 아미노산 서열이, 서열 번호 28 또는 52에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이고,
- [0052] 상기 (c)의 아미노산 서열이, 서열 번호 30 또는 54에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이고,
- [0053] 상기 (d)의 아미노산 서열이, 서열 번호 32 또는 56에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째

의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열인, [18]에 기재된 DcR3 개변체.

- [0054] [20] 상기 (e)의 아미노산 서열이, 상기 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 57번째의 Glu, 58번째의 Arg 및 60번째의 Arg로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 또는 2개 이상의 아미노산의, 다른 아미노산으로의 치환을 갖는, [18] 또는 [19]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0055] [21] 상기 (e)의 아미노산 서열이, 상기 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 57번째의 Glu 및 58번째의 Arg의, 다른 아미노산으로의 치환을 갖는, [18] 내지 [20] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0056] [22] 상기 (e)의 아미노산 서열이, 상기 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 57번째의 Glu의 Lys, Leu, Arg, Val, Ala, Phe, His, Ile 또는 Met로의 치환, 58번째의 Arg의 Asp, Glu 또는 Thr로의 치환, 및 60번째의 Arg의 Lys로의 치환으로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 또는 2종 이상의 치환을 갖는, [18] 내지 [21] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0057] [23] 상기 (e)의 아미노산 서열이, 상기 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 57번째의 Glu의 Lys, Leu, Arg, Val, Ala, Phe, His, Ile 또는 Met로의 치환, 및 상기 N 말단으로부터 58번째의 Arg의 Asp, Glu 또는 Thr로의 치환을 갖는, [18] 내지 [22] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0058] [24] 상기 (e)의 아미노산 서열이, 이하의 (f) 내지 (i)로부터 선택되는 치환을 갖는, [18] 내지 [23] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0059] (f) 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 131번째 및 144번째의 Asn의 다른 아미노산으로의 치환
- [0060] (g) 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 131번째, 144번째 및 157번째의 Asn의 다른 아미노산으로의 치환
- [0061] (h) 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 133번째의 Thr 및 146번째의 Ser의 다른 아미노산으로의 치환
- [0062] (i) 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 133번째의 Thr, 146번째의 Ser 및 159번째의 Thr의 다른 아미노산으로의 치환
- [0063] [25] 상기 (e)의 아미노산 서열이, 이하의 (f') 내지 (i')로부터 선택되는 치환을 갖는, [18] 내지 [24] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0064] (f') 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 131번째 및 144번째의 Asn의 Ser로의 치환
- [0065] (g') 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 131번째, 144번째 및 157번째의 Asn의 Ser로의 치환
- [0066] (h') 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 133번째의 Thr 및 146번째의 Ser의 Ala로의 치환
- [0067] (i') 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 133번째의 Thr, 146번째의 Ser 및 159번째의 Thr의 Ala로의 치환
- [0068] [26] 상기 (e)의 아미노산 서열이, 서열 번호 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 180, 182, 184, 186, 188, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284 또는 286에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열인, [18] 내지 [25] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0069] [27] 상기 DcR3 개변체가, 상기 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역과, 상기 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단측에 결합한 상기 야생형 DcR3의 헤파란황산 결합 영역의 일부 또는 전부를 포함하는 DcR3 개변체이거나, 혹은 상기 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하고, 상기 야생형 DcR3의 헤파란황산 결합 영역을 포함하지 않는 DcR3 개변체인, [7] 내지 [26] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0070] [28] 상기 DcR3 개변체가,
- [0071] (I) 서열 번호 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44 또는 46에 기재된 아미노산 서열, 혹은 해당 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 30개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열, 및

- [0072] (II) 서열 번호 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 180, 182, 184, 186, 188, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284 또는 286에 기재된 아미노산 서열, 혹은 해당 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 30개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열
- [0073]로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, [27]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0074] [29] 상기 DcR3 개변체가, 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4 항체 유래의 Fc 영역, 또는 상기 Fc 영역의 아미노산 서열에 있어서, 1 혹은 수개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 혹은 부가된 아미노산 서열을 포함하는 변이형 Fc 영역을 포함하는, [7] 내지 [28]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0075] [30] 상기 Fc 영역 또는 상기 변이형 Fc 영역이, 그 밖의 영역 또는 링커를 통하여, 상기 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단측에 결합되어 있는, [29]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0076] [31] 상기 변이형 Fc 영역이, 인간 IgG1의 중쇄의 아미노산 서열 중, EU 인덱스로 표시되는 220번째의 Cys의 Ser로의 치환을 갖는, [29] 또는 [30]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0077] [32] 상기 변이형 Fc 영역이, 인간 IgG1의 중쇄의 아미노산 서열 중, EU 인덱스로 표시되는 234번째의 Leu의 Ala로의 치환, 235번째의 Leu의 Ala로의 치환, 및 237번째의 Gly의 Ala로의 치환을 갖는, [31]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0078] [33] 상기 변이형 Fc 영역이, 인간 IgG1의 중쇄의 아미노산 서열 중, EU 인덱스로 표시되는 434번째의 Asn의 Ala로의 치환을 갖는, [31] 또는 [32]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0079] [34] 상기 변이형 Fc 영역이, 인간 IgG1의 중쇄의 아미노산 서열 중, EU 인덱스로 표시되는 252번째의 Met의 Tyr로의 치환, 254번째의 Ser의 Thr로의 치환, 및 256번째의 Thr의 Glu로의 치환을 갖는, [31]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0080] [35] 상기 변이형 Fc 영역이, 인간 IgG4의 중쇄의 아미노산 서열 중, EU 인덱스로 표시되는 228번째의 Ser의 Pro로의 치환, 235번째의 Leu의 Glu로의 치환, 및 409번째의 Arg의 Lys로의 치환을 갖는, [29] 또는 [30]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0081] [36] 상기 DcR3 개변체가, 서열 번호 72, 74, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 311, 312 또는 313에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 변이형 Fc 영역을 포함하는, [29] 또는 [30]에 기재된 DcR3 개변체.
- [0082] [37] 상기 DcR3 개변체가, 서열 번호 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 150, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336 또는 337에 기재된 아미노산 서열, 혹은 해당 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 30개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열을 포함하는, [29] 내지 [36] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체.
- [0083] [38] [1] 내지 [37] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체를 포함하는, DcR3 개변체 조성물.
- [0084] [39] 1 이상의 N-글리코시드 결합 복합형 당쇄를 갖는 DcR3 개변체와, N-글리코시드 결합 복합형 당쇄를 갖지 않는 DcR3 개변체를 포함하는, [38]에 기재된 조성물.
- [0085] [40] [1] 내지 [37] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체를 코드하는 DNA.
- [0086] [41] [40]에 기재된 DNA를 함유하는 유전자 재조합체 벡터.
- [0087] [42] [41]에 기재된 유전자 재조합체 벡터를 숙주 세포에 도입하여 얻어지는 형질 전환체.
- [0088] [43] 숙주 세포가 포유 동물 유래의 세포인, [42]에 기재된 형질 전환체.
- [0089] [44] 포유 동물 유래의 세포가 CHO 세포인, [43]에 기재된 형질 전환체.
- [0090] [45] [42] 내지 [44] 중 어느 하나에 기재된 형질 전환체를 배지 중에서 배양하고, [1] 내지 [37] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체를 생성 및 축적시키고, 얻어진 배양액으로부터 상기 DcR3 개변체를 정제하는 것을 특징으로 하는, DcR3 개변체 또는 DcR3 개변체 조성물의 제조 방법.

- [0091] [46] [45]에 기재된 제조 방법을 사용하여 제조되는, DcR3 개변체 또는 DcR3 개변체 조성물.
- [0092] [47] [1] 내지 [39] 및 [46] 중 어느 하나에 기재된 DcR3 개변체 또는 DcR3 개변체 조성물을 유효 성분으로서 함유하는, 의약 조성물.
- [0093] [48] 자기 면역 질환, 염증성 질환 또는 알레르기성 질환의 예방 또는 치료제인, [47]에 기재된 의약 조성물.
- [0094] [49] 자기 면역 질환, 염증성 질환 또는 알레르기성 질환의 예방 또는 치료가 필요한 환자에, [47] 또는 [48]에 기재된 의약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 자기 면역 질환, 염증성 질환 또는 알레르기성 질환의 예방 또는 치료 방법.

발명의 효과

- [0095] 본 발명에 의해, DcR3의 리간드에 대한 결합 활성(바람직하게는 중화 활성)을 갖고, 또한 포유 동물 유래의 세포를 숙주로 하여 DcR3 단백질을 제작할 때에 야생형 DcR3과 비교하여 응집체의 생성량이 감소하고, 및/또는 개선된 체내 동태를 나타내는 DcR3 개변체, 해당 DcR3 개변체를 코딩하는 DNA, 해당 DNA를 포함하는 벡터, 해당 벡터를 도입하여 얻어지는 형질 전환체, 해당 형질 전환체를 사용하는 개변체의 제조 방법, 그리고 해당 개변체를 유효 성분으로 하는 의약 조성물 및 자기 면역 질환, 염증성 질환 또는 알레르기의 예방 또는 치료제가 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0096] 도 1의 A는, 포유 동물 세포로 제작한 각종 야생형 DcR3 대조군의 SDS-PAGE의 결과를 나타낸다. 레인 1, 3은 DcR3 FL-Fc, 레인 2, 4는 DcR3 FL-FLAG, 레인 5, 6은 S195-Fc(g1S)를, 각각 비환원 혹은 환원 조건 하에 있어서 전기 영동하였다. 도 1의 B는, HEK293 세포로 제작된 시판 인간 DcR3-Fc(레인 7)를 비환원 조건 하에 있어서 전기 영동하여, 항인간 IgG 항체에 의한 면역 블롯으로 검출하였다. 도 1의 C는, 곤충 세포로 제작된 시판 DcR3 FL-Fc(레인 8, 9), S195-Fc(g1S)(레인 10, 11), DcR3 FL-Fc(g1S)(레인 14, 15, 18, 19) 및 R218Q-Fc(g1S)(레인 12, 13, 16, 17)를, 각각 비환원 혹은 환원 조건 하에 있어서 전기 영동하였다. M은 분자량 마커(바이오래드사)를 나타낸다.

도 2는, 인간 DcR3 및 인간 OPG의 미성숙형 아미노산 서열의 얼라인먼트에 있어서, 시스테인 리치 도메인을 각각 CRD1, CRD2, CRD3, CRD4로서 나타낸 것이다.

도 3은, 제작한 각종 야생형 DcR3 대조군, 각종 DcR3 개변체 및 인간 OPG의 도메인 구조를, 각각 모식적으로 나타낸다. A: DcR3 FL-Fc, B: S195-Fc, C: 키메라 A-Fc, D: 103-1230PG-Fc, E: N형 당쇄 2 치환체-Fc, F: N형 당쇄 3 치환체-Fc, G: 키메라 B-Fc, H: 키메라 C-Fc, I: OPG. E 및 F의 CRD4의 세로선은 N형 당쇄 부가 잔기의 치환이 각각 2개소 또는 3개소 존재하는 것을 나타내고, I의 DD는 데스 도메인(Death domain)을 나타낸다.

도 4는, 포유 동물 세포로 제작한 각종 DcR3 개변체의 SDS-PAGE의 결과를 나타낸다. 레인 1, 4는 Expi293 세포로 제작한 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S), 레인 2, 5는 CHO-S 세포로 제작한 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S), 레인 3, 6은 Expi293 세포로 제작한 키메라 B-Fc(g1S), 레인 7, 8은 Expi293 세포로 제작한 키메라 C-Fc(IEGRMD g1S)를 비환원 혹은 환원 조건 하에 있어서 전기 영동하였다. M은 분자량 마커(바이오래드사)를 나타낸다.

도 5는, DSF법에 의한 용해 곡선을, R218Q-Fc, S195-Fc 및 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S)에 대하여 나타낸다. 종축은 형광 강도 RFU(10^3), 횡축은 온도($^{\circ}\text{C}$)를 나타낸다.

도 6은, 인간 프라이머리 세포 및 CHO 세포에 대한, 각종 야생형 DcR3 대조군 및 각종 DcR3 개변체의 결합을 나타낸다. 각 세포에 $10\mu\text{g/mL}$ 의 각 DcR3 개변체를 반응시키고, 계속해서 $0.1\mu\text{g/mL}$ 의 PE 표지 항인간 항체로 염색하고, 플루오로시토크로메트리에 의해 PE의 형광 강도를 측정하였다. 그래프의 종축은, PE의 기하 평균(Geo.Mean)을 나타낸다. 상단은 HUVEC, 중단은 간세포(Hepatocyte), 하단은 CHO 세포의 염색 결과를 나타낸다.

도 7은, BALB/c 마우스에 있어서, S195-Fc 및 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S)를 10mg/kg i.v. 투여하였을 때의 혈중 농도 추이를 나타낸다. 종축은 혈중 농도(ng/mL)를, 횡축은 투여 후의 경과 시간(hr)을 나타낸다.

도 8의 A는 RANKL(OPG 리간드), 도 8의 B는 TRAIL(OPG 리간드)에 대한, 각종 야생형 DcR3 대조군 및 각종 DcR3 개변체의 결합을 각각 나타낸다. 항인간 항체를 고정화한 플레이트에 각종 야생형 DcR3 대조군 및 각종 DcR3 개변체를 포착시킨 후, 각 농도로 희석한 RANKL 또는 TRAIL을 첨가하여, 결합을 평가하였다. 검출에는 비오틴화 항RANKL 항체 또는 비오틴화 항TRAIL 항체와, 스트렙트아비딘-HRP를 사용하였다. 횡축에는 RANKL 또는

TRAIL의 농도(pg/mL)를, 종축에는 흡광도(450nm의 흡광도로부터 570nm의 흡광도를 차감한 값)를 나타낸다.

도 9는, LIGHT에 대한, 각종 야생형 DcR3 대조군 및 각종 DcR3 개변체의 중화 활성을 나타낸다. LIGHT를 100ng/mL, 그리고 각종 야생형 DcR3 대조군 및 각종 DcR3 개변체를 0.1, 1 혹은 10 μ g/mL 첨가하였을 때의, HT-29 세포로부터의 IL-8 산생을 나타낸다. 종축은 IL-8 농도(pg/mL)를, 횡축은 인히비터로서 첨가한 각종 DcR3 개변체를 나타낸다.

도 10은, TL1A에 대한, 각종 야생형 DcR3 대조군 및 각종 DcR3 개변체의 중화 활성을 나타낸다. TL1A를 100ng/mL, 그리고 각종 야생형 DcR3 대조군 및 각종 DcR3 개변체를 0.1, 1 혹은 10 μ g/mL 첨가하였을 때의, 인간 T세포로부터의 IFN- γ 산생을 나타낸다. 종축은 IFN- γ 농도(pg/mL)를, 횡축은 인히비터로서 첨가한 각종 DcR3 개변체를 나타낸다.

도 11은, FasL에 대한, 각종 야생형 DcR3 및 각종 DcR3 개변체 대조군의 중화 활성을 나타낸다. FasL을 100ng/mL, 그리고 각종 야생형 DcR3 대조군 및 각종 DcR3 개변체를 0.01, 0.1 혹은 1 μ g/mL 첨가하였을 때의, Jurkat 생세포 유래의 ATP 산생량을 RLU로 나타낸다. 종축은 ATP 의존적인 화학 발광을 지표로 한 세포 생존(RLU $\times 10^6$)을, 횡축은 인히비터로서 첨가한 각종 DcR3 개변체를 나타낸다.

도 12a는, 각 DcR3 리간드에 대한, 키메라 A-Fc(g4PEK) 및 FasL 결합성 저하 개변체(g4PEK)의 결합을 나타낸다. 항인간 항체를 고상화한 센서 칩에, 키메라 A-Fc(g4PEK) 또는 각 FasL 결합성 저하 개변체를 포착시키고, 애널리타로서 DcR3 리간드(인간 FasL, 인간 LIGHT, 인간 TL1A)를 흘렸을 때의 센서그램을 나타낸다. 종축은 결합량(RU)을, 횡축은 시간(Sec)을 나타낸다.

도 12b는, 각 DcR3 리간드에 대한, FasL 결합성 저하 개변체(g4PEK)의 결합을 나타낸다. 항인간 항체를 고상화한 센서 칩에, 각 FasL 결합성 저하 개변체를 포착시키고, 애널리타로서 DcR3 리간드(인간 FasL, 인간 LIGHT, 인간 TL1A)를 흘렸을 때의 센서그램을 나타낸다. 종축은 결합량(RU)을, 횡축은 시간(Sec)을 나타낸다.

도 12c는, 각 DcR3 리간드에 대한, FasL 결합성 저하 개변체(g4PEK)의 결합을 나타낸다. 항인간 항체를 고상화한 센서 칩에, 각 FasL 결합성 저하 개변체를 포착시키고, 애널리타로서 DcR3 리간드(인간 FasL, 인간 LIGHT, 인간 TL1A)를 흘렸을 때의 센서그램을 나타낸다. 종축은 결합량(RU)을, 횡축은 시간(Sec)을 나타낸다.

도 13은, 각종 포유 동물 세포로 제작된 야생형 DcR3 대조군의 SDS-PAGE의 결과를 나타낸다. SDS-PAGE는, 각종 포유 동물 세포로 제작된 시판 인간 DcR3-Fc를 환원 또는 비환원 조건 하에 있어서 전기 영동함으로써 행하였다. 포유 동물 세포로서는, 라인 1, 4에서는 HEK293 세포(암캄사), 라인 2, 5에서는 CHO 세포(AdipoGen사), 라인 3, 6에서는 HEK293 세포(Enzo사)를 사용하였다. M은 분자량 마커(바이오래드사)를 나타낸다.

도 14a는, 단백질(Protein) A 정제한 FasL 결합성 저하 개변체의 SEC-HPLC 또는 SEC-UPLC의 피크 면적으로부터 산출한 단량체, 응집체 및 분해물 함유량의 비율(%)을 나타낸다. 도 14a는, 제작한 모든 FasL 결합성 저하 개변체(g4PEK)의 결과를 나타낸다.

도 14b는, 단백질 A 정제한 FasL 결합성 저하 개변체의 SEC-HPLC 또는 SEC-UPLC의 피크 면적으로부터 산출한 단량체, 응집체 및 분해물 함유량의 비율(%)을 나타낸다. 도 14b는, 선발한 FasL 결합성 저하 개변체의 각종 변이형 Fc 융합체의 결과를 나타낸다.

도 14c는, 단백질 A 정제한 각종 키메라 A-변이형 Fc 융합체의 SEC-HPLC 또는 SEC-UPLC의 피크 면적으로부터 산출한 단량체, 응집체 및 분해물 함유량의 비율(%)을 나타낸다.

도 15a는, 각 DcR3 리간드에 대한 각종 DcR3 개변체의 결합 활성을 BIAcore에 의해 측정한 결과를 나타낸다. 항인간 항체를 고상화한 센서 칩에 각종 DcR3 개변체를 포착시키고, 애널리타로서 3량체 DcR3 리간드(인간 FasL, 인간 LIGHT, 또는 인간 TL1A)를 흘렸을 때의 각종 속도론 상수(k_a , k_d , K_D)를 나타낸다. 도 15a는, Fc 서열이 다른 각종 키메라 A-Fc의 결과를 나타낸다.

도 15b는, 각 DcR3 리간드에 대한 각종 DcR3 개변체의 결합 활성을 BIAcore에 의해 측정한 결과를 나타낸다. 항인간 항체를 고상화한 센서 칩에 각종 DcR3 개변체를 포착시키고, 애널리타로서 3량체 DcR3 리간드(인간 FasL, 인간 LIGHT, 또는 인간 TL1A)를 흘렸을 때의 각종 속도론 상수(k_a , k_d , K_D)를 나타낸다. 도 15b는, FasL 결합성 저하 개변체의 결과를 나타낸다.

도 16a는, FasL 결합성 저하 개변체 선발 시의 BIAcore에 의해 산출한 각 DcR3 리간드에 대한 속도론

상수(K_D)를 키메라 A-Fc(g4PEK)와 비교한 결과를 나타낸다. 도 16a는, 1 아미노산 치환체의 결과를 나타낸다.

도 16b는, FasL 결합성 저하 개변체 선발 시의 BIAcore에 의해 산출한 각 DcR3 리간드에 대한 속도론 상수(K_D)를 키메라 A-Fc(g4PEK)와 비교한 결과를 나타낸다. 도 16b는, 2 아미노산 치환체의 결과를 나타낸다.

도 17a는, 가용형 LIGHT에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 17a는, Fc 서열이 다른 각종 키메라 A-Fc에 의한, IFN- γ 자극 장근섬유아세포로부터의 LIGHT 의존적-CXCL10 산생에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 CXCL10 농도(ng/mL)를, 횡축은 첨가한 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 17b는, 가용형 LIGHT에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 17b는, 다른 변이 도입 Fc 서열을 갖는 키메라 A-Fc에 의한, IFN- γ 자극 장근섬유아세포로부터의 LIGHT 의존적 CXCL10 산생에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 CXCL10 농도(ng/mL)를, 횡축은 첨가한 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 17c는, 가용형 LIGHT에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 17c는, 1 아미노산 치환 FasL 결합성 저하 개변체에 의한, HT-29 세포로부터의 LIGHT 의존적 IL-8 산생에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 IL-8 농도(ng/mL)를, 횡축은 첨가한 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 17d는, 가용형 LIGHT에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 17d는, 2 아미노산 치환 FasL 결합성 저하 개변체에 의한, IFN- γ 자극 장근섬유아세포로부터의 LIGHT 의존적 CXCL10 산생에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 CXCL10 농도(ng/mL)를, 횡축은 첨가한 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 18a는, 가용형 TL1A에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 18a는, Fc 서열이 다른 각종 키메라 A-Fc에 의한, IL-12 및 IL-18 자극 인간 T세포로부터의 TL1A 의존적 IFN- γ 산생에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 IFN- γ 농도(pg/mL)를, 횡축은 첨가한 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 18b는, 가용형 TL1A에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 18b는, 다른 변이 도입 Fc 서열을 갖는 키메라 A-Fc에 의한, IL-12 및 IL-18 자극 인간 T세포로부터의 TL1A 의존적 IFN- γ 산생에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 IFN- γ 농도(pg/mL)를, 횡축은 첨가한 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 18c는, 가용형 TL1A에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 18c는, 1 아미노산 치환 FasL 결합성 저하 개변체에 의한, IL-12 및 IL-18 자극 인간 T세포로부터의 TL1A 의존적 IFN- γ 산생에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 IFN- γ 농도(pg/mL)를, 횡축은 첨가한 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 18d는, 가용형 TL1A에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 18d는, 2 아미노산 치환 FasL 결합성 저하 개변체에 의한, IL-12 및 IL-18 자극 인간 T세포로부터의 TL1A 의존적 IFN- γ 산생에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 IFN- γ 농도(pg/mL)를, 횡축은 첨가한 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 19a는, 가용형 FasL에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 19a는, Fc 서열이 다른 각종 키메라 A-Fc에 의한, A3 세포의 세포사에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 ATP 의존적인 화학 발광을 지표로 한 세포 생존($RLU \times 10^6$)을, 횡축은 첨가한 각종 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 19b는, 가용형 FasL에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 19b는, 다른 변이 도입 Fc 서열을 갖는 키메라 A-Fc에 의한, Jurkat 세포의 세포사에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 ATP 산생량을 지표로 한 세포 생존($RLU \times 10^6$)을, 횡축은 첨가한 각종 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 19c는, 가용형 FasL에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 19c는, 1 아미노산 치환 FasL 결합성 저하 개변체에 의한, Jurkat 세포의 세포사에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 ATP 산생량을 지표로 한 세포 생존($RLU \times 10^6$)을, 횡축은 첨가한 각종 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 19d는, 가용형 FasL에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 19d는, 2 아미노산 치환 FasL 결합성 저하 개변체에 의한, Jurkat 세포의 세포사에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 ATP 산생량을 지표로 한 세포 생존($RLU \times 10^6$)을, 횡축은 첨가한 각종 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 20a는, 막형 LIGHT 강제 발현주에 대한, S195-Fc 및 Fc 서열이 다른 각종 키메라 A-Fc의 결합 활성 평가의

결과를 나타낸다. 각 세포에 각종 DcR3 개변체를 반응시켜, PE 표지 항인간 항체로 염색하고, 플로 사이토메트리에 의해 PE의 형광 강도를 측정하였다. 그래프의 종축은, PE의 기하 평균(Geo.Mean)을 나타낸다.

도 20b는, 막형 TL1A 및 막형 FasL 강제 발현주에 대한, S195-Fc 및 Fc 서열이 다른 각종 키메라 A-Fc의 결합 활성 평가의 결과를 나타낸다. 각 세포에 각종 DcR3 개변체를 반응시켜, PE 표지 항인간 항체로 염색하고, 플로 사이토메트리에 의해 PE의 형광 강도를 측정하였다. 그래프의 종축은, PE의 기하 평균(Geo.Mean)을 나타낸다.

도 21a는, 막형 LIGHT 강제 발현주에 대한, S195-Fc, 각종 키메라 A-Fc, FasL 결합성 저하 개변체의 결합 활성 평가의 결과를 나타낸다. 각 세포에 각종 DcR3 개변체를 반응시켜, PE 표지 항인간 항체로 염색하고, 플로 사이토메트리에 의해 PE의 형광 강도를 측정하였다. 그래프의 종축은, PE의 기하 평균(Geo.Mean)을 나타낸다.

도 21b는, 막형 TL1A 강제 발현주에 대한, S195-Fc, 각종 키메라 A-Fc, FasL 결합성 저하 개변체의 결합 활성 평가의 결과를 나타낸다. 각 세포에 각종 DcR3 개변체를 반응시켜, PE 표지 항인간 항체로 염색하고, 플로 사이토메트리에 의해 PE의 형광 강도를 측정하였다. 그래프의 종축은, PE의 기하 평균(Geo.Mean)을 나타낸다.

도 21c는, 막형 FasL 강제 발현주에 대한, 키메라 A-Fc 및 FasL 결합성 저하 개변체(g4PEK)의 결합 활성 평가의 결과를 나타낸다. 각 세포에 각종 DcR3 개변체를 반응시켜, PE 표지 항인간 항체로 염색하고, 플로 사이토메트리에 의해 PE의 형광 강도를 측정하였다. 그래프의 종축은, PE의 기하 평균(Geo.Mean)을 나타낸다.

도 22는, 프라이머리 세포의 막형 LIGHT에 대한 키메라 A-Fc의 결합 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 22의 A는, 활성화와 인간 T세포 상의 막형 LIGHT의 발현을 PE 표지 항LIGHT 항체에 의해 측정된 결과를 나타낸다. 도 22b는, 활성화와 인간 T세포 상의 막형 LIGHT에 대한 Alexa Fluor 488 표지 키메라 A-Fc의 결합을, 플로 사이토메트리에 의해 측정하고, 산출한 기하 평균(Geo.Mean)을 나타낸다. 모두 종축은, 형광 강도의 기하 평균(Geo.Mean)을 나타낸다.

도 23은, 프라이머리 세포의 막형 TL1A에 대한 키메라 A-Fc의 결합 활성 평가의 결과를 나타낸다. HUVEC 세포 상의 막형 TL1A에 대한, 결합 단백질 존재 하 또는 비존재 하에 있어서의, Alexa Fluor 647 표지 키메라 A-Fc의 결합을 각각 플로 사이토메트리에 의해 측정하고, 산출한 기하 평균(Geo.Mean)을 나타낸다.

도 24는, 프라이머리 세포 유래의 FasL에 대한 키메라 A-Fc의 결합 활성을, AICD 유도 인간 T세포의 배양 상정 중에 있어서의 가용형 FasL에 대한 샌드위치 ELISA에 의해 측정된 결과를 나타낸다. 도 24의 A는 키메라 A-Fc를, 도 24의 B는 Fas-Fc를 각각 포착한 플레이트에 배양 상정을 첨가하고, 항FasL 항체로 검출하였을 때의 450nm에 있어서의 흡광도의 값을 나타낸다.

도 25는, Fc 서열이 다른 각종 키메라 A-Fc 및 FasL 결합성 저하 개변체의 소수성 상호 작용 크로마토그래피(HIC)에 있어서의 용출 시간(분)의 결과를 나타낸다.

도 26은, Fc 서열이 다른 각종 키메라 A-Fc 및 FasL 결합성 저하 개변체의, 차동 스캐닝 형광계(Differential Scanning Fluorimetry)(DSF)법에 의해 산출한 Tm값(°C)의 결과를 나타낸다.

도 27은, BALB/c 마우스에 있어서의, Fc 서열이 다른 키메라 A-Fc(Eg1S) 및 FasL 결합성 저하 개변체의, 10mg/kg i.v. 투여 후의 소실상의 혈중 반감기(h) 및 무한 시간까지의 혈중 농도-시간 곡선 하면적 AUC0-∞(μg *h *mL)의 값을 나타낸다.

도 28a는, 마우스 급성 이종간 GVHD 모델을 사용한 키메라 A-Fc의 약효 시험에 있어서의 육안적 병태 스코어의 지표를 나타낸다.

도 28b는, 각 군의 개체마다 및 각 군의 평균의 병태 스코어를 나타낸다. 종축에 병태 스코어, 횡축에 각 치료군을 나타낸다.

도 29는, 마우스 급성 이종간 GVHD 모델을 사용한 키메라 A-Fc의 약효 시험에 있어서의 인간 CD45 양성, 인간 CD3 및 CD4 양성, 인간 CD3 및 CD8 양성, 각 세포에 대하여, 비장당 세포수를 각 군의 개체마다 및 각 군의 평균값으로 나타낸다. 1군은 인간 세포 이입 없음, 2군은 인간 세포 이입 있음 DNP 항체 투여군, 3군은 인간 세포 이입 있음 키메라 A-Fc 투여군을 각각 나타낸다. 종축에 각 표면 마커 양성 세포수, 횡축에 각 치료군을 나타낸다.

도 30a는, 각종 DcR3 개변체의 인간 DcR3 리간드에 대한 결합 활성을 BIAcore에 의해 측정된 결과를 나타낸다. 인간 DcR3 리간드로서, 인간 FasL, 인간 LIGHT, 또는 인간 TL1A의 3량체를 사용하였을 때의 각종 속도론 상수

(k_a , k_d , K_D)를 나타낸다.

도 30b는, 각종 DcR3 개변체의 게잡이원숭이 DcR3 리간드에 대한 결합 활성을 BIAcore에 의해 측정된 결과를 나타낸다. 게잡이원숭이 DcR3 리간드로서, 게잡이원숭이 FasL, 게잡이원숭이 LIGHT, 또는 게잡이원숭이 TL1A의 3량체를 사용하였을 때의 각종 속도론 상수(k_a , k_d , K_D)를 나타낸다.

도 31은, 가용형 LIGHT에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 31은, 각종 변이 Fc를 갖는 키메라 A-Fc 및 FasL 결합성 저하 개변체의, 장근섬유아세포의 LIGHT 의존적 CXCL10 산생에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 CXCL10 농도(ng/mL)를, 횡축은 첨가한 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 32는, 가용형 TL1A에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 32는, 각종 변이 Fc를 갖는 키메라 A-Fc 및 FasL 결합성 저하 개변체의, 인간 T세포의 TL1A 의존적 IFN- γ 산생에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 IFN- γ 농도(pg/mL)를, 횡축은 첨가한 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 33은, 가용형 FasL에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 33은, 각종 변이 Fc를 갖는 키메라 A-Fc 및 FasL 결합성 저하 개변체에 의한, Jurkat 세포의 세포사에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 ATP 의존적인 화학 발광을 지표로 한 세포 생존(RLU $\times 10^6$)을, 횡축은 첨가한 각종 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 34a는, 막형 LIGHT 강제 발현주에 대한 각종 DcR3 개변체의 결합 활성을 플로 사이토메트리로 평가한 결과를 나타낸다. 그래프의 종축은, PE의 기하 평균(Geo.Mean)을 나타낸다.

도 34b는, 막형 TL1A 강제 발현주에 대한 각종 DcR3 개변체의 결합 활성을 플로 사이토메트리에 의해 평가한 결과를 나타낸다. 그래프의 종축은, PE의 기하 평균(Geo.Mean)을 나타낸다.

도 34c는, 막형 FasL 강제 발현주에 대한 각종 DcR3 개변체의 결합 활성을 플로 사이토메트리에 의해 평가한 결과를 나타낸다. 그래프의 종축은, PE의 기하 평균(Geo.Mean)을 나타낸다.

도 35는, 막형 LIGHT에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 35는, 각종 변이 Fc를 갖는 키메라 A-Fc 및 FasL 결합성 저하 개변체의, 장근섬유아세포의 막형 LIGHT 의존적 CXCL10 산생에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 CXCL10 농도(ng/mL)를, 횡축은 첨가한 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 36은, 막형 TL1A에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 36은, 각종 변이 Fc를 갖는 키메라 A-Fc 및 FasL 결합성 저하 개변체에 의한, 인간 CD4 양성 T세포의 막형 TL1A 의존적 IFN- γ 산생에 대한 저해 활성을 나타낸다. 종축은 IFN- γ 농도(pg/mL)를, 횡축은 첨가한 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 37은, 막형 FasL에 대한 각종 DcR3 개변체의 중화 활성 평가의 결과를 나타낸다. 도 37은, 각종 변이 Fc를 갖는 키메라 A-Fc 및 FasL 결합성 저하 개변체에 의한, Jurkat 세포의 막형 FasL 의존적 세포사에 대한 저해 활성을 나타낸다. 그래프의 종축은, Annexin V 양성인 사세포 분획의 비율(%)을, 횡축은 첨가한 각종 DcR3 개변체 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 38a는, 리콤비넨트 인간 LIGHT에 대한 각종 DcR3 개변체의 결합 활성을 샌드위치 ELISA에 의해 측정된 결과를 나타낸다. 종축은 450nm의 흡광도로부터 570nm의 흡광도를 차감한 값을, 횡축은 첨가한 리콤비넨트 인간 LIGHT의 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 38b는, 인간 프라이머리 세포 유래의 LIGHT에 대한 각종 DcR3 개변체의 결합 활성을, 인간 T세포의 배양 상청 중의 가용형 LIGHT에 대한 샌드위치 ELISA에 의해 측정된 결과를 나타낸다. 흰색 막대는 인간 T세포를 자극 없이 배양하였을 때의 배양 상청을, 검정색 막대는 항CD3 항체 및 항CD28 항체로 자극한 인간 T세포의 배양 상청을 사용한 결과를 나타낸다. 종축은 450nm의 흡광도로부터 570nm의 흡광도를 차감한 값을 나타낸다.

도 38c는, 리콤비넨트 인간 TL1A에 대한 각종 DcR3 개변체의 결합 활성을 샌드위치 ELISA에 의해 측정된 결과를 나타낸다. 종축은 450nm의 흡광도로부터 570nm의 흡광도를 차감한 값을, 횡축은 리콤비넨트 TL1A의 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 38d는, 인간 프라이머리 세포 유래의 TL1A에 대한 각종 DcR3 개변체의 결합 활성을, 인간 PBMC의 배양 상청 중의 가용형 TL1A에 대한 샌드위치 ELISA에 의해 측정된 결과를 나타낸다. 흰색 막대는 인간 PBMC를 자극 없이 배양하였을 때의 배양 상청을, 검정색 막대는 면역 복합체로 자극한 인간 PBMC의 배양 상청을 사용한 결과를 나

타낸다. 종축은 450nm의 흡광도로부터 570nm의 흡광도를 차감한 값을 나타낸다.

도 38e는, 리컴비넨트 인간 FasL에 대한 각종 DcR3 개변체의 결합 활성을, 샌드위치 ELISA에 의해 측정된 결과를 나타낸다. 종축은 450nm의 흡광도로부터 570nm의 흡광도를 차감한 값을, 횡축은 인간 FasL 농도(ng/mL)를 나타낸다.

도 38f는, 인간 프라이머리 세포 유래의 FasL에 대한 각종 DcR3 개변체의 결합 활성을, AICD 유도 인간 T세포의 배양 상청 중에 있어서의 가용형 FasL에 대한 샌드위치 ELISA에 의해 측정된 결과를 나타낸다. 흰색 막대는 AICD 유도하고 있지 않은 인간 T세포의 배양 상청을, 검정색 막대는 AICD 유도 인간 T세포의 배양 상청을 사용한 결과를 나타낸다. 종축은 450nm의 흡광도로부터 570nm의 흡광도를 차감한 값을 나타낸다.

도 39는, 각종 DcR3 개변체를 BALB/c 마우스에 10mg/kg i.v. 투여한 후의 소실상의 혈중 반감기(h) 및 무한 시간까지의 혈중 농도-시간 곡선 하면적 $AUC_{0-\infty}(\mu g \cdot h \cdot mL)$ 의 값을 나타낸다.

도 40은, 포유 동물 세포에 일과성으로 발현시킨 Fc 융합되어 있지 않은 각종 DcR3 개변체를 면역 블롯으로 검출한 결과를 나타낸다. 레인 1, 5는 S195-His6을 발현시킨 배양 상청의 30배 농축액, 레인 2, 6은 키메라 A-His6을 발현시킨 배양 상청의 6배 희석액, 레인 3, 7은 E57K-His6을 발현시킨 배양 상청의 6배 희석액, 레인 4, 8은 45-18-His6을 발현시킨 배양 상청의 6배 희석액을, 각각 비환원 또는 환원 조건 하에 있어서 전기영동하여, 항6×-His 태그 항체에 의한 면역 블롯으로 검출하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0097] 이하, 본 발명을 실시하기 위한 적합한 형태에 대하여 설명한다. 또한, 이하에 설명하는 실시 형태는, 본 발명의 대표적인 실시 형태의 일례를 나타낸 것이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 좁게 해석되는 일은 없다.

[0098] 이하에서 설명하는 형태 중 2 이상의 형태를 조합할 수 있고, 이러한 조합도 본 발명에 포함된다.

[0099] 본 발명은 야생형 DcR3의 개변체인 DcR3 개변체에 관한 것이다. 구체적으로는, 본 발명은 DcR3 리간드 결합 활성(또는 중화 활성)을 가지며, 또한 야생형 DcR3보다 개선된 체내 동태 및/또는 포유 동물 세포에서의 생산 시에 야생형 DcR3보다 저하된 응집성을 나타내는 DcR3 개변체, 그리고 야생형 DcR3의 시스테인 리치 도메인에 있어서, 1 또는 2 이상의 아미노산에 변이를 도입한 시스테인 리치 도메인을 포함하는 DcR3 개변체에 관한 것이다.

[0100] 1. 야생형 DcR3

[0101] DcR3은 일반적으로 디코이 수용체 3, DCR3, TNFRSF6B(종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 멤버(Tumor necrosis factor receptor superfamily member) 6B), TR6 또는 M68이라고도 호칭된다. DcR3은, TNF 수용체 슈퍼패밀리 에 속하는, 막 관통 도메인을 보유하지 않는 가용형의 디코이 수용체이며, LIGHT, TL1A 또는 FasL의 3개의 리간드와 결합함으로써, 각각의 리간드와 수용체의 결합을 경합적으로 저해하고, 리간드를 중화한다. 또한, 리간드의 중화와 다른 기능으로서, 헤파란황산 결합 영역(HBD)을 통하여, 단구, 마크로파지, 또는 수지상 세포의 세포막 상의 헤파란황산을 비롯한 글리코사미노글리칸(GAG)에 대하여 직접 결합하여, 여러 가지의 면역 제어 및 면역 부활 작용을 야기하는 것이 보고되어 있다[Biochemical. Pharmacology, 2011, 81: p.838-847, J. Immunol., 2006, 176: p.173-180].

[0102] 천연에 존재하는 DcR3은, CRD1, CRD2, CRD3, CRD4 및 HBD를 N 말단측으로부터 차례로 갖는다. 천연에 존재하는 DcR3은, CRD1과 CRD2 사이에 존재하는 영역, CRD2와 CRD3 사이에 존재하는 영역, CRD3과 CRD4 사이에 존재하는 영역, 및 CRD4와 HBD 사이에 존재하는 영역을 더 갖는다. 천연에 존재하는 DcR3의 시스테인 리치 영역은, CRD1의 N 말단으로부터 CRD4의 C 말단까지의 영역이며, CRD1, CRD2, CRD3 및 CRD4를 포함함과 함께, CRD1과 CRD2 사이에 존재하는 영역, CRD2와 CRD3 사이에 존재하는 영역, 및 CRD3과 CRD4 사이에 존재하는 영역을 포함한다. 「야생형 DcR3」은, 시스테인 리치 영역 및 HBD를 포함하는 분자로서, 시스테인 리치 영역 및 HBD가 야생형인(즉, 시스테인 리치 영역 및 HBD가, 천연에 존재하는 DcR3의 시스테인 리치 영역 및 HBD와 동일한) 분자를 의미한다. 따라서, 천연에 존재하는 DcR3에 추가하여, 천연에 존재하는 DcR3의 시스테인 리치 영역 및 HBD를 포함하는 한, 유전자 다형, 아이소폼 등의 천연에 존재하는 DcR3의 변이체도 「야생형 DcR3」에 포함된다. 또한, 미성숙형 DcR3 및 성숙형 DcR3도 「야생형 DcR3」에 포함된다. 「미성숙형 DcR3」은 시그널 펩티드를 갖는 DcR3을 의미하고, 「성숙형 DcR3」은 시그널 펩티드가 절단된 DcR3을 의미한다. 시그널 펩티드는, 천연에 존재하는 DcR3 유래의 서열, 인공 서열, 발현 벡터 유래의 서열, 천연에 존재하는 DcR3을 발현시키는 숙주 세포에 적합한 다른 단백질 유래의 서열 중 어느 것이어도 된다. 또한, 사용하는 시그널 펩티드에 따라 절단 개소가

다른 경우, 성숙형의 N 말단의 아미노산이 다른 서열도 「야생형 DcR3」에 포함된다. 천연에 존재하는 DcR3의 CRD 및 야생형 DcR3의 CRD를 「야생형 CRD」, 천연에 존재하는 DcR3의 시스테인 리치 영역 및 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역을 「야생형 시스테인 리치 영역」이라고도 한다.

[0103] 본 발명에 있어서의 야생형 DcR3은, 그 유래가 한정되는 것은 아니지만, 여러 가지의 진핵생물 유래의 DcR3을 들 수 있다. 예를 들어, 개구리 등의 양서류, 닭 등의 조류 또는 포유 동물, 예를 들어 인간을 포함하는 영장류, 또는 돼지나 소 등의 우제류 유래의 DcR3을 들 수 있다. 본 발명의 DcR3 개변체를 인간에 사용하는 경우, 야생형 DcR3으로서, 인간 유래의 DcR3을 사용하는 것이 바람직하다.

[0104] 인간 유래의 DcR3의 cDNA 서열은, 서열 번호 1로 표시되고, 대응하는 mRNA 서열은 액세스 번호: NM_003823.3으로서 GenBank(미국 NCBI)에 등록되어 있다. 인간 유래의 DcR3의 아미노산 서열은, 서열 번호 2로 표시되고, 액세스 번호: NP_003814.1로서 GenBank(미국 NCBI)에 등록되어 있다. 미성숙형의 인간 DcR3은, N 말단에 시그널 펩티드, 다음에 TNF 수용체 슈퍼패밀리에 특징적인 4개의 CRD(CRD1, CRD2, CRD3, CRD4)를 갖고, C 말단에 염기성 아미노산이 풍부한 HBD를 갖는다. 성숙형의 인간 DcR3은, 미성숙형 중 시그널 펩티드가 절단된 것이며, 성숙형의 인간 DcR3의 아미노산 서열은, 예를 들어 서열 번호 4로 표시되고, 성숙형의 인간 DcR3의 아미노산 서열을 코드하는 DNA의 염기 서열은, 예를 들어 서열 번호 3으로 표시된다. 본 발명에 있어서는, 인간 DcR3의 아미노산 서열(서열 번호 2) 중, N 말단으로부터 30 내지 70번째의 영역이 CRD1(서열 번호 6), 73 내지 113번째의 영역이 CRD2(서열 번호 8), 115 내지 150번째의 영역이 CRD3(서열 번호 10), 153 내지 193번째의 영역이 CRD4(서열 번호 12), 196 내지 300번째의 영역이 HBD(서열 번호 48)로 정의된다(도 2). 인간 DcR3의 CRD1, CRD2, CRD3, CRD4 및 HBD의 아미노산 서열을 코드하는 DNA의 염기 서열은, 각각 예를 들어 서열 번호 5, 7, 9, 11 및 47로 표시된다. 또한, CRD의 아미노산 서열은 상술되는 것 이외에도 복수의 정의가 있지만, 어느 CRD의 아미노산 서열의 정의라도 공지된 정보를 이용하여 본 발명의 DcR3 개변체에 사용할 수 있다[UniProt 095407, GenBank NP_003814.1, Structure, 2011, 19: p.162-171].

[0105] DcR3의 리간드로서는, 상술한 바와 같이 모두 TNFSF에 속하는 LIGHT, TL1A 및 FasL을 들 수 있다.

[0106] LIGHT(유도가능 발현을 나타내고, T 림프구에 의해 발현되는 수용체인 HVEM에 대해 단순 헤르페스 바이러스(HSV) 당단백 D(gD)와 경쟁하는 림프독신 유사(lymphotoxin-like, exhibits inducible expression, and competes with herpes simplex virus(HSV) glycoprotein D(gD) for HVEM, a receptor expressed by T lymphocytes))는 일반적으로, TNFSF14(종양 괴사 인자 슈퍼패밀리 멤버 14), LTg, HVEM-L 또는 CD258이라고도 호칭된다. 인간 LIGHT의 mRNA 서열 및 그것에 대응하는 cDNA 서열은 액세스 번호: NM_003807.4로서, 아미노산 서열은 액세스 번호: NP_003798.2로서 GenBank(미국 NCBI)에 등록되어 있다. 가용형 LIGHT는, 막형 LIGHT로서 세포막 상에 발현한 후, 프로테아제에 의해 세포 외 영역이 쉐딩됨으로써 생성된다. 막형 LIGHT에 있어서의 절단 부위는, NP_003798.2의 82번째와 83번째의 아미노산의 사이이다. 가용형, 막형 모두 기능적이다.

[0107] TL1A(종양 괴사 인자(TNF)-형 사이토카인(cytokine) 1A)는 일반적으로, TNFSF15(TNF 슈퍼패밀리 멤버 15), TL1, VEGI 또는 VEGI-251이라고도 호칭된다. 인간 TL1A의 mRNA 서열 및 그것에 대응하는 cDNA 서열은 액세스 번호: NM_005118.3으로서, 아미노산 서열은 액세스 번호: NP_005109.2로서 GenBank(미국 NCBI)에 등록되어 있다. 가용형 TL1A는, 막형 TL1A로서 세포막 상에 발현한 후, 프로테아제에 의해 세포 외 영역이 쉐딩됨으로써 생성된다. 막형 TL1A에 있어서의 절단 부위는, NP_005109.2의 71번째와 72번째의 아미노산의 사이이고, 가용형, 막형 모두 기능적이다.

[0108] FasL(Fas 리간드(ligand))은 일반적으로, FASLG, TNFSF6(종양 괴사 인자 슈퍼패밀리 멤버 6), CD178 또는 APT1LG1이라고도 호칭된다. 인간 FasL의 mRNA 서열 및 그것에 대응하는 cDNA 서열은 액세스 번호: NM_000639.2로서, 아미노산 서열은 액세스 번호: NP_000630.1로서 GenBank(미국 NCBI)에 등록되어 있다. 가용형 FasL은, 막형 FasL로서 세포막 상에 발현한 후, 프로테아제에 의해 세포 외 영역이 쉐딩됨으로써 생성된다. 막형 FasL에 있어서의 절단 부위는, NP_000630.1의 81번째와 82번째의 사이, 혹은, 129번째와 130번째의 아미노산의 사이이다. 생체 내에 있어서는, 막형 FasL이 주로 기능적인 리간드로 보고되어 있다.

[0109] 또한, 진핵생물의 단백질을 코드하는 유전자에는, 종종 유전자의 다형 또는 아이소폼이 확인된다. 본 발명에 있어서 사용되는 유전자에, 이러한 다형에 의해 염기 서열 또는 아미노산 서열에 변이를 발생시킨 유전자도, 본 발명에 있어서의 LIGHT, TL1A 또는 FasL을 코드하는 유전자에 포함된다.

[0110] 2. DcR3 개변체

[0111] 본 발명의 DcR3 개변체는, 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함한다.

[0112] 2-1. 키메라형 시스테인 리치 영역

[0113] 본 발명의 키메라형 시스테인 리치 영역은, 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 1 또는 2 이상의 아미노산에 변이가 도입된 아미노산 서열을 포함한다. 또한, 「어떤 아미노산 서열/염기 서열에 변이가 도입된」이란, 그 서열에 있어서 1 또는 2 이상의 아미노산/염기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가된 것을 의미한다. 「치환, 결실, 삽입 또는 부가」에는, 치환, 결실, 삽입 및 부가로부터 선택되는 2종 이상의 변이의 조합도 포함된다. 변이는, 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역 중, 적어도 CRD1, CRD2, CRD3 및 CRD4로부터 선택되는 1 또는 2 이상의 CRD에 도입된다. 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역 중, CRD1과 CRD2 사이에 존재하는 영역, CRD2와 CRD3 사이에 존재하는 영역, 및 CRD3과 CRD4 사이에 존재하는 영역에는, 변이가 도입되어도 되고 도입되지 않아도 된다. CRD1과 CRD2 사이에 존재하는 영역, CRD2와 CRD3 사이에 존재하는 영역, 및 CRD3과 CRD4 사이에 존재하는 영역으로부터 선택되는 1 또는 2 이상의 영역에 변이가 도입되는 경우, 변이 도입 후의 각 영역을 구성하는 아미노산의 수는, 통상 1 내지 10개, 바람직하게는 1 내지 7개, 더욱 바람직하게는 1 내지 5개, 한층 더 바람직하게는 1 내지 3개, 한층 더 바람직하게는 1 내지 2개이다. 변이 도입 후의 각 영역의 아미노산 서열은 특별히 한정되지 않는다. 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역에 도입되는 변이에는, 자연스럽게 생기는 변이 및 인위적인 변이의 어느 변이도 포함된다. 본 발명에 있어서의 키메라형 시스테인 리치 영역으로서, 예를 들어 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 1 또는 2 이상의 아미노산이 치환, 결실, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열을 포함하는 키메라형 시스테인 리치 영역을 들 수 있고, 이러한 키메라형 시스테인 리치 영역으로서, 예를 들어 후술하는 제1 및 제2 키메라형 시스테인 리치 영역을 들 수 있다.

[0114] 2-1-1. 제1 키메라형 시스테인 리치 영역

[0115] 제1 키메라형 시스테인 리치 영역은, 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 야생형 DcR3의 CRD의 적어도 일부가, 다른 펩티드 또는 단백질로 치환된 아미노산 서열을 포함한다. 즉, 제1 키메라형 시스테인 리치 영역은, 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역 유래의 아미노산 서열과, 다른 펩티드 또는 단백질 유래의 아미노산 서열을 포함한다.

[0116] 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역 중, 다른 펩티드 또는 단백질로 치환되는 부분은, 바람직하게는 CRD1, CRD2, CRD3 및 CRD4로부터 선택되는 적어도 하나의 CRD의 적어도 일부이다. 따라서, 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역 중, 다른 펩티드 또는 단백질로 치환되는 부분은, CRD1의 전부 또는 일부, CRD2의 전부 또는 일부, CRD3의 전부 또는 일부, 및 CRD4의 전부 또는 일부로부터 선택할 수 있다.

[0117] 제1 키메라형 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에는, 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 야생형 DcR3의 CRD의 적어도 일부에 추가하여, 야생형 CRD 이외의 부분이 다른 펩티드 또는 단백질로 치환되어 있는 아미노산 서열도 포함된다. 다른 펩티드 또는 단백질로 치환되는 CRD 이외의 부분은, CRD1과 CRD2 사이에 존재하는 영역, CRD2와 CRD3 사이에 존재하는 영역, 및 CRD3과 CRD4 사이에 존재하는 영역으로부터 선택할 수 있다. 다른 펩티드 또는 단백질로 치환되는 CRD 이외의 부분은, 1개의 부분이어도 되고, 2개 이상의 부분이어도 된다. 예를 들어, CRD1과 CRD2 사이에 존재하는 영역, CRD2와 CRD3 사이에 존재하는 영역, 또는 CRD3과 CRD4 사이에 존재하는 영역의 아미노산 서열이, 다른 펩티드 또는 단백질로 치환된 아미노산 서열도, 제1 키메라형 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 포함된다.

[0118] 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역 중, 다른 펩티드 또는 단백질로 치환되는 부분은, 1개의 부분이어도 되고, 2개 이상의 부분이어도 된다. 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역 중 CRD의 적어도 일부가 치환되는 경우, 치환되는 부분은, 1개의 CRD의 전부 또는 일부여도 되고, 복수의 CRD의 전부 또는 일부여도 되지만, LIGHT, TL1A 및 FasL과의 결합에 관여하는 야생형 DcR3의 CRD2의 전부 혹은 일부, 및/또는 CRD3의 전부 또는 일부의 영역은 유지되고, 그 밖의 CRD의 전부 또는 일부가 다른 펩티드 또는 단백질로 치환되어 있는 것이 보다 바람직하다.

[0119] 치환하는 다른 펩티드 또는 단백질로서는, 천연 또는 인공적인 펩티드 또는 단백질 중 어느 것이어도 되지만, 예를 들어 DcR3 이외의 단백질 유래의 CRD의 적어도 일부를 들 수 있다. 바람직한 일 형태에 있어서, 치환하는 다른 펩티드 또는 단백질은, DcR3 이외의 TNF 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF) 분자의 CRD의 적어도 일부이다. 즉, 바람직한 일 형태에 있어서, 제1 키메라형 시스테인 리치 영역은, 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 야생형 DcR3의 시스테인 리치 도메인의 적어도 일부가, DcR3 이외의 TNFRSF 분자의 시스테인 리치 도메인의 적어도 일부로 치환된 아미노산 서열을 포함한다. TNFRSF 분자의 CRD의 적어도 일부는, CRD1의 전부 또는 일부, CRD2의 전부 또는 일부, CRD3의 전부 또는 일부, 및 CRD4의 전부 또는 일부로부터 선택할 수 있다. 따라서, 제1 키메라형 시스테인 리치 영역은, 야생형 DcR3의 CRD1의 일부, TNFRSF 분자의 CRD1 중 야

생형 DcR3의 CRD1의 일부와 대응하는 부분에서의 치환, 야생형 DcR3의 CRD1의 전부의, TNFRSF 분자의 CRD1의 전 부분에서의 치환, 야생형 DcR3의 CRD2의 일부의, TNFRSF 분자의 CRD2 중 야생형 DcR3의 CRD2의 일부와 대응하는 부분에서의 치환, 야생형 DcR3의 CRD2의 전부의, TNFRSF 분자의 CRD2의 전부에서의 치환, 야생형 DcR3의 CRD3의 일부의, TNFRSF 분자의 CRD3 중 야생형 DcR3의 CRD3의 일부와 대응하는 부분에서의 치환, 야생형 DcR3의 CRD3의 전부의, TNFRSF 분자의 CRD3의 전부에서의 치환, 야생형 DcR3의 CRD4의 일부의, TNFRSF 분자의 CRD4 중 야생형 DcR3의 CRD4의 일부와 대응하는 부분에서의 치환, 및 야생형 DcR3의 CRD4의 전부의, TNFRSF 분자의 CRD4의 전부에서의 치환으로부터 선택되는 하나 이상의 치환을 가질 수 있다.

[0120] 제1 키메라형 시스테인 리치 영역으로서, 예를 들어 야생형 DcR3의 CRD1의, TNFRSF 분자의 CRD1로의 치환을 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역(해당 키메라형 시스테인 리치 영역에 있어서, 바람직하게는 야생형 DcR3의 그 밖의 CRD는 유지되어 있음), 야생형 DcR3의 CRD4의, TNFRSF 분자의 CRD4로의 치환을 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역(해당 키메라형 시스테인 리치 영역에 있어서, 바람직하게는 야생형 DcR3의 그 밖의 CRD는 유지되어 있음), 또는 야생형 DcR3의 CRD1의, TNFRSF 분자의 CRD1로의 치환, 및 야생형 DcR3의 CRD4의, TNFRSF 분자의 CRD4로의 치환을 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역(해당 키메라형 시스테인 리치 영역에 있어서, 바람직하게는 야생형 DcR3의 그 밖의 CRD는 유지되어 있음) 등을 들 수 있다. 또한, 이들 치환 중 1개 이상에 추가하여, 야생형 DcR3의 CRD2의 일부분의, 해당 일부분과 대응하는 TNFRSF 분자의 CRD2의 일부분으로의 치환, 및/또는 야생형 DcR3의 CRD3의 일부분의, 해당 일부분과 대응하는 TNFRSF 분자의 CRD3의 일부분으로의 치환을 더 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역도, 제1 키메라형 시스테인 리치 영역에 포함된다.

[0121] 인간의 TNFRSF에는 29개의 수용체가 속해 있고, 어느 수용체도 N 말단의 세포 외 도메인에 CRD를 갖고, CRD 1개에 대하여, 6개의 Cys 잔기가 3개의 디설피드 결합을 형성하는 것이 전형적이며, 각 수용체에 따라 1개 내지 4개의 CRD를 갖는다[Trends Biochem Sci, 2002.27: p-19-26.].

[0122] 인간의 TNFRSF로서는, 예를 들어 DcR1(TNFRSF10C, TRAIL-R3, LIT, TRID, CD263), DcR2(TNFRSF10D, TRAIL-R4, TRUNDD, CD264), TNFR type I(TNFRSF1A, TNF-R, CD120a, TNFAR, TNF-R55, TNFR60), TNFR type II(TNFRSF1B, TNFBR, CD120b, TNFR80, p75, TNF-R75), LTBR(림포독신 베타 수용체(Lymphotoxin beta receptor), TNFRSF3, TNFR III, TNFCR, TNFR-RP, TNFR2-RP), OX-40(TNFRSF4, ACT35, TXGP1L, CD134), CD40(TNFRSF5, Bp50, p50), Fas(Fas 세포 표면 사멸 수용체(Fas cell surface death receptor), TNFRSF6, CD95, APO-1, APT1, FAS1), CD27(TNFRSF7, S152, Tp55), CD30(TNFRSF8, Ki-1), 4-1BB(TNFRSF9, CD137, ILA), DR4(TNFRSF10A, Apo2, TRAILR-1, CD261), DR5(TNFRSF10B, TRAIL-R2, KILLER, TRICK2A, TRICKB, CD262), RANK(TNFRSF11A, CD265, FEO), FN14(TNFRSF12A, TweakR, CD266), TACI(TNFRSF13B, CD267, IGAD2), BAFFR(TNFRSF13C, CD268), HVEM(TNFRSF14, ATAR, TR2, LIGHTR, HVEA, CD270), NGFR(신경 성장 인자 수용체(nerve growth factor receptor), TNFRSF16, p75NTR, CD271), BCMA(TNFRSF17, BCM, CD269, TNFRSF13A), GITR(TNFRSF18, AITR, CD357), TROY(TNFRSF19, TAJ-alpha, TAJ, TRADE), RELT(TNFRSF19L), DR6(Death Receptor 6, TNFRSF21, CD358), DR3(사멸 수용체(Death Receptor) 3, TNFRSF25, TRAMP, WSL-1, LARD, WSL-LR, DDR3, TR3, APO-3), EDAR(엑토디스플라신(ectodysplasin) A 수용체, ED3, DL, ED5, EDA3, Edar, ED1R, EDA1R), EDAR2R(엑토디스플라신 A2 수용체, XEDAR, EDAA2R, EDA-A2R, TNFRSF27), 또는 오스테오프로테게린(OPG, TNFRSF11B, TR1, OCIF)을 들 수 있다.

[0123] 제1 키메라형 시스테인 리치 영역에 있어서, 야생형 DcR3의 적어도 일부를 치환하는 다른 펩티드 또는 단백질로서는, 한정되는 것은 아니지만, TNFRSF 중에서도 OPG가 특히 바람직하다.

[0124] OPG는, 그 유래에 한정되는 것은 아니지만, 여러 가지의 진핵생물 유래의 OPG를 들 수 있다. 예를 들어, 개구리 등의 양서류, 닭 등의 조류 또는 포유 동물, 예를 들어 인간을 포함하는 영장류, 돼지나 소 등의 우제류, 또는 마우스를 포함하는 설치류 등 유래의 OPG를 들 수 있다.

[0125] 인간 유래의 OPG의 cDNA 서열은, 서열 번호 13으로 표시되고, 대응하는 mRNA 서열은 액세스 번호: NM_002546.3으로서 GenBank(미국 NCBI)에 등록되어 있다. 인간 유래의 OPG의 아미노산 서열은, 서열 번호 14로 표시되고, 액세스 번호: NP_002537.3으로서 GenBank(미국 NCBI)에 등록되어 있다.

[0126] 미성숙형의 인간 OPG(서열 번호 14)는, N 말단에 시그널 펩티드를 갖는다. 성숙형의 인간 OPG는, 미성숙형 중, 시그널 펩티드가 절단된 것이며, 성숙형의 인간 OPG의 아미노산 서열은, 예를 들어 서열 번호 16으로 표시되고, 성숙형의 인간 OPG의 아미노산 서열을 코드하는 DNA의 염기 서열은, 예를 들어 서열 번호 15로 표시된다. 본 발명에 있어서, 미성숙형 인간 OPG의 아미노산 서열(서열 번호 14) 중, N 말단으로부터 22 내지 62번째의 영역이 CRD1(서열 번호 18), 65 내지 105번째의 영역이 CRD2(서열 번호 20), 107 내지 142번째의 영역이 CRD3(서열

번호 22), 145 내지 185번째의 영역이 CRD4(서열 번호 24)로 정의된다. 인간 OPG의 CRD1, CRD2, CRD3 및 CRD4의 아미노산 서열을 코드하는 DNA의 염기 서열은, 각각 예를 들어 서열 번호 17, 19, 21 및 23으로 표시된다. 또한, CRD의 아미노산 서열에 대해서는 상술되는 것 이외에도 복수의 정의가 있지만, 어느 CRD 아미노산 서열의 정의라도 공지된 정보를 이용하여 본 발명의 DcR3 개변체에 사용할 수 있다[UniProt 000300, GenBank NP_002537.3].

- [0127] 또한, 진핵생물의 단백질을 코드하는 유전자에는, 종종 유전자의 다형이나 아이소폼이 확인된다. 본 발명에 있어서 사용되는 유전자에, 이러한 다형에 의해 염기 서열 또는 아미노산 서열에 변이를 발생시킨 유전자도, 본 발명의 OPG를 코드하는 유전자에 포함된다.
- [0128] OPG는 RANKL과 결합하여, 그 활성을 중화함으로써 파골세포에 의한 골 파괴를 억제한다[J. Immunol., 2012, 189: p.245-252]. 또한, OPG는 TRAIL과도 결합하여, 그 활성을 중화함으로써 TRAIL을 통한 아포토시스를 저해한다[Am. J. Cancer. Res., 2012, 2: p.45-64]. 어느 리간드의 중화에 의해서도, 요망하지 않는 활성 등을 야기할 가능성이 있는 점에서, 본 발명의 DcR3 개변체는, RANKL 및 TRAIL의 어느 것에 대해서도 중화 활성을 갖지 않는 것이 바람직하다.
- [0129] 바람직한 일 형태에 있어서, 제1 키메라형 시스템인 리치 영역은, 이하의 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 해당 아미노산 서열을 포함한다.
- [0130] (a) 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 야생형 DcR3의 CRD1이, OPG의 CRD1로 치환된 아미노산 서열(해당 아미노산 서열에 있어서, 바람직하게는 야생형 DcR3의 그 밖의 CRD는 유지되어 있음)
- [0131] (b) 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 야생형 DcR3의 CRD4가, OPG의 CRD4로 치환된 아미노산 서열(해당 아미노산 서열에 있어서, 바람직하게는 야생형 DcR3의 그 밖의 CRD는 유지되어 있음)
- [0132] (c) 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 야생형 DcR3의 CRD1이, OPG의 CRD1로 치환되며, 또한 야생형 DcR3의 CRD4가, OPG의 CRD4로 치환된 아미노산 서열(해당 아미노산 서열에 있어서, 바람직하게는 야생형 DcR3의 그 밖의 CRD는 유지되어 있음)
- [0133] (d) 상기 (a), (b) 또는 (c)의 아미노산 서열에 있어서, 야생형 DcR3의 CRD2의 일부분이, OPG의 CRD2의 대응 부분으로 치환되며, 또한/또는 야생형 DcR3의 CRD3의 일부분이, OPG의 CRD3의 대응 부분으로 치환된 아미노산 서열(해당 아미노산 서열에 있어서, 바람직하게는 야생형 DcR3의 그 밖의 CRD는 유지되어 있음)
- [0134] 상기 (d)의 아미노산 서열로서는, 예를 들어 (a), (b) 또는 (c)의 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 103번째 내지 123번째의 부분이, OPG의 CRD의 아미노산 서열 중 대응하는 부분으로 치환된 아미노산 서열을 들 수 있다. 이 아미노산 서열은, 야생형 DcR3의 CRD3 중 18번째 내지 36번째의 부분 및 CRD3의 아미노산 서열의 C 말단측에 이어지는 2 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열이, 해당 아미노산 서열과 대응하는 OPG의 일부분으로 치환되어 있다.
- [0135] 상기 (a)의 아미노산 서열의 구체예로서는, 서열 번호 26 또는 50에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 들 수 있고, 상기 (b)의 아미노산 서열의 구체예로서는, 서열 번호 28 또는 52에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 들 수 있고, 상기 (c)의 아미노산 서열의 구체예로서는, 서열 번호 30 또는 54에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 들 수 있고, 상기 (d)의 아미노산 서열의 구체예로서는, 서열 번호 32 또는 56에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 들 수 있다.
- [0136] 또한, 서열 번호 26은, 키메라 B-HBD(야생형 DcR3(서열 번호 4)에 있어서, CRD1을 OPG의 CRD1로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 28은, 키메라 C-HBD(야생형 DcR3(서열 번호 4)에 있어서, CRD4를 OPG의 CRD4로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 30은, 키메라 A-HBD(야생형 DcR3(서열 번호 4)에 있어서, CDR1 및 CDR4를 각각 OPG의 CDR1 및 CDR4로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 32는, 103-123OPG-HBD(키메라 A-HBD에 있어서, CRD3 중 18번째 내지 36번째의 부분 및 그의 C 말단측의 2 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 인간 OPG로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 50은, 키메라 B(야생형 DcR3(서열 번호 4)에 있어서, CRD1을 OPG의 CRD1로 치환하며, 또한 헤파란황산 결합 영역을 삭제한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 52는, 키메라 C(야생형 DcR3(서열 번호 4)에 있어서, CRD4를 OPG의 CRD4로 치환하며, 또한 헤파란황산 결합 영역을 삭제한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 54는, 키메라 A(야생형 DcR3(서열 번호 4)에 있어서, CDR1 및 CDR4를 각각 OPG의 CDR1 및 CDR4로 치환하며, 또한 헤파란황산 결합

영역을 삭제한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 56은, 103-1230PG(키메라 A에 있어서, CRD3 중 18번째 내지 36번째의 부분 및 그의 C 말단측의 2 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 인간 OPG로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열을 나타낸다.

[0137] 바람직한 일 형태에 있어서, 제1 키메라형 시스템 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체로서는, LIGHT, TL1A 및 FasL 중 적어도 하나 이상에 대하여 결합 활성을 갖는 DcR3 개변체, LIGHT, TL1A 및 FasL의 전부에 대하여 결합 활성을 갖는 DcR3 개변체, FasL에 대하여 결합 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A 중 어느 하나에 대하여 결합 활성을 갖는 DcR3 개변체, 또는 FasL에 대하여 결합 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A에 대하여 결합 활성을 갖는 DcR3 개변체를 들 수 있다.

[0138] 본 발명에 있어서, 「리간드에 대하여 결합 활성을 갖는」이란, 당해 리간드에 대한 제1 키메라형 시스템 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체의 결합 활성이, 당해 리간드에 대한 야생형 DcR3의 결합 활성과 비교하여 동등하며, 유의미하게 저하되어 있지 않은 것, 및 당해 리간드에 대한 야생형 DcR3의 결합 활성과 비교하여, 유의미하게 증강하고 있는 것을 포함하는 의미로 사용된다. 예를 들어 표면 플라즈몬 공명법(SPR법)에 의해 측정하는 경우, 야생형 DcR3과 비교하여 DcR3 개변체의 해리 상수(K_D)값이 3배 미만인 경우, 리간드에 대하여 결합 활성을 갖는다고 판단할 수 있다.

[0139] 본 발명에 있어서, DcR3 개변체가 「리간드에 대하여 결합 활성을 갖지 않는다」라는 표현은, 당해 리간드에 대한 제1 키메라형 시스템 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체의 결합 활성이, 검출되지 않는 것, 및 당해 리간드에 대한 야생형 DcR3의 결합 활성과 비교하여 유의미하게 저하되어 있는 것을 포함하는 의미로 사용된다. 예를 들어 SPR법에 의해 측정하는 경우, 야생형 DcR3과 비교하여 DcR3 개변체의 K_D 값이 3배보다 큰 경우, 또는 DcR3 개변체의 R_{max} 가 5 미만인 경우, 리간드에 대하여 결합 활성이 우위하게 저하되어 있다고 판단하여, 그 DcR3 개변체가 리간드에 대하여 결합 활성을 갖지 않는다고 정의할 수 있다.

[0140] 특히 바람직한 일 형태에 있어서, 제1 키메라형 시스템 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체로서는, FasL에 대한 결합성이 저하된 DcR3 개변체를 들 수 있다. 「FasL 결합성 저하 개변체」는, FasL에 대하여 결합 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A 중 어느 하나 이상에 대하여 결합 활성을 갖는 키메라형 시스템 리치 영역을 포함하는 DcR 개변체, 또는 FasL에 대하여 결합 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A에 대하여 결합 활성을 갖는 키메라형 시스템 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체를 의미한다.

[0141] 바람직한 일 형태에 있어서, 본 발명의 DcR3 개변체는, LIGHT, TL1A 및 FasL 중 적어도 하나 이상에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체, LIGHT, TL1A 및 FasL의 전부에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체, FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A 중 어느 하나에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체, 혹은 FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체이다.

[0142] 본 발명에 있어서, 「어떤 리간드에 대한 중화 활성」이라는 표현은, 당해 리간드가 DcR3 개변체와 결합함으로써, 당해 리간드의 세포막 표면 상의 수용체로의 결합을 저해하는 것, 및 당해 리간드의 세포막 표면 상의 수용체로의 결합을 저해함으로써, 당해 리간드가 세포막 표면 상의 수용체에 결합함으로써 야기되는 세포 기능, 즉 당해 리간드의 생물 활성(예를 들어, 세포에 대한 사이토카인 산생, 증식 항진, 아포토시스 유도 등의 생물 활성)을 저해하는 것이 포함된다.

[0143] 본 발명에 있어서, DcR3 개변체가 「중화 활성을 갖는다」라는 표현은, 당해 리간드에 대한 DcR3 개변체의 중화 활성이, 당해 리간드에 대한 야생형 DcR3의 중화 활성과 비교하여, 유의한 차가 없는 것, 및 당해 리간드에 대한 야생형 DcR3의 중화 활성과 비교하여, 유의미하게 증강하고 있는 것을 포함하는 의미로 사용된다.

[0144] 본 발명에 있어서, DcR3 개변체가 「중화 활성을 갖지 않는다」라는 표현은, 당해 리간드에 대한 DcR3 개변체의 중화 활성이, 당해 리간드에 대한 야생형 DcR3의 중화 활성과 비교하여, 유의미하게 저하되어 있는 것을 포함하는 의미로 사용된다.

[0145] 특히 바람직한 일 형태에 있어서, 본 발명에 있어서의 DcR3 개변체는, FasL에 대한 결합성이 저하된 DcR3 개변체이다. 「FasL 결합성 저하 개변체」는, FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A 중 어느 하나 이상에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체, 또는 FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체를 의미한다.

[0146] 2-1-2. 제2 키메라형 시스템 리치 영역

[0147] 제2 키메라형 시스템 리치 영역은, 제1 키메라형 시스템 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 30개

의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 또는 부가된 것이다.

- [0148] 제1 키메라형 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 1 이상의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 얻는 방법으로서, 부위 특이적 변이 도입법[Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press(1989), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons(1987-1997), Nucleic Acids Research, 10, 6487(1982), Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 79, 6409, (1982), Gene, 34, 315(1985), Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 82, 488(1985)]을 들 수 있다.
- [0149] 제1 키메라형 시스테인 리치 영역에 대하여 가해지는 변이(수식)에는, 천연의 돌연변이 및 인공적인 아미노산의 치환, 결실, 삽입 또는 부가 모두 포함되며, 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열로서는, 제1 키메라형 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열에 있어서, 1개 혹은 2개 이상, 바람직하게는 1 내지 30개, 보다 바람직하게는 1 내지 10개, 한층 더 바람직하게는 1 내지 5개, 한층 더 바람직하게는 1 내지 3개의 아미노산의 치환, 결실, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열, 혹은 제1 키메라형 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열과 80% 이상, 바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 예를 들어 93% 이상, 95% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 들 수 있다. 아미노산 치환체의 기재 방법으로서, 예를 들어 아미노산 치환하는 아미노산 서열의 N 말단으로부터 131번째의 Asn을 Ser로 치환한 경우, N131S라고 표기할 수 있다.
- [0150] 바람직한 일 형태에 있어서, 제2 키메라형 시스테인 리치 영역은, 이하의 (e)의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 해당 아미노산 서열을 포함한다.
- [0151] (e) 상기 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 30개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열.
- [0152] 제1 키메라형 시스테인 리치 영역에 대하여 가해지는 변이(수식)로서는, 예를 들어 당쇄 부가 부위의 추가 또는 삭제를 들 수 있다. 제1 키메라형 시스테인 리치 영역에 대한 당쇄 부가 부위의 추가 또는 삭제에 의해, 본 발명의 DcR3 개변체의 생물 활성 또는 그의 특성, 혈중 반감기 등의 체내 동태, 혹은 단백질의 안정성 등의 물리 또는 화학적인 특성을 제어할 수 있다.
- [0153] 당쇄 부가란, 일반적으로 펩티드 또는 단백질의 아스파라긴 잔기에 당쇄가 N-글리코시드 결합하는 것, 및/그리고 세린 또는 트레오닌 잔기에 당쇄가 O-글리코시드 결합하는 것이다. DcR3 개변체에 부가되는 O형 당쇄로서는 코어 1, 코어 2 등, 또는 N형 당쇄로서는 하이만노오스형, 하이브리드형, 또는 복합형 당쇄를 들 수 있지만, 바람직하게는 복합형 당쇄이다.
- [0154] 제1 키메라형 시스테인 리치 영역에 대하여 가해지는 변이(수식)로서는, 예를 들어 제1 키메라형 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열 중 적어도 1개소 이상의 아미노산을, N-글리코시드 결합 또는 O-글리코시드 결합에서 당쇄를 부가할 수 있는 아미노산으로 치환하여, 당쇄를 추가하는 것을 들 수 있으며, 특히 N-글리코시드 결합형 당쇄를 추가하는 것이 바람직하다.
- [0155] 또한, 예를 들어 키메라형 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열 중, 적어도 1개소 이상, 바람직하게는 2개소 이상의, N-글리코시드 결합에 관여하는 아미노산을 다른 아미노산으로 치환하고, 당쇄를 제거하는 것도 본 발명에 포함된다. 일반적으로, 펩티드 또는 단백질을 효모, 곤충 세포 또는 포유 동물 세포를 사용하여 발현하는 경우에, Asn-X-Thr/Ser(여기서, X는 Pro 이외의 임의의 아미노산 잔기임) 노 서열을 인식하여 당쇄의 N-글리코시드 결합이 생긴다. 예를 들어, DcR3 개변체에 존재하는 Asn-X-Thr/Ser 서열의 Asn, Ser 또는 Thr을 다른 아미노산으로 치환함으로써, N-글리코시드 결합형 당쇄를 제거할 수 있다.
- [0156] 제2 키메라형 시스테인 리치 영역으로서, 본 발명의 DcR3 개변체의 응집체를 저감하기 위해, 특히 제1 키메라형 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 30 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열)의 N 말단으로부터 157번째의 Asn에 N-글리코시드 결합하는 당쇄를 유지하고 있는 키메라형 시스테인 리치 영역이 바람직하다.
- [0157] 바람직한 일 형태에 있어서, 당쇄 부가 부위가 제거된 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열(상기 (e)의 아미노산 서열의 일 형태)은,
- [0158] (f) 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 28, 30, 32, 52, 54 또는 56으로 표시된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열)의 N 말단으로부터 131

번째 및 144번째의 Asn의 다른 아미노산으로의 치환,

- [0159] (g) 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 28, 30, 32, 52, 54 또는 56으로 표시된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열)의 N 말단으로부터 131번째, 144번째 및 157번째의 Asn의 다른 아미노산으로의 치환,
- [0160] (h) 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 28, 30, 32, 52, 54 또는 56으로 표시된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열)의 N 말단으로부터 133번째의 Thr 및 146번째의 Ser의 다른 아미노산으로의 치환, 그리고
- [0161] (i) 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 28, 30, 32, 52, 54 또는 56으로 표시된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열)의 N 말단으로부터 133번째의 Thr, 146번째의 Ser 및 159번째의 Thr의 다른 아미노산으로의 치환
- [0162] 으로부터 선택되는 치환을 갖는다.
- [0163] 더욱 바람직한 일 형태에 있어서, 당쇄 부가 부위가 제거된 아미노산 서열(상기 (e)의 아미노산 서열의 일 형태)은,
- [0164] (f') 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 28, 30, 32, 52, 54 또는 56으로 표시된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열)의 N 말단으로부터 131번째 및 144번째의 Asn의 Ser로의 치환,
- [0165] (g') 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 28, 30, 32, 52, 54 또는 56으로 표시된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열)의 N 말단으로부터 131번째, 144번째 및 157번째의 Asn의 Ser로의 치환,
- [0166] (h') 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 28, 30, 32, 52, 54 또는 56으로 표시된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열)의 N 말단으로부터 133번째의 Thr 및 146번째의 Ser의 Ala로의 치환, 그리고
- [0167] (i') 상기 (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 28, 30, 32, 52, 54 또는 56으로 표시된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열)의 N 말단으로부터 133번째의 Thr, 146번째의 Ser 및 159번째의 Thr의 Ala로의 치환
- [0168] 으로부터 선택되는 치환을 갖는다.
- [0169] 상기 (f')의 치환을 갖는 아미노산 서열로서는, 예를 들어 서열 번호 30 또는 서열 번호 54에 기재된 아미노산 서열 중, N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 131번째 및 144번째의 Asn이 Ser로 치환(N131S/N144S)된 아미노산 서열(서열 번호 34 또는 서열 번호 58에 기재된 아미노산 서열 중, N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열) 등을 들 수 있다.
- [0170] 또한, 서열 번호 34는, N131S/N144S-HBD(키메라 A-HBD에 있어서, N 말단으로부터 131번째 및 144번째의 Asn을 Ser로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 58은, N131S/N144S(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 131번째 및 144번째의 Asn을 Ser로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열을 나타낸다.
- [0171] 상기 (h')의 치환을 갖는 아미노산 서열로서는, 예를 들어 서열 번호 30 또는 서열 번호 54에 기재된 아미노산 서열 중, N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 133번째의 Thr 및 146번째의 Ser이 Ala로 치환(T133A/S146A)된 아미노산 서열(서열 번호 36 또는 서열 번호 60에 기재된 아미노산 서열 중, N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열) 등을 들 수 있다.
- [0172] 또한, 서열 번호 36은, T133A/S146A-HBD(키메라 A-HBD에 있어서, N 말단으로부터 133번째의 Thr 및 146번째의 Ser을 Ala로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 60은, T133A/S146A(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 133번째의 Thr 및 146번째의 Ser을 Ala로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열을 나타낸다.
- [0173] 상기 (g')의 치환을 갖는 아미노산 서열로서는, 예를 들어 서열 번호 30 또는 서열 번호 54에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 131번째, 144번째 및 157번째의 Asn이 Ser로 치환(N131S/N144S/N157S)된 아미노산 서열(서열 번호 38 또는 서열 번

호 62에 기재된 아미노산 서열 중, N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열) 등을 들 수 있다.

[0174] 또한, 서열 번호 38은, N131S/N144S/N157S-HBD(키메라 A-HBD에 있어서, N 말단으로부터 131번째, 144번째 및 157번째의 Asn을 Ser로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 62는, N131S/N144S/N157S(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 131번째, 144번째 및 157번째의 Asn을 Ser로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열을 나타낸다.

[0175] 상기 (i')의 치환을 갖는 아미노산 서열로서는, 예를 들어 서열 번호 30 또는 서열 번호 54에 기재된 아미노산 서열 중, N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 133번째의 Thr, 146번째의 Ser 및 159번째의 Thr이 Ala로 치환(T133A/S146A/T159A)된 아미노산 서열(서열 번호 40 또는 서열 번호 64에 기재된 아미노산 서열 중, N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열) 등을 들 수 있다.

[0176] 또한, 서열 번호 40은, T133A/S146A/T159A-HBD(키메라 A-HBD에 있어서, N 말단으로부터 133번째의 Thr, 146번째의 Ser 및 159번째의 Thr을 Ala로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 64는, T133A/S146A/T159A(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 133번째의 Thr, 146번째의 Ser 및 159번째의 Thr을 Ala로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열을 나타낸다.

[0177] 제1 키메라형 시스테인 리치 영역에 대하여 가해지는 변이(수식)에 있어서는, 예를 들어 LIGHT, TL1A 및 FasL과의 결합에 관여하는 제1 키메라형 시스테인 리치 영역의 CRD2 및 CRD3에는 변이를 넣지 않고, 제1 키메라형 시스테인 리치 영역의 CRD1 및/또는 CRD4에 변이를 도입함으로써, LIGHT, TL1A 및 FasL과 키메라형 시스테인 리치 영역의 결합 활성이 저하되지 않는 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체를 취득할 수 있다. 한편, LIGHT, TL1A 또는 FasL과의 결합에 관여하는 제1 키메라형 시스테인 리치 영역의 CRD2 또는/및 CRD3에 변이를 도입함으로써, LIGHT, TL1A 또는 FasL과 키메라형 시스테인 리치 영역의 결합 활성이 변화된 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체를 취득할 수 있다. 즉, 상술한 변이를 도입함으로써, 바람직한 LIGHT, TL1A 또는 FasL과의 결합 특성을 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체를 취득할 수 있다.

[0178] 바람직한 일 형태에 있어서, 제2 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체로서는, LIGHT, TL1A 및 FasL 중 적어도 하나 이상에 대하여 결합 활성을 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체, LIGHT, TL1A 및 FasL의 전부에 대하여 결합 활성을 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체, FasL에 대하여 결합 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A 중 어느 하나에 대하여 결합 활성을 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체, 또는 FasL에 대하여 결합 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A에 대하여 결합 활성을 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체 등을 들 수 있다. 본 발명의 DcR3 개변체가 「리간드에 대하여 결합 활성을 갖는다」 및 「리간드에 대하여 결합 활성을 갖지 않는다」라는 표현의 의미는 상기한 바와 같다.

[0179] 특히 바람직한 일 형태에 있어서, 제2 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체로서는, FasL에 대한 결합성이 저하된 DcR3 개변체를 들 수 있다. 「FasL 결합성 저하 개변체」는, FasL에 대하여 결합 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A 중 어느 하나 이상에 대하여 결합 활성을 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체, 또는 FasL에 대하여 결합 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A에 대하여 결합 활성을 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체를 의미한다.

[0180] 바람직한 일 형태에 있어서, 제2 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체로서는, LIGHT, TL1A 및 FasL 중 적어도 하나 이상에 대하여 중화 활성을 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체, LIGHT, TL1A 및 FasL의 전부에 대하여 중화 활성을 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체, FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A 중 어느 하나에 대하여 중화 활성을 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체, 또는 FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A에 대하여 중화 활성을 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체 등을 들 수 있다. 본 발명의 DcR3 개변체가 「리간드에 대하여 중화 활성을 갖는다」 및 「리간드에 대하여 중화 활성을 갖지 않는다」라는 표현의 의미는 상기한 바와 같다.

[0181] 특히 바람직한 일 형태에 있어서, 제2 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체로서는, FasL에 대한 중화 활성이 저하된 DcR3 개변체를 들 수 있다. 「FasL 결합성 저하 개변체」는, FasL에 대하여 중화 활성

을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A 중 어느 하나 이상에 대하여 중화 활성을 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체, 또는 FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A에 대하여 중화 활성을 갖는 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체를 의미한다.

- [0182] 예를 들어, FasL 결합성 저하 개변체인 키메라형 시스테인 리치 영역을 포함하는 DcR3 개변체는, 결정 구조 해석 등으로부터 추측되는 DcR3 또는 DcR3 개변체의 각 리간드와의 결합 부위가 Ala 또는 다른 아미노산으로 치환되어 있는 수식체를 제작하고, LIGHT, TL1A 또는 FasL 리간드에 대한 결합 활성 및 중화 활성을 측정함으로써 취득할 수 있다. 또한, DcR3 또는 DcR3 개변체의 리간드 결합 부위 주변을 다른 아미노산으로 랜덤으로 변환한 유전자 라이브러리를 제작하고, 파지나 효모, 포유 동물 세포 등에 디스플레이시켜, LIGHT, TL1A 또는 FasL 리간드에 대한 결합 활성 및 중화 활성을 지표로 스크리닝함으로써 취득할 수도 있다.
- [0183] FasL 결합성 저하 개변체에 포함되는 키메라형 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열(상기 (e)의 아미노산 서열의 일 형태)로서는, 예를 들어 상기 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 57번째의 Glu, 58번째의 Arg 및 60번째의 Arg로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 또는 2개 이상의 아미노산의, 다른 아미노산으로의 치환을 갖는 아미노산 서열을 들 수 있다.
- [0184] 57번째의 Glu와 치환되는 다른 아미노산은, 특별히 한정되지 않고, 20종류의 아미노산(Glu, Ala, Asp, Lys, Leu, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr) 중 Glu를 제외한 19종류의 아미노산으로부터 적절하게 선택할 수 있지만, Lys, Leu, Arg, Val, Ala, Phe, His, Ile 및 Met로부터 선택하는 것이 바람직하고, Lys, Leu, Arg 및 Val로부터 선택하는 것이 더욱 바람직하고, Lys, Arg 및 Val로부터 선택하는 것이 보다 더 바람직하고, Lys 및 Arg로부터 선택하는 것이 한층 더 바람직하다.
- [0185] 58번째의 Arg와 치환되는 다른 아미노산은, 특별히 한정되지 않고, 20종류의 아미노산 중 Arg를 제외한 19종류의 아미노산으로부터 적절하게 선택할 수 있지만, Asp, Glu 및 Thr로부터 선택하는 것이 바람직하고, Asp 및 Glu로부터 선택하는 것이 더욱 바람직하다.
- [0186] 60번째의 Arg와 치환되는 다른 아미노산은, 특별히 한정되지 않고, 20종류의 아미노산 중 Arg를 제외한 19종류의 아미노산으로부터 적절하게 선택할 수 있지만, Lys인 것이 바람직하다.
- [0187] 바람직한 일 형태에 있어서, 57번째의 Glu, 58번째의 Arg 및 60번째의 Arg로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 또는 2개 이상의 아미노산은, 57번째의 Glu를 포함하는 1개의 아미노산이다.
- [0188] 바람직한 또 다른 형태에 있어서, 57번째의 Glu, 58번째의 Arg 및 60번째의 Arg로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 또는 2개 이상의 아미노산은, 57번째의 Glu 및 58번째의 Arg를 포함하는 2개의 아미노산이다. 이 형태에 있어서, 57번째의 Glu의 Lys, Leu, Arg, Val, Ala, Phe, His, Ile 또는 Met에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp, Glu 또는 Thr에서의 치환을 조합하는 것이 바람직하고, 57번째의 Glu의 Lys, Leu, Arg 또는 Val에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp 또는 Glu에서의 치환을 조합하는 것이 더욱 바람직하고, 57번째의 Glu의 Lys 또는 Arg에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp 또는 Glu에서의 치환을 조합하는 것이 한층 더 바람직하다.
- [0189] 제2 키메라형 시스테인 리치 영역은, 57번째의 Glu, 58번째의 Arg 및 60번째의 Arg 이외의 1개 또는 2개 이상의 아미노산의, 다른 아미노산으로의 치환을 가져도 된다. 57번째의 Glu, 58번째의 Arg 및 60번째의 Arg 이외의 아미노산으로서, 예를 들어 상기 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 53번째의 Trp, 54번째의 Asn, 55번째의 Tyr, 56번째의 Leu 등을 들 수 있다.
- [0190] 53번째의 Trp와 치환되는 다른 아미노산은, 특별히 한정되지 않고, 20종류의 아미노산 중 Trp를 제외한 19종류의 아미노산으로부터 적절하게 선택할 수 있지만, Asp 및 Asn으로부터 선택하는 것이 바람직하다. 53번째의 Trp의 다른 아미노산에서의 치환은, 예를 들어 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환과 조합할 수 있다.
- [0191] 54번째의 Asn과 치환되는 다른 아미노산은, 특별히 한정되지 않고, 20종류의 아미노산 중 Asn을 제외한 19종류의 아미노산으로부터 적절하게 선택할 수 있지만, Asp인 것이 바람직하다. 54번째의 Asn의 다른 아미노산에서의 치환은, 예를 들어 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환과 조합할 수 있다.
- [0192] 55번째의 Tyr과 치환되는 다른 아미노산은, 특별히 한정되지 않고, 20종류의 아미노산 중 Tyr을 제외한 19종류의 아미노산으로부터 적절하게 선택할 수 있지만, Thr, Asp, Gln 및 Glu로부터 선택하는 것이 바람직하다. 55번째의 Tyr의 다른 아미노산에서의 치환은, 예를 들어 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환과 조합할 수 있다.
- [0193] 56번째의 Leu와 치환되는 다른 아미노산은, 특별히 한정되지 않고, 20종류의 아미노산 중 Leu를 제외한 19종류

의 아미노산으로부터 적절하게 선택할 수 있지만, Asp, Gln, Thr, Glu, Gly, Asn 및 Pro로부터 선택하는 것이 바람직하다. 56번째의 Leu의 다른 아미노산에서의 치환은, 예를 들어 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환과 조합할 수 있다.

- [0194] 상기 (a), (b), (c) 또는 (d)의 아미노산 서열의 N 말단으로부터 57번째의 Glu, 58번째의 Arg 및 60번째의 Arg로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 또는 2개 이상의 아미노산의, 다른 아미노산으로의 치환을 갖는 아미노산 서열로서는, 구체적으로는
- [0195] 서열 번호 30에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu가 Lys로 치환된 아미노산 서열(서열 번호 42에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열),
- [0196] 서열 번호 54에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu가 Lys로 치환된 아미노산 서열(서열 번호 66에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열),
- [0197] 서열 번호 30에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu가 Leu로 치환된 아미노산 서열(서열 번호 44에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열),
- [0198] 서열 번호 54에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu가 Leu로 치환된 아미노산 서열(서열 번호 68에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열),
- [0199] 서열 번호 30에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 60번째의 Arg가 Lys로 치환된 아미노산 서열(서열 번호 46에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열),
- [0200] 서열 번호 54에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 60번째의 Arg가 Lys로 치환된 아미노산 서열(서열 번호 70에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열),
- [0201] 서열 번호 30에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu가 Arg로 치환된 아미노산 서열,
- [0202] 서열 번호 54에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu가 Arg로 치환된 아미노산 서열(서열 번호 180에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열),
- [0203] 서열 번호 30에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu가 Val로 치환된 아미노산 서열,
- [0204] 서열 번호 54에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu가 Val로 치환된 아미노산 서열(서열 번호 182에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열),
- [0205] 서열 번호 30에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu가 Ala로 치환된 아미노산 서열,
- [0206] 서열 번호 54에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu가 Ala로 치환된 아미노산 서열(서열 번호 270에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열),
- [0207] 서열 번호 30에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu가 Phe로 치환된 아미노산 서열,
- [0208] 서열 번호 54에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu가 Phe로 치환된 아미노산 서열(서열 번호 272에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열),

- [illegible]

에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu가 Val로, 58번째의 Arg가 Thr로 치환된 아미노산 서열(서열 번호 284에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열),

[0227] 서열 번호 30에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu가 Val로, 58번째의 Arg가 TGlu로 치환된 아미노산 서열,

[0228] 서열 번호 54에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu가 Val로, 58번째의 Arg가 Glu로 치환된 아미노산 서열(서열 번호 286에 기재된 아미노산 서열 중 N 말단으로부터 1 내지 164번째의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열)

[0229] 등을 들 수 있다.

[0230] 또한, 서열 번호 42는, 키메라 A-E57K-HBD(키메라 A-HBD에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Lys로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 44는, 키메라 A-E57L-HBD(키메라 A-HBD에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Leu로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 46은, 키메라 A-R60K-HBD(키메라 A-HBD에 있어서, N 말단으로부터 60번째의 Arg를 Lys로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 66은, 키메라 A-E57K(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Lys로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 68은, 키메라 A-E57L(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Leu로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 70은, 키메라 A-R60K(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 60번째의 Arg를 Lys로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 180은, 키메라 A-E57R(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Arg로 치환한 DcR3 개변체)아미노산 서열, 서열 번호 182는, 키메라 A-E57V(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Val로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 184는, 키메라 A-E57K_R58D(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Lys로, 58번째의 Arg를 Asp로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 186은, 키메라 A-E57K_R58E(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Lys로, 58번째의 Arg를 Glu로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 188은, 키메라 A-E57R_R58D(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Arg로, 58번째의 Arg를 Asp로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 270은, 키메라 A-E57A(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Ala로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 272는, 키메라 A-E57F(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Phe로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 274는, 키메라 A-E57H(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 His로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 276은, 키메라 A-E57I(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Ile로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 278은, 키메라 A-E57M(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Met로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 280은, 키메라 A-E57K_R58T(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Lys로, 58번째의 Arg를 Thr로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 282는, 키메라 A-E57K_R58T(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Lys로, 58번째의 Arg를 Thr로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 284는, 키메라 A-E57V_R58T(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Val로, 58번째의 Arg를 Thr로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 286은, 키메라 A-E57V_R58E(키메라 A에 있어서, N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Val로, 58번째의 Arg를 Glu로 치환한 DcR3 개변체)의 아미노산 서열을 나타낸다.

[0231] 2-2. 그 밖의 영역

[0232] 본 발명의 DcR3 개변체는, 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단측에 결합한 1종 또는 2종 이상의 그 밖의 영역을 포함해도 되고, 포함하지 않아도 된다. 그 밖의 영역으로서, 예를 들어 야생형 DcR3에 있어서 CRD4와 HBD 사이에 존재하는 영역의 일부 또는 전부, DcR3 이외의 TNF 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF) 분자에 있어서 CRD4의 아미노산 서열의 C 말단에 계속되는 영역의 일부 또는 전부, 야생형 DcR3의 HBD의 일부 또는 전부 등을 들 수 있다. 「제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단측에 결합한 그 밖의 영역」이라는 표현은, 그 밖의 영역이, 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단에 직접 결합하고 있는 경우, 및 그 밖의 영역이, 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단에, 또 다른 영역을 통하여 결합하고 있는 경우를 포함하는 의미로 사용된다.

[0233] 일 형태에 있어서, 본 발명의 DcR3 개변체는, 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단측에 결합한 그 밖의 영역으로서, 야생형 DcR3에 있어서 CRD4와 HBD 사이에 존재하는 영역의 일부 또는 전부를 포함한다. 이 형태에 있어서, 그 밖의 영역은, 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단에 직접 결합하고 있는 것이 바람직하다.

- [0234] 다른 형태에 있어서, 본 발명의 DcR3 개변체는, 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단측에 결합한 그 밖의 영역으로서, DcR3 이외의 TNF 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF) 분자에 있어서 CRD4의 아미노산 서열의 C 말단에 계속되는 영역의 일부 또는 전부를 포함한다. 이 형태에 있어서, 그 밖의 영역은, 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단에 직접 결합하고 있는 것이 바람직하다. TNFRSF에 관한 설명은, 상기와 마찬가지로이다. TNFRSF는, 바람직하게는 OPG이다.
- [0235] 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역(예를 들어, 상기 (b) 내지 (d)의 아미노산 서열을 포함하는 제1 키메라형 시스테인 리치 영역)에 있어서, 야생형 DcR3의 CRD4가 OPG의 CRD4로 치환되어 있는 경우, 본 발명의 DcR3 개변체는, 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단에 결합한 그 밖의 영역으로서, OPG의 CRD4의 아미노산 서열의 C 말단에 계속되는 복수의 아미노산 잔기를 포함하는 것이 바람직하다. 즉, 야생형 DcR3의 CR4가 OPG의 CRD4로 치환될 때, 야생형 DcR3의 CRD4의 아미노산 서열의 C 말단에 계속되는 복수의 아미노산 잔기도, OPG의 CRD4의 아미노산 서열의 C 말단에 계속되는 복수의 아미노산 잔기로 치환되는 것이 바람직하다. OPG의 CRD4의 아미노산 서열의 C 말단에 계속되는 복수의 아미노산 잔기로서는, 예를 들어 OPG의 아미노산 서열(서열 번호 14) 중 186번째 내지 194번째의 아미노산 잔기가 바람직하지만, 야생형 DcR3의 CRD4의 C 말단에 계속되는 복수의 아미노산 잔기와 치환되는 아미노산 잔기의 수는 적절하게 조절할 수 있다. OPG의 CRD4의 아미노산 서열의 C 말단에 계속되는 복수의 아미노산 잔기의 수는, 통상 1 내지 12개, 바람직하게는 1 내지 10개, 더욱 바람직하게는 1 내지 9개, 1 내지 6개, 또는 1 내지 3개이다. 또한, 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역(예를 들어, 상기 (a) 및 (d)의 아미노산 서열을 포함하는 제1 키메라형 시스테인 리치 영역)에 있어서, CRD4가 야생형 DcR3 유래인 경우, 제1 키메라형 시스테인 리치 영역에 있어서의 CRD4의 아미노산 서열의 C 말단에는, 야생형 DcR3의 CRD4의 아미노산 서열의 C 말단에 계속되는 아미노산 서열이 결합하고 있는 것이 바람직하다. 이러한 아미노산 서열로서는, 예를 들어 서열 번호 2의 194번째 내지 195번째의 아미노산을 들 수 있지만, 야생형 DcR3의 CRD4의 아미노산 서열의 C 말단에 계속되는 아미노산 서열을 구성하는 아미노산 잔기의 수는 적절하게 조절할 수 있다. 야생형 DcR3의 CRD4의 C 말단에 계속되는 아미노산 서열을 구성하는 아미노산 잔기의 수는, 통상 1 내지 10개, 바람직하게는 1 내지 5개, 더욱 바람직하게는 1 내지 3개, 한층 더 바람직하게는 1 내지 2개이다.
- [0236] 또 다른 형태에 있어서, 본 발명의 DcR3 개변체는, 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단측에 결합한 그 밖의 영역으로서, 야생형 DcR3의 HBD의 일부 또는 전부를 포함한다. 이 형태에 있어서, 그 밖의 영역은, 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단에 직접 결합하고 있어도 되고, 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단에, 야생형 DcR3에 있어서 CRD4와 HBD 사이에 존재하는 영역의 일부 또는 전부를 통하여, 혹은 DcR3 이외의 TNFRSF 분자에 있어서 CRD4의 아미노산 서열의 C 말단에 계속되는 영역의 일부 또는 전부를 통하여, 결합하고 있어도 된다.
- [0237] 본 발명의 DcR3 개변체는, 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역의 C 말단측에 결합한 그 밖의 영역으로서, HBD를 포함하지 않고, OPG의 아미노산 서열(서열 번호 14) 중 186번째 내지 194번째의 아미노산 잔기를 포함하는 것이 바람직하다.
- [0238] 3. 당쇄를 포함하는 DcR3 개변체
- [0239] 본 발명의 DcR3 개변체로서는, 적어도 하나의 당쇄를 포함하는 DcR3 개변체도 포함된다. 상술한 DcR3 개변체에 포함되는 시스테인 리치 영역이나, 그 이외의 아미노산 잔기에 적어도 하나의 당쇄가 결합하고 있으면, 어느 당쇄를 포함하는 DcR3 개변체도 본 발명에 포함된다.
- [0240] 당단백질은, 1 또는 2 이상의 당쇄를 갖는다. 당단백질이 2 이상의 당쇄를 갖는 경우, 당단백질의 당쇄는 1종이어도 되고, 2종 이상이어도 된다. 당단백질이 갖는 당쇄로서는, 예를 들어 펩티드 또는 단백질의 아미노산 잔기(예를 들어, 아스파라긴 잔기 등)에 N-글리코시드 결합하는 당쇄, 펩티드 또는 단백질의 아미노산 잔기(예를 들어, 세린 잔기, 트레오닌 잔기 등)에 O-글리코시드 결합하는 당쇄 등을 들 수 있다. O형 당쇄로서는, 예를 들어 코어 1, 코어 2 등을 들 수 있고, N형 당쇄로서는, 예를 들어 하이만노오스형, 하이브리드형, 복합형 당쇄를 들 수 있지만, 바람직하게는 복합형 당쇄이다.
- [0241] 4. Fc 영역을 포함하는 DcR3 개변체
- [0242] 본 발명의 DcR3 개변체로서는, 키메라형 시스테인 리치 영역(또는 그 밖의 영역을 포함하는 키메라형이 시스테인 리치 영역)의 N 말단측 또는 C 말단측에, 동종 또는 이종의 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질이, 직접, 또는 필요하면 적당한 펩티드 링커를 통하여 결합 또는 융합되어 있는 단백질도 포함된다. 펩티드 링커를 구성하는

아미노산의 수는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 4개, 5개, 6개, 또는 15개 등을 들 수 있다.

- [0243] 키메라형 시스템인 리치 영역에 결합 또는 융합시키는 폴리펩티드 또는 단백질로서는, 예를 들어 면역 글로불린의 정상 영역 또는 Fc 영역, FcRn(신생아(neonatal) Fc 수용체)에 결합하는 펩티드, 알부민, 단백질 A, 단백질 G, β -갈락토시다아제, 글루타티온-S-트랜스퍼라아제(GST), 말토오스 결합 단백질, 폴리히스티딘, FLAG 펩티드 등의 폴리펩티드 또는 단백질을 들 수 있지만, 바람직하게는 면역 글로불린의 Fc 영역 또는 그의 변이체(변이형 Fc 영역), 더욱 바람직하게는 포유 동물 유래의 면역 글로불린 Fc 영역 또는 그의 변이체(변이형 Fc 영역)이다.
- [0244] 면역 글로불린(항체라고도 기재함)의 Fc 영역으로서, 인간에 대한 사용인 경우에 있어서는 인간 면역 글로불린의 Fc 영역이 바람직하다. 면역 글로불린의 클래스 및 서브클래스로서는, 이하의 것에 한정되지 않지만, IgG, IgD, IgE, IgM, IgA, IgG1, IgG2, IgG2a, IgG2b, IgG2c, IgG3, IgG4 또는 IgA1 등을 들 수 있고, 인간에 사용하는 것이라면, 인간 면역 글로불린의 클래스 및 서브클래스를 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 키메라형 시스템인 리치 영역에 결합 또는 융합시키는 폴리펩티드 또는 단백질로서 면역 글로불린의 Fc 영역을 사용하는 경우에는, 바람직하게는 키메라형 시스템인 리치 영역의 C 말단측에 면역 글로불린의 Fc 영역을 결합 또는 융합시킨다.
- [0245] 면역 글로불린은, 중쇄 및 경쇄의 폴리펩티드로 구성되며, 인간 IgG의 중쇄의 정상 영역은, N 말단으로부터 차례로, CH1 도메인, 힌지 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인에 의해 구성되어 있다. 본 발명에 있어서의 IgG의 Fc 영역에는, CH2 도메인과 CH3 도메인을 포함한 영역, 및 힌지 도메인의 일부 또는 전부와 CH2 도메인과 CH3 도메인을 포함한 영역도 포함된다. 본 발명에 있어서의 IgG의 Fc 영역에 포함되는 각 도메인은, EU 인덱스의 번호로 특정할 수 있다. 구체적으로는, 힌지 도메인은 EU 인덱스 216번째 내지 230번째, CH2 도메인은 231번째 내지 340번째, CH3은 EU 인덱스 341번째 내지 447번째에 의해 각각 특정된다.
- [0246] 또한, 키메라형 시스템인 리치 영역에 결합 또는 융합되는 폴리펩티드 또는 단백질에는, DcR3 개변체의 생물 활성 또는 그의 특성, 혈중 반감기 등의 체내 동태, 혹은 단백질의 안정성 등의 물리 또는 화학적인 특성의 변경 때문에, 추가로 1 이상의 아미노산이 치환, 결실, 삽입 또는 추가된, 수식된 폴리펩티드 또는 단백질도 포함된다. 키메라형 시스템인 리치 영역에 결합 또는 융합시키는 폴리펩티드 또는 단백질의 수식에는, 천연의 돌연변이 및 인공적인 아미노산의 치환, 결실, 삽입 또는 부가 모두 포함된다. 수식된 폴리펩티드 또는 단백질로서는, 예를 들어 면역 글로불린의 Fc 영역의 아미노산 서열에 있어서, 1 혹은 수개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 혹은 부가된 아미노산 서열을 포함하는 변이형 Fc 영역을 들 수 있다. 변이형 Fc 영역의 아미노산 서열로서는, 예를 들어 면역 글로불린의 Fc 영역의 아미노산 서열에 있어서, 1개 혹은 복수개, 바람직하게는 2 내지 30개, 보다 바람직하게는 2 내지 10개, 특히 바람직하게는 2 내지 5개의 아미노산이 치환, 결실, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열, 혹은 면역 글로불린의 Fc 영역의 아미노산 서열과 80% 이상, 바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 들 수 있다.
- [0247] 상술한 당쇄 부가 부위의 추가 또는 삭제도, 키메라형 시스템인 리치 영역에 결합 또는 융합시키는 폴리펩티드 또는 단백질의 수식에 포함된다. 예를 들어, N형 당쇄 부가 부위를 포함하는 폴리펩티드를 부가 또는 삽입함으로써, 당쇄 부가 부위를 추가할 수 있다. 구체적인 폴리펩티드의 서열로서, 5 아미노산을 포함하는, GGNGT 또는 YGNGT를 들 수 있다[국제 공개 특허 제2014/153111호].
- [0248] 보체 의존성 세포 상해(CDC) 활성을 저하 또는 소실시키는 인간 IgG1의 치환으로서, EU 인덱스로 표시되는 234번째의 Leu(L234), 235번째의 Leu(L235), 265번째의 Asp(D265), 270번째의 Asp(D265), 322번째의 Lys(K322), 329번째의 Pro(P329), 331번째의 Pro(P331) 등으로부터 선택되는 1 또는 2 이상의 아미노산의, 다른 아미노산에서의 치환 등을 들 수 있으며, 구체적으로는 EU 인덱스로 표시되는 L234, L235, D270, K322, P329, P331 등으로부터 선택되는 1 또는 2 이상의 아미노산의 Ala에서의 치환이나, P331의 Ser 또는 Gly에서의 치환 등을 들 수 있다[J. Immunol., 2000, 164: p.4178-4184, Cell. Immunol., 2000, 200: p.16-26].
- [0249] 항체 의존성 세포 상해(ADCC) 활성, 항체 의존성 세포 탐식 작용(ADCP) 등의 이펙터 활성을 저하 또는 소실시키는 인간 IgG1의 치환으로서, EU 인덱스로 표시되는 297번째의 Asn(N297), 234번째의 Leu(L234), 235번째의 Leu(L235), 237번째의 Gly(G237), 226번째의 Cys(C226), 229번째의 Cys(C229), 238번째의 Pro(P238), 233번째의 Glu(E233), 267번째의 Ser(S267), 328번째의 Leu(L328), 331번째의 Pro(P331) 등으로부터 선택되는 1 또는 2 이상의 아미노산의, 다른 아미노산으로의 치환을 들 수 있으며, 구체적으로는 EU 인덱스로 표시되는 N297의 Ala에서의 치환(N297A), N297의 Gln에서의 치환(N297Q), N297의 Gly에서의 치환(N297G), 또는 L234의 Ala에서의 치환(L234A)/L235의 Ala에서의 치환(L235A)/G237의 Ala에서의 치환(G237A) 등의 아미노산 치환을 들 수 있다. 또한, 「/」는 「및」을 의미한다(이하 마찬가지로).

[0250] 그 밖에, 억제성 수용체인 Fc γ RIIb로의 결합 활성을 상승시키는 수식으로서, EU 인덱스로 표시되는 236번째의 Gly의 Asp에서의 치환(G236D), 328번째의 Leu의 Phe에서의 치환(L328F), 239번째의 Ser의 Asp에서의 치환(S239D), 267번째의 Ser의 Glu에서의 치환(S267E) 등을 들 수 있다[Curr. Opin. Cell. Biol., 2009, 20: p.685-691]. 또한, 엔도솜 내에서의 pH가 낮은 환경에 있어서 FcRn(neonatal Fc receptor)과의 결합을 증강시켜, 항체의 소실을 회피하고 혈중 반감기를 연장하는 수식으로서, EU 인덱스로 표시되는 250번째의 Thr의 Gln에서의 치환(T250Q), 428번째의 Met의 Leu에서의 치환(M428L), 252번째의 Met의 Tyr에서의 치환(M252Y), 254번째의 Ser의 Thr에서의 치환(S254T), 256번째의 Thr의 Glu에서의 치환(T256E), 252번째의 Met의 Tyr에서의 치환(M252Y)/254번째의 Ser의 Thr에서의 치환(S254T)/256번째의 Thr의 Glu에서의 치환(T256E), 428번째의 Met의 Leu에서의 치환(M428L)/434번째의 Asn의 Ser에서의 치환(N434S), 434번째의 Asn의 Ala에서의 치환(N434A), 434번째의 Asn의 His에서의 치환(N434H) 등을 들 수 있다[J. Immunol., 2009, 182: p.7663-7671, MAbs, 2017, 9: p.844-853].

[0251] 바람직한 일 형태에 있어서, 변이형 Fc 영역은, 인간 IgG1 서브클래스에 속하는 항체의 중쇄의 아미노산 서열 중, EU 인덱스로 표시되는 220번째의 Cys의 Ser로의 치환을 갖는다. 이 형태에 관한 변이형 Fc 영역으로서, 예를 들어 인간 IgG1의 중쇄의 정상 영역(서열 번호 153)으로부터 CH1 도메인 및 힌지 도메인에 포함되는 EU 인덱스로 표시되는 216번째의 Glu를 제외한 Fc 영역(EU 인덱스 217번째 내지 447번째) 중, 경쇄와의 결합에 관여하는 EU 인덱스로 표시되는 220번째의 Cys가 Ser로 치환(C220S)되어 있는 아미노산 서열을 갖는 면역 글로불린의 Fc 영역(이하, g1S라고 기재, 서열 번호 72), 인간 IgG1의 중쇄의 정상 영역(서열 번호 153)으로부터 CH1 도메인을 제외한 Fc 영역(EU 인덱스 216번째 내지 447번째) 중, 220번째의 Cys가 Ser로 치환(C220S)되어 있는 아미노산 서열을 갖는 면역 글로불린의 Fc 영역(이하, Eg1S라고 기재, 서열 번호 156) 등을 들 수 있다. 본 발명의 DcR3 개변체가 이 형태에 관한 변이형 Fc 영역을 포함하는 경우, 본 발명의 DcR3 개변체에 포함되는 제1 키메라형 시스테인 리치 영역으로서, 야생형 DcR3의 CRD1이 OPG의 CRD1로 치환되며, 또한 야생형 DcR3의 CRD4가 OPG의 CRD4로 치환되어 있는 제1 키메라형 시스테인 리치 영역이 바람직하다. 또한, 본 발명의 DcR3 개변체가 이 형태에 관한 변이형 Fc 영역을 포함하는 경우, 본 발명의 DcR3 개변체에 포함되는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역은, 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환, 또는 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환 및 58번째의 Arg의 다른 아미노산에서의 치환을 갖는 것이 바람직하다. 57번째의 Glu와 치환되는 다른 아미노산은, Lys, Leu, Arg, Val, Ala, Phe, His, Ile 및 Met로부터 선택하는 것이 바람직하고, Lys, Leu, Arg 및 Val로부터 선택하는 것이 더욱 바람직하다. 58번째의 Arg와 치환되는 다른 아미노산은, Asp, Glu 및 Thr로부터 선택하는 것이 바람직하고, Asp 및 Glu로부터 선택하는 것이 더욱 바람직하다. 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환과, 58번째의 Arg의 다른 아미노산에서의 치환을 조합하는 경우, 57번째의 Glu의 Lys, Leu, Arg, Val, Ala, Phe, His, Ile 또는 Met에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp, Glu 또는 Thr에서의 치환을 조합하는 것이 바람직하고, 57번째의 Glu의 Lys, Leu, Arg 또는 Val에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp 또는 Glu에서의 치환을 조합하는 것이 더욱 바람직하고, 57번째의 Glu의 Lys 또는 Arg에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp 또는 Glu에서의 치환을 조합하는 것이 한층 더 바람직하다.

[0252] 바람직한 다른 형태에 있어서, 변이형 Fc 영역은, 인간 IgG4 서브클래스에 속하는 항체의 중쇄의 아미노산 서열 중, EU 인덱스로 표시되는 228번째의 Ser의 Pro로의 치환, EU 인덱스로 표시되는 235번째의 Leu의 Glu로의 치환, 및 EU 인덱스로 표시되는 409번째의 Arg의 Lys로의 치환을 갖는다. 이 형태에 관한 변이형 Fc 영역으로서, 예를 들어 인간 IgG4의 중쇄의 정상 영역(서열 번호 154)으로부터 CH1 도메인을 제외하고, 국제 공개 특허 제2006/33386호에 기재된 EU 인덱스로 표시되는 228번째의 Ser이 Pro로, 235번째의 Leu가 Glu로, 409번째의 Arg가 Lys로 치환되어 있는 아미노산 서열을 갖는 면역 글로불린의 Fc(이하, g4PEK라고 기재, 서열 번호 74)를 들 수 있다. 본 발명의 DcR3 개변체가 이 형태에 관한 변이형 Fc 영역을 포함하는 경우, 본 발명의 DcR3 개변체에 포함되는 제1 키메라형 시스테인 리치 영역으로서, 야생형 DcR3의 CRD1이 OPG의 CRD1로 치환되며, 또한 야생형 DcR3의 CRD4가 OPG의 CRD4로 치환되어 있는 제1 키메라형 시스테인 리치 영역이 바람직하다. 또한, 본 발명의 DcR3 개변체가 이 형태에 관한 변이형 Fc 영역을 포함하는 경우, 본 발명의 DcR3 개변체에 포함되는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역은, 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환, 또는 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환 및 58번째의 Arg의 다른 아미노산에서의 치환을 갖는 것이 바람직하다. 57번째의 Glu와 치환되는 다른 아미노산은, Lys, Leu, Arg, Val, Ala, Phe, His, Ile 및 Met로부터 선택하는 것이 바람직하고, Lys, Leu, Arg 및 Val로부터 선택하는 것이 더욱 바람직하다. 58번째의 Arg와 치환되는 다른 아미노산은, Asp, Glu 및 Thr로부터 선택하는 것이 바람직하고, Asp 및 Glu로부터 선택하는 것이 더욱 바람직하다. 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환과, 58번째의 Arg의 다른 아미노산에서의 치환을 조합하는 경우, 57번째의 Glu의 Lys, Leu, Arg, Val, Ala, Phe, His, Ile 또는 Met에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp, Glu 또는 Thr에서의 치환을

조합하는 것이 바람직하고, 57번째의 Glu의 Lys, Leu, Arg 또는 Val에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp 또는 Glu에서의 치환을 조합하는 것이 더욱 바람직하고, 57번째의 Glu의 Lys 또는 Arg에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp 또는 Glu에서의 치환을 조합하는 것이 한층 더 바람직하다.

[0253] 바람직한 또 다른 형태에 있어서, 변이형 Fc 영역은, 인간 IgG1 서브클래스에 속하는 항체의 중쇄의 아미노산 서열 중, EU 인덱스로 표시되는 234번째의 Leu의 Ala로의 치환, EU 인덱스로 표시되는 235번째의 Leu의 Ala로의 치환, 및 EU 인덱스로 표시되는 237번째의 Gly의 Ala로의 치환을 갖는다. 이 형태에 관한 변이형 Fc 영역으로서는, 예를 들어 서열 번호 72로 표시되는 g1S, 또는 서열 번호 156으로 표시되는 Eg1S의 Fc 영역 중, 234번째의 Leu가 Ala로, 235번째의 Leu가 Ala로, 237번째의 Gly가 Ala로 치환되어 있는 아미노산 서열을 갖는 면역 글로불린의 Fc 영역(이하, g1S LALAGA, 또는 Eg1S LALAGA라고 기재, 서열 번호 162, 164) 등을 들 수 있다. 본 발명의 DcR3 개변체가 이 형태에 관한 변이형 Fc 영역을 포함하는 경우, 본 발명의 DcR3 개변체에 포함되는 제1 키메라형 시스템인 리치 영역으로서는, 야생형 DcR3의 CRD1이 OPG의 CRD1로 치환되며, 또한 야생형 DcR3의 CRD4가 OPG의 CRD4로 치환되어 있는 제1 키메라형 시스템인 리치 영역이 바람직하다. 또한, 본 발명의 DcR3 개변체가 이 형태에 관한 변이형 Fc 영역을 포함하는 경우, 본 발명의 DcR3 개변체에 포함되는 제2 키메라형 시스템인 리치 영역은, 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환, 또는 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환 및 58번째의 Arg의 다른 아미노산에서의 치환을 갖는 것이 바람직하다. 57번째의 Glu와 치환되는 다른 아미노산은, Lys, Leu, Arg, Val, Ala, Phe, His, Ile 및 Met로부터 선택하는 것이 바람직하고, Lys, Leu, Arg 및 Val로부터 선택하는 것이 더욱 바람직하다. 58번째의 Arg와 치환되는 다른 아미노산은, Asp, Glu 및 Thr로부터 선택하는 것이 바람직하고, Asp 및 Glu로부터 선택하는 것이 더욱 바람직하다. 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환과, 58번째의 Arg의 다른 아미노산에서의 치환을 조합하는 경우, 57번째의 Glu의 Lys, Leu, Arg, Val, Ala, Phe, His, Ile 또는 Met에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp, Glu 또는 Thr에서의 치환을 조합하는 것이 바람직하고, 57번째의 Glu의 Lys, Leu, Arg 또는 Val에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp 또는 Glu에서의 치환을 조합하는 것이 더욱 바람직하고, 57번째의 Glu의 Lys 또는 Arg에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp 또는 Glu에서의 치환을 조합하는 것이 한층 더 바람직하다.

[0254] 바람직한 또 다른 형태에 있어서, 변이형 Fc 영역은, 인간 IgG1 서브클래스에 속하는 항체의 중쇄의 아미노산 서열 중, EU 인덱스로 표시되는 434번째의 Asn의 Ala로의 치환을 갖는다. 이 형태에 관한 변이형 Fc 영역으로서는, 예를 들어 서열 번호 72로 표시되는 g1S, 또는 서열 번호 156으로 표시되는 Eg1S의 Fc 영역 중, 434번째의 Asn이 Ala로 치환되어 있는 아미노산 서열을 갖는 면역 글로불린의 Fc 영역(이하, g1S N434A, 또는 Eg1S N434A라고 기재, 서열 번호 312, 160), 서열 번호 162로 표시되는 g1S LALAGA, 또는 서열 번호 164로 표시되는 Eg1S LALAGA의 Fc 영역 중, 434번째의 Asn이 Ala로 치환되어 있는 아미노산 서열을 갖는 면역 글로불린의 Fc 영역(이하, g1S LALAGANA, 또는 Eg1S LALAGANA라고 기재, 서열 번호 313, 166) 등을 들 수 있다. 본 발명의 DcR3 개변체가 이 형태에 관한 변이형 Fc 영역을 포함하는 경우, 본 발명의 DcR3 개변체에 포함되는 제1 키메라형 시스템인 리치 영역으로서는, 야생형 DcR3의 CRD1이 OPG의 CRD1로 치환되며, 또한 야생형 DcR3의 CRD4가 OPG의 CRD4로 치환되어 있는 제1 키메라형 시스템인 리치 영역이 바람직하다. 또한, 본 발명의 DcR3 개변체가 이 형태에 관한 변이형 Fc 영역을 포함하는 경우, 본 발명의 DcR3 개변체에 포함되는 제2 키메라형 시스템인 리치 영역은, 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환, 또는 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환 및 58번째의 Arg의 다른 아미노산에서의 치환을 갖는 것이 바람직하다. 57번째의 Glu와 치환되는 다른 아미노산은, Lys, Leu, Arg, Val, Ala, Phe, His, Ile 및 Met로부터 선택하는 것이 바람직하고, Lys, Leu, Arg 및 Val로부터 선택하는 것이 더욱 바람직하다. 58번째의 Arg와 치환되는 다른 아미노산은, Asp, Glu 및 Thr로부터 선택하는 것이 바람직하고, Asp 및 Glu로부터 선택하는 것이 더욱 바람직하다. 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환과, 58번째의 Arg의 다른 아미노산에서의 치환을 조합하는 경우, 57번째의 Glu의 Lys, Leu, Arg, Val, Ala, Phe, His, Ile 또는 Met에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp, Glu 또는 Thr에서의 치환을 조합하는 것이 바람직하고, 57번째의 Glu의 Lys, Leu, Arg 또는 Val에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp 또는 Glu에서의 치환을 조합하는 것이 더욱 바람직하고, 57번째의 Glu의 Lys 또는 Arg에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp 또는 Glu에서의 치환을 조합하는 것이 한층 더 바람직하다.

[0255] 바람직한 또 다른 형태에 있어서, 변이형 Fc 영역은, 인간 IgG1 서브클래스에 속하는 항체의 중쇄의 아미노산 서열 중, EU 인덱스로 표시되는 252번째의 Met의 Tyr로의 치환, EU 인덱스로 표시되는 254번째의 Ser의 Thr로의 치환, 및 EU 인덱스로 표시되는 256번째의 Thr의 Glu로의 치환을 갖는다. 이 형태에 관한 변이형 Fc 영역으로서는, 예를 들어 서열 번호 72로 표시되는 g1S, 또는 서열 번호 156으로 표시되는 Eg1S의 Fc 영역 중, 252번째의 Met가 Tyr로, 254번째의 Ser이 Thr로, 256번째의 Thr이 Glu로 치환되어 있는 아미노산 서열을 갖는 면역 글로불린의 Fc 영역(이하, g1S YTE, 또는 Eg1S YTE라고 기재, 서열 번호 311, 158) 등을 들 수 있다. 본 발명의

DcR3 개변체가 이 형태에 관한 변이형 Fc 영역을 포함하는 경우, 본 발명의 DcR3 개변체에 포함되는 제1 키메라형 시스테인 리치 영역으로서, 야생형 DcR3의 CRD1이 OPG의 CRD1로 치환되며, 또한 야생형 DcR3의 CRD4가 OPG의 CRD4로 치환되어 있는 제1 키메라형 시스테인 리치 영역이 바람직하다. 또한, 본 발명의 DcR3 개변체가 이 형태에 관한 변이형 Fc 영역을 포함하는 경우, 본 발명의 DcR3 개변체에 포함되는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역은, 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환, 또는 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환 및 58번째의 Arg의 다른 아미노산에서의 치환을 갖는 것이 바람직하다. 57번째의 Glu와 치환되는 다른 아미노산은, Lys, Leu, Arg, Val, Ala, Phe, His, Ile 및 Met로부터 선택하는 것이 바람직하고, Lys, Leu, Arg 및 Val로부터 선택하는 것이 더욱 바람직하다. 58번째의 Arg와 치환되는 다른 아미노산은, Asp, Glu 및 Thr로부터 선택하는 것이 바람직하고, Asp 및 Glu로부터 선택하는 것이 더욱 바람직하다. 57번째의 Glu의 다른 아미노산에서의 치환과, 58번째의 Arg의 다른 아미노산에서의 치환을 조합하는 경우, 57번째의 Glu의 Lys, Leu, Arg, Val, Ala, Phe, His, Ile 또는 Met에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp, Glu 또는 Thr에서의 치환을 조합하는 것이 바람직하고, 57번째의 Glu의 Lys, Leu, Arg 또는 Val에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp 또는 Glu에서의 치환을 조합하는 것이 더욱 바람직하고, 57번째의 Glu의 Lys 또는 Arg에서의 치환과, 58번째의 Arg의 Asp 또는 Glu에서의 치환을 조합하는 것이 한층 더 바람직하다.

- [0256] 변이형 Fc 영역으로서, 이들에 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어 서열 번호 72, 74, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 311, 312 또는 313에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나, 혹은 해당 아미노산 서열을 포함하는 변이형 Fc 영역을 들 수 있다.
- [0257] 키메라형 시스테인 리치 영역의 N 말단 또는 C 말단측에, 추가로 동종 또는 이종의 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질을 연결하기 위해 부가하는 펩티드 링커로서는, 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어 IEGRMD 링커 또는 GS 링커 등의 펩티드 링커, 화학 링커 등을 들 수 있다.
- [0258] 본 발명의 DcR3 개변체로서, 가장 바람직하게는, 제1 또는 제2 키메라형 시스테인 리치 영역과 Fc 영역 또는 변이형 Fc 영역을 포함하는 DcR3 개변체를 들 수 있다.
- [0259] 일 양태에 있어서, 본 발명의 DcR3 개변체에 포함되는 아미노산 서열로서는, 예를 들어 서열 번호 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44 또는 46에 기재된 아미노산 서열, 혹은 해당 아미노산 서열에 있어서 1 내지 30개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열을 들 수 있다. 이 양태에 있어서, 본 발명의 DcR3 개변체는, 상기 아미노산 서열로 이루어져도 되고, 상기 아미노산 서열을 포함해도 되지만, 상기 아미노산 서열로 이루어지는 것이 바람직하다. 또한, 상기 아미노산 서열은 HBD를 포함한다.
- [0260] 다른 양태에 있어서, 본 발명의 DcR3 개변체에 포함되는 아미노산 서열로서는, 예를 들어 서열 번호 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 180, 182, 184, 186, 188, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284 또는 286에 기재된 아미노산 서열, 혹은 해당 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 30개의 아미노산이 결실, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열을 들 수 있다. 이 양태에 있어서, 본 발명의 DcR3 개변체는, 상기 아미노산 서열로 이루어져도 되고, 상기 아미노산 서열을 포함해도 되지만, 상기 아미노산 서열로 이루어지는 것이 바람직하다. 또한, 상기 아미노산 서열은 HBD를 포함하지 않는다.
- [0261] 다른 양태에 있어서, 본 발명의 DcR3 개변체에 포함되는 아미노산 서열로서는, 예를 들어 서열 번호 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 180, 182, 184, 186, 188, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284 또는 286에 기재된 아미노산 서열, 혹은 해당 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 30개의 아미노산이 결실, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열과, 변이형 Fc 영역으로서, 서열 번호 72, 74, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 311, 312 또는 313에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 들 수 있다.
- [0262] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명의 DcR3 개변체에 포함되는 아미노산 서열로서는, 예를 들어 서열 번호 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 150, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336 또는 337에 기재된 아미노산 서열, 혹은 해당 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 30개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열을 들 수 있다. 이 양태에 있어서, 본 발명의 DcR3 개변체는, 상기 아미노산 서열로 이루어져도 되고, 상기 아미노산 서열을 포함해도 되지만, 상기 아미노산 서열로 이루어지는 것이 바람직하다. 또한, 상기 아미노산 서열은, Fc 영역 또는 그의 변이체(변이형 Fc 영역)를 포함한다.

[0263]

또한, 서열 번호 76은, 키메라 B-Fc(IEGRMD g1S)(키메라 B와, IEGRMD 링커와, Fc(g1S)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 78은, 키메라 C-Fc(IEGRMD g1S)(키메라 C와, IEGRMD 링커와, Fc(g1S)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 80은, 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S)(키메라 A와, IEGRMD 링커와, Fc(g1S)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 82는, 키메라 A-Fc(g4PEK)(키메라 A와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 84는, 103-1230PG-Fc(g4PEK)(103-1230PG와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 86은, N131S/N144S-Fc(g4PEK)(N131S/N144S와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 88은, T133A/S146A-Fc(g4PEK)(T133A/S146A와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 90은, N131S/N144S/N157S-Fc(g4PEK)(N131S/N144S/N157S와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 92는, T133A/S146A/T159A-Fc(g4PEK)(T133A/S146A/T159A와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 94는, 키메라 A-E57K-Fc(g4PEK)(키메라 A-E57K와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 96은, 키메라 A-E57L-Fc(g4PEK)(키메라 A-E57L과, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 98은, 키메라 A-R60K-Fc(g4PEK)(키메라 A-R60K와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 150은, 키메라 A-Fc(g1S)(키메라 A와, Fc(g1S)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 168은, 키메라 A-Fc(Eg1S)(키메라 A와, Fc(Eg1S)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 170은, 키메라 A-Fc(Eg1S-YTE)(키메라 A와, Fc(Eg1S YTE)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 172는, 키메라 A-Fc(Eg1S-N434A)(키메라 A와, Fc(Eg1S-N434A)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 174는, 키메라 A-Fc(g1S-LALAGA)(키메라 A와, Fc(g1S-LALAGA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 176은, 키메라 A-Fc(Eg1S-LALAGA)(키메라 A와, Fc(Eg1S-LALAGA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 178은, 키메라 A-Fc(Eg1S-LALAGANA)(키메라 A와, Fc(Eg1S-LALAGANA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 190은, 키메라 A-E57R-Fc(g4PEK)(키메라 A-E57R과, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 192는, 키메라 A-E57V-Fc(g4PEK)(키메라 A-E57V와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 194는, 키메라 A-E57K_R58D-Fc(g4PEK)(키메라 A-E57K_R58D와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 196은, 키메라 A-E57K_R58E-Fc(g4PEK)(키메라 A-E57K_R58E와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 198은, 키메라 A-E57R_R58D-Fc(g4PEK)(키메라 A-E57R_R58D와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 200은, 키메라 A-E57K-Fc(Eg1S)(키메라 A-E57K와, Fc(Eg1S)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 202는, 키메라 A-E57L-Fc(Eg1S)(키메라 A-E57L과, Fc(Eg1S)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 204는, 키메라 A-E57R-Fc(Eg1S)(키메라 A-E57R과, Fc(Eg1S)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 206은, 키메라 A-E57V-Fc(Eg1S)(키메라 A-E57V와, Fc(Eg1S)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 208은, 키메라 A-E57K_R58D-Fc(Eg1S)(키메라 A-E57K_R58D와, Fc(Eg1S)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 210은, 키메라 A-E57K_R58E-Fc(Eg1S)(키메라 A-E57K_R58E와, Fc(Eg1S)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 212는, 키메라 A-E57R_R58D-Fc(Eg1S)(키메라 A-E57R_R58D와, Fc(Eg1S)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 214는, 키메라 A-E57K-Fc(Eg1S YTE)(키메라 A-E57K와, Fc(Eg1S YTE)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 216은, 키메라 A-E57L-Fc(Eg1S YTE)(키메라 A-E57L과, Fc(Eg1S YTE)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 218은, 키메라 A-E57R-Fc(Eg1S YTE)(키메라 A-E57R과, Fc(Eg1S YTE)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 220은, 키메라 A-E57V-Fc(Eg1S YTE)(키메라 A-E57V와, Fc(Eg1S YTE)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 222는, 키메라 A-E57K_R58D-Fc(Eg1S YTE)(키메라 A-E57K_R58D와, Fc(Eg1S YTE)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 224는, 키메라 A-E57K_R58E-Fc(Eg1S YTE)(키메라 A-E57K_R58E와, Fc(Eg1S YTE)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 226은, 키메라 A-E57R_R58D-Fc(Eg1S YTE)(키메라 A-E57R_R58D와, Fc(Eg1S YTE)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 228은, 키메라 A-E57K-Fc(Eg1S N434A)(키메라 A-E57K와, Fc(Eg1S N434A)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 230은, 키메라 A-E57L-Fc(Eg1S N434A)(키메라 A-E57L과, Fc(Eg1S N434A)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 232는, 키메라 A-E57R-Fc(Eg1S N434A)(키메라 A-E57R과, Fc(Eg1S N434A)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 234는, 키메라 A-E57V-Fc(Eg1S N434A)(키메라 A-E57V와, Fc(Eg1S N434A)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 236은, 키메라 A-E57K_R58D-Fc(Eg1S N434A)(키메라 A-E57K_R58D와, Fc(Eg1S N434A)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 238은, 키메라 A-E57K_R58E-Fc(Eg1S N434A)(키메라 A-E57K_R58E와, Fc(Eg1S N434A)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 240은, 키메라 A-E57R_R58D-Fc(Eg1S N434A)(키메라 A-E57R_R58D와, Fc(Eg1S N434A)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 242는, 키메라 A-E57K-

Fc(Eg1S LALAGA)(키메라 A-E57K와, Fc(Eg1S LALAGA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 244는, 키메라 A-E57L-Fc(Eg1S LALAGA)(키메라 A-E57L과, Fc(Eg1S LALAGA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 246은, 키메라 A-E57R-Fc(Eg1S LALAGA)(키메라 A-E57R과, Fc(Eg1S LALAGA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 248은, 키메라 A-E57V-Fc(Eg1S LALAGA)(키메라 A-E57V와, Fc(Eg1S LALAGA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 250은, 키메라 A-E57K_R58D-Fc(Eg1S LALAGA)(키메라 A-E57K_R58D와, Fc(Eg1S LALAGA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 252는, 키메라 A-E57K_R58E-Fc(Eg1S LALAGA)(키메라 A-E57K_R58E와, Fc(Eg1S LALAGA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 254는, 키메라 A-E57R_R58D-Fc(Eg1S LALAGA)(키메라 A-E57R_R58D와, Fc(Eg1S LALAGA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 256은, 키메라 A-E57K-Fc(Eg1S LALAGANA)(키메라 A-E57K와, Fc(Eg1S LALAGANA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 258은, 키메라 A-E57L-Fc(Eg1S LALAGANA)(키메라 A-E57L과, Fc(Eg1S LALAGANA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 260은, 키메라 A-E57R-Fc(Eg1S LALAGANA)(키메라 A-E57R과, Fc(Eg1S LALAGANA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 262는, 키메라 A-E57V-Fc(Eg1S LALAGANA)(키메라 A-E57V와, Fc(Eg1S LALAGANA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 264는, 키메라 A-E57K_R58D-Fc(Eg1S LALAGANA)(키메라 A-E57K_R58D와, Fc(Eg1S LALAGANA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 266은, 키메라 A-E57K_R58E-Fc(Eg1S LALAGANA)(키메라 A-E57K_R58E와, Fc(Eg1S LALAGANA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 268은, 키메라 A-E57R_R58D-Fc(Eg1S LALAGANA)(키메라 A-E57R_R58D와, Fc(Eg1S LALAGANA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 288은, 키메라 A-E57A-Fc(g4PEK)(키메라 A-E57A와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 290은, 키메라 A-E57F-Fc(g4PEK)(키메라 A-E57F와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 292는, 키메라 A-E57H-Fc(g4PEK)(키메라 A-E57H와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 294는, 키메라 A-E57I-Fc(g4PEK)(키메라 A-E57I와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 296은, 키메라 A-E57M-Fc(g4PEK)(키메라 A-E57M과, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 298은, 키메라 A-E57K_R58T-Fc(g4PEK)(키메라 A-E57K_R58T와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 300은, 키메라 A-E57L_R58E-Fc(g4PEK)(키메라 A-E57L_R58E와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 302는, 키메라 A-E57V_R58T-Fc(g4PEK)(키메라 A-E57V_R58T와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 304는, 키메라 A-E57V_R58E-Fc(g4PEK)(키메라 A-E57V_R58E와, Fc(g4PEK)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 314는, 키메라 A-Fc(g1S YTE)(키메라 A와, Fc(g1S YTE)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 315는, 키메라 A-Fc(g1S N434A)(키메라 A와, Fc(g1S N434A)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 316은, 키메라 A-Fc(g1S LALAGANA)(키메라 A와, Fc(g1S LALAGANA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 317은, 키메라 A-E57K-Fc(g1S YTE)(키메라 A-E57K와, Fc(g1S YTE)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 318은, 키메라 A-E57L-Fc(g1S YTE)(키메라 A-E57L과, Fc(g1S YTE)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 319는, 키메라 A-E57R-Fc(g1S YTE)(키메라 A-E57R과, Fc(g1S YTE)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 320은, 키메라 A-E57V-Fc(g1S YTE)(키메라 A-E57V와, Fc(g1S YTE)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 321은, 키메라 A-E57K_R58D-Fc(g1S YTE)(키메라 A-E57K_R58D와, Fc(g1S YTE)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 322는, 키메라 A-E57K_R58E-Fc(g1S YTE)(키메라 A-E57K_R58E와, Fc(g1S YTE)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 323은, 키메라 A-E57R_R58D-Fc(g1S YTE)(키메라 A-E57R_R58D와, Fc(g1S YTE)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 324는, 키메라 A-E57K-Fc(g1S N434A)(키메라 A-E57K와, Fc(g1S N434A)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 325는, 키메라 A-E57L-Fc(g1S N434A)(키메라 A-E57L과, Fc(g1S N434A)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 326은, 키메라 A-E57R-Fc(g1S N434A)(키메라 A-E57R과, Fc(g1S N434A)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 327은, 키메라 A-E57V-Fc(g1S N434A)(키메라 A-E57V와, Fc(g1S N434A)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 328은, 키메라 A-E57K_R58D-Fc(g1S N434A)(키메라 A-E57K_R58D와, Fc(g1S N434A)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 329는, 키메라 A-E57K_R58E-Fc(g1S N434A)(키메라 A-E57K_R58E와, Fc(g1S N434A)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 330은, 키메라 A-E57R_R58D-Fc(g1S N434A)(키메라 A-E57R_R58D와, Fc(g1S N434A)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 331은, 키메라 A-E57K-Fc(g1S LALAGANA)(키메라 A-E57K와, Fc(g1S LALAGANA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 332는, 키메라 A-E57L-Fc(g1S LALAGANA)(키메라 A-E57L과, Fc(g1S LALAGANA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 333은, 키메라 A-E57R-Fc(g1S LALAGANA)(키메라 A-E57R과, Fc(g1S LALAGANA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 334는, 키메라 A-E57V-

Fc(g1S LALAGANA)(키메라 A-E57V와, Fc(g1S LALAGANA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 335는, 키메라 A-E57K_R58D-Fc(g1S LALA GANA)(키메라 A-E57K_R58D와, Fc(g1S LALAGANA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 336은, 키메라 A-E57K_R58E-Fc(g1S LALAGANA)(키메라 A-E57K_R58E와, Fc(g1S LALAGANA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열, 서열 번호 337은, 키메라 A-E57R_R58D-Fc(g1S LALAGANA)(키메라 A-E57R_R58D와, Fc(g1S LALAGANA)를 융합시킨 DcR3 개변체)의 아미노산 서열을 나타낸다.

[0264] 상기 양태의 어떤 경우든, 상기 아미노산 서열에 대하여 가해지는 변이(수식)에는, 천연의 돌연변이 및 인공적인 아미노산의 치환, 결실, 삽입 또는 부가 모두 포함된다. 또한, 상기 양태의 어떤 경우든, 상기 아미노산 서열에 있어서, 1 내지 30개의 아미노산이 결실, 치환, 삽입 또는 부가된 서열로서는, 1개 혹은 2개 이상, 바람직하게는 2 내지 30개, 보다 바람직하게는 2 내지 10개, 특히 바람직하게는 2 내지 5개의 아미노산이 치환, 결실, 삽입 또는 부가된 아미노산 서열, 혹은 해당 아미노산 서열과 80% 이상, 바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 예를 들어 93% 이상, 95% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 들 수 있다.

[0265] 본 발명의 DcR3 개변체는, 생물 활성 또는 그의 특성, 혈중 반감기 등의 체내 동태, 혹은 단백질의 안정성 등의 물리 또는 화학적인 특성의 변경을 목적으로, 추가로 화학 수식되어 있어도 된다.

[0266] 화학 수식으로서, 예를 들어 폴리에틸렌글리콜(PEG)화, 아세틸화, 아마이드화 또는 인산화 등을 들 수 있으며, 특히 바람직하게는 PEG화이다. PEG화는, 예를 들어 단백질의 N 말단의 아미노기, 혹은 Lys의 ε 아미노기, 카르복실기, 티올기 또는 히드록실기 등의 관능기를 측쇄에 갖는 아미노산 잔기에 하나 또는 복수의 PEG 분자를 결합시키는 것이다.

[0267] PEG 분자의 평균 분자량은, 이하에 한정되지 않지만, 약 3000 내지 약 50000의 범위에서 사용 가능하다.

[0268] PEG 분자를 DcR3 개변체에 결합시키는 방법으로서, PEG 말단 부분에, 예를 들어 카르복실기, 포르밀(알데히드)기, N-히드록시숙신이미드에스테르기, 아미노기, 티올기 또는 말레이미드기 등의 활성기를 도입하고, DcR3 개변체의 측쇄에 갖는 아미노기, 카르복실기, 티올기 또는 히드록실기 등의 관능기와 반응시키는 방법을 들 수 있다.

[0269] 시그널 펩티드는, 한정되는 것은 아니지만, DcR3 개변체에 포함되는 N 말단측의 CRD 도메인이 인간 DcR3 유래인 경우에는, 서열 번호 2의 1 내지 29번째의 아미노산 서열을 포함하는 인간 DcR3의 시그널 펩티드를 들 수 있다. 또한, DcR3 개변체에 포함되는 N 말단측의 CRD 도메인이 인간 OPG 유래인 경우에는, 서열 번호 14의 1 내지 21번째의 아미노산 서열을 포함하는 인간 OPG 유래의 시그널 펩티드를 들 수 있다. 또한, 인공 서열, 발현 벡터 유래의 서열, DcR3 개변체를 발현시키는 숙주 세포에 적합한 다른 단백질 유래의 서열 모두 본 발명의 시그널 펩티드에 포함된다. 시그널 펩티드를 포함하는 DcR3 개변체는 미성숙형의 폴리펩티드이며, 일 실시 형태에서는 성숙 과정에서 시그널 펩티드는 절단된다. 본 발명의 DcR3 개변체에는, 상기 시그널 펩티드의 절단이 예측 부위와 다른 위치에서 절단된, 다른 N 말단을 갖는 것도 포함된다.

[0270] 5. DcR3 개변체의 제조 방법

[0271] 본 발명의 DcR3 개변체는, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press(2001) 등에 기재된 방법 등을 사용하여, 예를 들어 이하의 방법에 의해, 해당 DcR3 개변체를 코드하는 DNA를 숙주 세포 중에서 발현시켜, 제조할 수 있다.

[0272] 시그널 펩티드는, 한정되는 것은 아니지만, DcR3 개변체에 포함되는 N 말단측의 CRD 도메인이 인간 DcR3 유래인 경우에는, 서열 번호 2의 1 내지 29번째의 아미노산 서열을 포함하는 인간 DcR3의 시그널 펩티드를 들 수 있다. 또한, DcR3 개변체에 포함되는 N 말단측의 CRD 도메인이 인간 OPG 유래인 경우에는, 서열 번호 14의 1 내지 21번째의 아미노산 서열을 포함하는 인간 OPG 유래의 시그널 펩티드를 들 수 있다. 또한, 인공 서열, 발현 벡터 유래의 서열, DcR3 개변체를 발현시키는 숙주 세포에 적합한 다른 단백질 유래의 서열 모두 본 발명의 DcR3 개변체의 제조에 사용할 수 있다. 본 발명의 DcR3 개변체에는, 상기 시그널 펩티드의 절단이 예측 부위와 다른 위치에서 절단된, 다른 N 말단을 갖는 것도 포함된다.

[0273] 본 발명의 DcR3 개변체는, 아미노산 치환 전의 야생형 DcR3의 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열, DcR3 개변체의 시스테인 리치 영역의 아미노산 서열, 또는 DcR3 개변체의 아미노산 서열에 기초하여 인공적으로 설계함으로써 취득할 수도, 돌연변이체를 분석함으로써 취득할 수도 있다. 돌연변이 도입법으로서, 프라이머를 사용하는 PCR법을 이용한 부위 특이적 돌연변이 유발법이 바람직하다(Kunkel 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1985, 82: 488-492). 그 밖에, 변이 도입한 유전자를 전체 합성하는 방법이나, 변이를 포함하는 프라이머를 사

용하여, 변이 부위보다 앞의 부분과 뒤의 부분으로 나누어 PCR을 행하여, 해당 2 단편을, 변이를 포함하는 영역의 오버랩에 의해 연결시키고, In-fusion 클로닝법(Clontech사) 등에 의해 벡터에 삽입하는 방법을 들 수 있다.

[0274] 목적의 결합 양식을 갖는 변이의 동정 방법으로서, 랜덤으로 변이를 도입한 라이브러리를 제작하고, 파지나 효모 등에 디스플레이시켜, 결합 활성에 의해 스크리닝함으로써 목적의 결합 양식을 갖는 변이체를 취득하는 방법을 들 수 있다. 혹은, 특정 아미노산을 다른 아미노산으로 치환하기 위한 DNA 변이를 도입한 벡터를 숙주 세포 중에서 발현시켜 제조하고, 목적의 결합 양식을 갖는 변이체를 취득하는 방법을 들 수 있다. 본 발명의 DcR3 개변체를 코드하는 DNA는, 본 발명의 DcR3 개변체의 아미노산 서열로부터, 이것을 코드하는 염기 서열을 설계하고, DNA 합성기에 의해 합성할 수 있다. 또한 인간 등의 cDNA를 주형으로 한 PCR에 의해 단리할 수도 있다.

[0275] 상기에서 얻어진 본 발명의 DcR3 개변체를 코드하는 DNA를 적당한 발현 벡터의 프로모터 하류에 삽입함으로써, 재조합 벡터를 제작하고, 해당 재조합 벡터를, 해당 발현 벡터에 적합한 숙주 세포에 도입한다.

[0276] DcR3 개변체를 코드하는 DNA의 염기 서열로서는, 숙주 내에서의 발현에 최적인 코돈으로 되도록 염기를 치환할 수 있고, 이에 의해 목적으로 하는 DcR3 개변체의 생산율을 향상시킬 수 있다. 상기 해당 DcR3 개변체를 코드하는 DNA를 제작할 때, 그의 5' 말단에 분비 단백질의 시그널 펩티드를 코드하는 DNA를 부가하여 제작하고, 해당 DNA를 사용하여, 상기과 마찬가지로 하여 재조합 벡터를 제작하고, 숙주 세포에 도입함으로써, 해당 펩티드를 배지 중에 분비시켜 제조할 수 있다. 시그널 펩티드로서는, 예를 들어 DcR3 혹은 OPG 유래의 서열, 인공 서열, 발현 벡터 유래의 서열, 또는 숙주 세포에 적합한 그 밖의 단백질 유래의 서열 등을 들 수 있다.

[0277] 일 양태에 있어서, DcR3 개변체의 아미노산 서열을 코드하는 DNA의 염기 서열로서는, 예를 들어 서열 번호 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43 및 45에 기재된 염기 서열을 들 수 있다.

[0278] 다른 양태에 있어서, DcR3 개변체의 아미노산 서열을 코드하는 DNA의 염기 서열로서는, 예를 들어 서열 번호 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 179, 181, 183, 185, 187, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283 및 285에 기재된 염기 서열을 들 수 있다.

[0279] 또 다른 양태에 있어서, DcR3 개변체의 아미노산 서열을 코드하는 DNA의 염기 서열로서는, 예를 들어 서열 번호 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 149, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301 및 303에 기재된 염기 서열을 들 수 있다.

[0280] 발현 벡터로서는, 사용하는 숙주 세포에 있어서의 자율 복제 또는 염색체 중으로의 도입이 가능하고, 폴리펩티드를 코드하는 DNA를 전사할 수 있는 위치에, 적당한 프로모터를 함유하고 있는 것이면 모두 사용할 수 있다.

[0281] 숙주 세포로서는, 예를 들어 효모, 곤충 세포, 동물 세포 등, DcR3 개변체를 코드하는 유전자를 발현할 수 있는 것이면 모두 사용할 수 있다. 바람직하게는, 단백질을 글리코실화할 수 있는 효모, 동물 세포, 또는 곤충 세포를 들 수 있다.

[0282] 효모로서는, 예를 들어 사카로미세스(*Saccharomyces*)속, 쉬조사카로미세스(*Schizosaccharomyces*)속, 클루이베로미세스(*Kluyveromyces*)속, 트리코스포론(*Trichosporon*)속, 쉬와니오미세스(*Schwanniomyces*)속, 피키아(*Pichia*)속, 칸디다(*Candida*)속 등에 속하는 미생물, 예를 들어 사카로미세스 세레비시아(*Saccharomyces cerevisiae*), 쉬조사카로미세스 폼베(*Schizosaccharomyces pombe*), 클루이베로미세스 락티스(*Kluyveromyces lactis*), 트리코스포론 플루란스(*Trichosporon pullulans*), 쉬와니오미세스 알루비우스(*Schwanniomyces alluvius*), 또는 칸디다 유틸리스(*Candida utilis*) 등을 들 수 있다.

[0283] 곤충 세포로서는, 예를 들어 스포도프테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*)의 난소 세포인 Sf9, Sf21[Baculovirus Expression Vectors, A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Company, New York(1992)], 트리코플루시아 니(*Trichoplusia ni*)의 난소 세포인 High 5(인비트로젠사제), 또는 드로소필라 멜라노가스테르(*Drosophila melanogaster*)의 말기배 유래의 S2(Schneider 2) 세포(Thermo Scientific사) 등을 들 수 있다.

[0284] 동물 세포로서는, 예를 들어 인간의 세포인 나말바(*Namalwa*) 세포, 원숭이의 세포인 COS 세포, 차이니스·햄스터의 세포인 CHO 세포[*Journal of Experimental Medicine*, 108, 945(1958); *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 60, 1275(1968); *Genetics*, 55, 513(1968); *Chromosoma*, 41, 129(1973); *Methods in Cell Science*, 18, 115(1996); *Radiation Research*, 148, 260(1997); *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77, 4216(1980); *Proc. Natl.*

Acad. Sci. USA, 60, 1275(1968); Cell, 6, 121(1975); Molecular Cellgenetics, Appendix I, II(pp.883-900), CHO/DG44, CHO-K1(ATCC 번호: CCL-61), Freestyle CHO-S 세포, 디히드로엽산 환원 효소 유전자가 결손된 CHO 세포[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 4216(1980)], 6-푸코오스 전이 효소 유전자가 결손된 CHO 세포(국제 공개 제2005/035586호, 국제 공개 제02/31140호), 인간의 세포인 293 세포(ATCC 번호: CRL-1573), Freestyle 293F 세포, Expi293 세포(Thermo Scientific사), DUKXB11(ATCC 번호: CCL-9096), Pro-5(ATCC 번호: CCL-1781), CHO-S(Life Technologies, Cat#11619), Pro-3, 래트 미엘로마 세포 YB2/3HL.P2.G11.16Ag.20(또는 YB2/0이라고도 함), 마우스 미엘로마 세포 NS0, 마우스 미엘로마 세포 SP2/0-Ag14, 또는 시리안 햄스터 세포 BHK, HBT5637(일본 특허 공개 소63-299호 공보) 등을 들 수 있다.

[0285] 효모를 숙주 세포로서 사용하는 경우에는, 발현 벡터로서, 예를 들어 YEP13(ATCC 번호: 37115), YEpl2(ATCC37051), YCp50(ATCC37419), pH519 또는 pH515 등을 들 수 있다.

[0286] 프로모터로서는, 효모 균주 중에서 발현할 수 있는 것이면 어느 것을 사용해도 되며, 예를 들어 헥소오스 키나아제 등의 해당계의 유전자 프로모터, PHO5 프로모터, PGK 프로모터, GAP 프로모터, ADH 프로모터, gal 1 프로모터, gal 10 프로모터, 히트 쇼크 폴리펩티드 프로모터, MF α 1 프로모터, 또는 CUP 1 프로모터 등을 들 수 있다.

[0287] 재조합 벡터의 도입 방법으로서는, 효모에 DNA를 도입하는 방법이면 모두 사용할 수 있으며, 예를 들어 일렉트로포레이션법[Methods Enzymol., 194, 182(1990)], 스페로플라스트법[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75, 1929(1978)], 아세트산리튬법[J. Bacteriology, 153, 163(1983)], 또는 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75, 1929(1978)에 기재된 방법 등을 들 수 있다.

[0288] 곤충 세포를 숙주로서 사용하는 경우에는, 예를 들어 커런트·프로토콜즈·인·몰리큘러·바이올로지, Baculovirus Expression Vectors, A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Company, New York(1992), Bio/Technology, 6, 47(1988) 등에 기재된 방법에 의해 펩티드를 발현할 수 있다.

[0289] 즉, 재조합 유전자 도입 벡터 및 결손형 바쿨로바이러스 계통을 곤충 세포에 공동입하여 곤충 세포 배양 상청 중에 재조합 바이러스를 얻은 후, 추가로 재조합 바이러스를 곤충 세포에 감염시켜, 펩티드를 발현시킬 수 있다.

[0290] 해당 방법에 있어서 사용되는 유전자 도입 벡터로서는, 예를 들어 pVL1392, pVL1393(백톤 디킨슨사제), 또는 pBlueBac4.5(인비트로젠사제) 등을 들 수 있다.

[0291] 바쿨로바이러스로서는, 예를 들어 밤나방과 곤충에 감염되는 바이러스인 오토그래파·캘리포니카·뉴클리어·폴리헤드로시스·바이러스(Autographa californica nuclear polyhedrosis virus) 등을 사용할 수 있다.

[0292] 재조합 바이러스를 조제하기 위한, 곤충 세포로의 상기 재조합 유전자 도입 벡터 및 상기 바쿨로바이러스의 공동입 방법으로서, 예를 들어 인산칼슘법(일본 특허 공개 평2-227075호 공보) 또는 리포펙션법[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7413(1987)] 등을 들 수 있다.

[0293] 곤충 세포 드로소필라 멜라노가스터(Drosophila melanogaster)의 말기배 유래의 S2(Schneider 2) 세포(Thermo Scientific사)를 숙주로서 사용하는 경우에는, 예를 들어 Mol. Biotechnol., 2015, 10: p.914-922 등에 기재된 방법에 의해, pMTBiPV5-HisA(Thermo Scientific사) 등의 유전자 도입 벡터를, 인산칼슘법에 의해 숙주 세포에 도입함으로써, 펩티드를 발현할 수 있다.

[0294] 동물 세포를 숙주로서 사용하는 경우에는, 발현 벡터로서, 예를 들어 pCI 포유류 발현 벡터(Promega사), pcDNA3.1(+)(인비트로젠사제), pcDNA I/Amp, pcDNA I, pcDM8(후나코시사제), pAGE107[일본 특허 공개 평3-22979호 공보, Cytotechnology, 3, 133(1990)], pAS3-3(일본 특허 공개 평2-227075호 공보), pCDM8[Nature, 329, 840(1987)], pREP4(인비트로젠사제), pAGE103[J. Biochem., 101, 1307(1987)], pAGE210, pME18SFL3 또는 pKANTEX93(국제 공개 제97/10354호) 등을 들 수 있다.

[0295] 프로모터로서는, 동물 세포 중에서 기능하는 것이면 모두 사용할 수 있는데, 예를 들어 사이토메갈로바이러스(CMV)의 IE(급조기(immediate early)) 유전자의 프로모터, SV40의 초기 프로모터, 레트로바이러스의 프로모터, 메탈로티오네인 프로모터, 히트 쇼크 프로모터, 또는 SR α 프로모터 등을 들 수 있다. 또한, 인간 CMV의 IE 유전자의 인핸서를 프로모터와 함께 사용해도 된다.

[0296] 동물 세포로의 재조합 벡터의 도입 방법으로서, 동물 세포에 DNA를 도입하는 방법이면 모두 사용할 수 있는데, 예를 들어 일렉트로포레이션법[Cytotechnology, 3, 133(1990)], 인산칼슘법(일본 특허 공개 평2-

227075호 공보), 리포펙션법[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7413(1987)], 또는 Virology, 52, 456(1973)에 기재된 방법 등을 들 수 있다.

- [0297] 상술한 방법으로 얻어지는 본 발명의 DcR3 개변체의 발현 벡터, 또는 그것들을 개변한 발현 벡터를 사용하여 해당 DcR3 개변체의 일과성 발현을 행할 수 있다.
- [0298] 발현 벡터를 도입하는 숙주 세포에는, DcR3 개변체를 발현할 수 있는 숙주 세포라면 어떠한 세포라도 사용할 수 있지만, 예를 들어 COS-7 세포(ATCC 번호: CRL1651)를 사용한다[Methods in Nucleic Acids Res., CRC Press, 283(1991)]. COS-7 세포로의 발현 벡터의 도입에는, DEAE-텍스트란법[Methods in Nucleic Acids Res., CRC Press, (1991)], 또는 리포펙션법[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7413(1987)] 등을 사용한다.
- [0299] CHO-S 세포 또는 Expi293 세포(Thermo Scientific사)를 사용하는 경우에는, 발현 벡터의 도입에는 리포펙션법[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7413(1987)] 등을 사용한다.
- [0300] 상술한 방법으로 얻어지는 본 발명의 DcR3 개변체의 발현 벡터, 또는 그것들을 개변한 발현 벡터를 사용하여 해당 DcR3 개변체를 안정적으로 발현하는 형질 전환주를 취득할 수 있다.
- [0301] 발현 벡터의 도입 후, 유전자 재조합 항체를 안정적으로 발현하는 형질 전환주는, G418 황산염 등의 약제를 포함하는 동물 세포 배양용 배지에서 배양함으로써 선택한다(일본 특허 공개 평2-257891호 공보).
- [0302] 형질 전환체가 효모 등의 진핵생물을 숙주로 하여 얻어진 형질 전환체인 경우, 해당 형질 전환체를 배양하는 배지로서, 해당 형질 전환체가 자화할 수 있는 탄소원, 질소원 및/또는 무기 염류 등을 함유하고, 해당 형질 전환체의 배양을 효율적으로 행할 수 있는 배지라면 천연 배지 또는 합성 배지의 어느 것을 사용해도 된다.
- [0303] 탄소원으로서, 해당 형질 전환체가 자화할 수 있는 것이면 되며, 예를 들어 글루코오스, 프룩토오스, 수크로오스, 이것들을 함유하는 당밀, 전분 또는 전분 가수 분해물 등의 탄수화물, 아세트산, 프로피온산 등의 유기산, 에탄올 또는 프로판올 등의 알코올류 등을 사용할 수 있다.
- [0304] 질소원으로서, 예를 들어 암모니아, 염화암모늄, 황산암모늄, 아세트산암모늄, 및/또는 인산암모늄 등의 무기산 혹은 유기산의 암모늄염, 그 밖의 질소 함유 화합물, 그리고 펩톤, 육추출물, 효모 추출물, 옥수수 침지액, 카제인 가수 분해물, 대두박 및 대두박 가수 분해물, 각종 발효균체 및 그의 소화물 등을 사용할 수 있다.
- [0305] 무기염으로서, 예를 들어 인산제1칼륨, 인산제2칼륨, 인산마그네슘, 황산마그네슘, 염화나트륨, 황산제1철, 황산망간, 황산구리 및/또는 탄산칼슘 등을 사용할 수 있다.
- [0306] 배양은, 진탕 배양 또는 심부 통기 교반 배양 등의 호기적 조건 하에서 행하는 것이 바람직하다. 배양 온도는 15 내지 40℃가 바람직하고, 배양 시간은, 통상 16시간 내지 7일간이 바람직하다. 배양 중인 pH는 3.0 내지 9.0으로 유지하는 것이 바람직하다. pH의 조정은, 무기 또는 유기산, 알칼리 용액, 요소, 탄산칼슘, 또는 암모니아 등을 사용하여 행할 수 있다.
- [0307] 또한, 배양 중 필요에 따라, 암피실린 또는 테트라사이클린 등의 항생 물질을 배지에 첨가해도 된다.
- [0308] 곤충 세포를 숙주로 하여 얻어진 형질 전환체를 배양하는 배지로서는, 일반적으로 사용되고 있는 TNM-FH 배지(벡톤·디킨슨사제), Sf-900 II SFM 배지(인비트로젠사제), ExCell1400, ExCell1405(모두 JRH 바이오사이언시스사제), 그레이스(Grace)의 곤충 배지[Nature, 195, 788(1962)], 또는 Schneider's Medium(Thermo Fisher사) 등을 사용할 수 있다.
- [0309] 곤충 세포를 숙주로 하여 얻어진 형질 전환체의 배양은, 통상 pH는 6 내지 7, 온도는 25 내지 30℃가 바람직하며, 1 내지 5일간 행하는 것이 바람직하다. 또한, 배양 중 필요에 따라, 겐타마이신 등의 항생 물질을 배지에 첨가해도 된다.
- [0310] 동물 세포 배양용 배지에는, RPMI1640 배지(인비트로젠사제), GIT 배지(니혼 세이야쿠사제), EX-CELL301 배지(JRH사제), EX-CELL325 PF CHO serum-Free 배지(Sigma Aldrich사), IMDM 배지(인비트로젠사제), Hybridoma-SFM 배지(인비트로젠사제), Eagle의 미니멀·에센셜 배지(MEM)[Science, 122, 501(1952)], 돌베코 개변 이글 배지[Virology, 8, 396(1959)], 199 배지[Proceeding of the Society for the Biological Medicine, 73, 1(1950)] 또는 이들 배지에 FBS 등의 각종 첨가물을 첨가한 배지 등을 사용한다.
- [0311] 동물 세포의 배양은, 통상, 5% CO₂ 존재 하에서 행하는 것이 바람직하고, pH는 6 내지 8, 온도는 30 내지 40℃가 바람직하며, 1 내지 7일간 행하는 것이 바람직하다. 또한, 배양 중 필요에 따라, 카나마이신 또는 페니실린

등의 항생 물질을 배지에 첨가해도 된다.

- [0312] 얻어진 형질 전환주를 배지 중에서 배양함으로써, 배양 상청 중에 DcR3 개변체 또는 DcR3 개변체를 발현 축적시킨다. 또한, 형질 전환주는, DHFR 증폭계(일본 특허 공개 평2-257891호 공보) 등을 이용하여 DcR3 개변체 또는 DcR3 개변체의 발현량을 상승시킬 수 있다.
- [0313] 이상과 같이 하여 배양물 중에 본 발명에 관한 DcR3 개변체를 생성 축적시키고, 해당 배양물로부터 채취함으로써, 본 발명에 관한 DcR3 개변체를 제조할 수 있다.
- [0314] 형질 전환체에 의해 제조된 펩티드를 단리 정제하기 위해서는, 통상의 단백질의 단리 정제법을 사용할 수 있다.
- [0315] 예를 들어, 본 발명의 DcR3 개변체가 세포 외에 분비된 경우에는, 배양 상청으로부터 해당 DcR3 개변체를 회수할 수 있다. 즉, 해당 배양물을 원심 분리 등의 방법에 의해 처리함으로써 배양 상청을 취득하고, 해당 배양 상청으로부터, 통상의 단백질의 단리 정제법, 즉 용매 추출법, 황산암모늄 등에 의한 염석법, 탈염법, 유기 용매에 의한 침전법, 디에틸아미노에틸(DEAE)-세파로오스, 또는 DIAION HPA-75(미쓰비시 케미컬사) 등의 레진을 사용한 음이온 교환 크로마토그래피법, S-Sepharose FF(GE 헬스케어사) 등의 레진을 사용한 양이온 교환 크로마토그래피법, 부틸세파로오스, 페닐세파로오스 등의 레진을 사용한 소수성 크로마토그래피법, 분자체를 사용한 겔 여과법, 어피니티 크로마토그래피법, 크로마토그래피 포커싱법, 또는 등전점 전기 영동 등의 전기 영동법 등의 방법을 단독 또는 조합하여 사용하여, 정제품을 얻을 수 있다.
- [0316] 예를 들어, 본 발명의 DcR3 개변체가, 단백질 G 또는 단백질 A에 결합 가능한 면역 글로불린의 Fc를 갖는 경우에는, 단백질 G 또는 단백질 A를 어피니티 리간드로서 담체에 결합한, 단백질 G 크로마토그래피법 또는 단백질 A 크로마토그래피법을 어피니티 크로마토그래피법으로서 사용할 수 있다[Monoclonal Antibodies-Principles and practice, Third edition, Academic Press(1996), Antibodies-A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory(1988)]. 또한, 겔 여과, 이온 교환 크로마토그래피 및 한외 여과 등의 단백질의 정제에서 사용되는 방법을 조합할 수도 있다.
- [0317] 또한, 상술한 방법으로 취득된 DcR3 개변체로부터, 통상 방법인 화학적 수식법을 사용함으로써, 추가로 펩티드, 당쇄, 또는 PEG 등이 화학적으로 수식된 DcR3 개변체를 얻을 수도 있다.
- [0318] 6. DcR3 개변체의 생물 활성, 물성 및 동태 평가의 방법
- [0319] 본 발명의 DcR3 개변체로서는, 바람직하게는 LIGHT, TL1A 및 FasL 중 적어도 하나 이상에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체, LIGHT, TL1A 및 FasL의 전부에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체, FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A 중 어느 하나에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체, FasL에 대하여 중화 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A에 대하여 중화 활성을 갖는 DcR3 개변체 등을 들 수 있다.
- [0320] 본 발명의 DcR3 개변체는 이하의 방법을 사용함으로써, 중화 활성 등의 생물 활성, 물성 및 체내 동태를 측정할 수 있다.
- [0321] (1) 리간드의 조제
- [0322] 본 발명에서 사용되는 LIGHT, TL1A 및 FasL은, 그 유래가 한정되는 것은 아니지만, 진핵생물 유래의 LIGHT, TL1A 및 FasL을 들 수 있다. 진핵생물 유래의 LIGHT, TL1A 및 FasL로서는, 예를 들어 효모, 곤충 또는 포유 동물을 들 수 있다. 바람직하게는, 인간을 포함하는 영장류, 또는 마우스를 포함하는 설치류 등 유래의 LIGHT, TL1A 및 FasL을 들 수 있다.
- [0323] LIGHT, TL1A 혹은 FasL 또는 해당 리간드를 발현한 세포는, LIGHT, TL1A 혹은 FasL의 전체 길이 또는 그의 부분 길이를 코딩하는 cDNA를 포함하는 발현 벡터를, 대장균, 효모, 곤충 세포, 또는 동물 세포 등이 적당한 숙주 세포에 도입함으로써 얻을 수 있다. 또한, LIGHT, TL1A 혹은 FasL을 다량으로 발현하고 있는 각종 인간 배양 세포 또는 인간 조직 등으로부터 해당 리간드를 정제함으로써도 얻을 수 있다. 또한, 해당 배양 세포 또는 해당 조직 등을, 그대로 리간드로서 사용할 수도 있다. 또한, Fmoc법 또는 tBoc법 등의 화학 합성법에 의해 LIGHT, TL1A 또는 FasL의 부분 서열을 갖는 합성 펩티드를 조제할 수도 있다.
- [0324] 또한, LIGHT, TL1A 및 FasL은, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press(1989) 등에 기재된 방법 등을 사용하여, 예를 들어 이하의 방법에 의해, LIGHT, TL1A 또는 FasL을 코딩하는 DNA를 숙주 세포에 도입, 발현시켜, 제조할 수 있다.
- [0325] 가용형 LIGHT, TL1A 및 FasL은, 각각 막형 LIGHT, 막형 TL1A, 막형 FasL로서 세포막 상에 발현한 후, 프로테아

제에 의해 세포 외 영역이 웨딩됨으로써 생성된다. 절단 부위는 각 리간드에서 동정되고 있지만, 가용형 리간드의 재조합체를 제작할 때에는, 절단 부위 근방의 임의의 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 가용형 LIGHT 재조합체는, 막형 LIGHT의 아미노산 서열에 있어서 N 말단으로부터 66 내지 240번째의 영역, 74 내지 240번째의 영역, 83 내지 240번째의 영역 등으로부터 제작할 수 있다. 가용형 TL1A 재조합체는, 막형 TL1A의 아미노산 서열에 있어서 N 말단으로부터 72 내지 251번째의 영역 등으로부터 제작할 수 있다. 가용형 FasL은, 막형 FasL의 아미노산 서열에 있어서 N 말단으로부터 130 내지 281번째의 영역, 134 내지 281번째의 영역 등으로부터 제작할 수 있다.

[0326] 가용형 리간드의 재조합체는, 상기 영역의 N 말단에 His 태그나 FLAG 태그 등을 부가하여 제작하고, 어피니티 정제에 의해 취득할 수 있다. LIGHT, TL1A 및 FasL의 가용형 재조합체의 아미노산 서열로서는, 예를 들어 서열 번호 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130 및 306에 기재된 아미노산 서열을 들 수 있다. LIGHT, TL1A 및 FasL의 가용형 재조합체의 아미노산 서열을 코드하는 DNA의 염기 서열로서는, 예를 들어 서열 번호 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129 및 305에 기재된 염기 서열을 들 수 있다.

[0327] 기능적인 LIGHT, TL1A 또는 FasL은 호모 3량체를 형성할 수 있다. 상술한 어느 방법으로 조제한 가용형 LIGHT, TL1A 또는 FasL을 SEC-MALS 분석하여, 분자량을 구할 수 있다. SEC-MALS란, SEC(사이즈 배제 크로마토그래피 (Size Exclusion chromatography))-HPLC로 분리된 파장 215nm에서 검출되는 각 피크에 대하여, 다각도 광산란 검출기(Multi Angle Light Scattering; MALS)에 의해 검출되는 산란 강도의 최댓값을 사용하여 분자량을 산출하는 분석 방법이다. HPLC 시스템으로서, 예를 들어 시마즈 세이사쿠쇼의 Prominence, SEC 칼럼으로서, 예를 들어 도소사의 TSKgel, MALS의 검출기로서는, 예를 들어 Wyatt Technology사의 miniDAWN TREOS 등을 들 수 있다. 또한, 호모 3량체를, 3량체 이외를 형성하는 조정제물로부터 분리하는 방법으로서, 예를 들어 SEC 정제 등을 들 수 있다. SEC 정제의 방법으로서, 예를 들어 HPLC 시스템으로서 GE 헬스케어사제의 AKTApurifier, SEC 칼럼으로서 GE 헬스케어사제의 Superdex 200 Increase 10/300 GL을 사용하여 조정제물을 분자량 사이즈에 따라 분획하여, 호모 3량체의 분자량 분획만을 회수하는 방법 등을 들 수 있다.

[0328] (2) 인간 Fc 영역을 포함하는 DcR3 개변체의 결합 활성 평가

[0329] 가용형 LIGHT, 가용형 TL1A 또는 가용형 FasL에 대한 DcR3 개변체의 결합 활성을 측정하는 방법으로서, 예를 들어 효소 면역 측정법(ELISA)에 의한 결합 분석 및 Biacore에 의한 키네틱스(kinetics) 해석 등을 들 수 있다. 리간드로서는, LIGHT, TL1A 또는 FasL의 각 리간드의 세포 외 도메인을 코드하는 DNA 서열을 포함하는 발현 벡터를 대장균, 효모, 곤충 세포 또는 동물 세포 등에 도입하여 얻어진 유전자 도입 세포 혹은 재조합 단백질, 그리고 인간 조직 또는 인간 세포로부터 얻어진 리간드를 포함하는 혈청, 혈장 혹은 배양 상청 등을 사용한다.

[0330] ELISA의 경우, 예를 들어 항인간 IgG 항체를 96웰 등의 플레이트에 고정화하여, DcR3 개변체를 반응시킨 후, 각 리간드를 분주하여 결합시킨다. 세정 후, 미표지의 항리간드 항체 또는 각 리간드의 수용체-Fc 융합체 등을 반응시킨 후에, 비오틴, 효소 또는 화학 발광 물질 등으로 표지한 항Fc 항체 등을 반응시키거나, 혹은 표지한 항리간드 항체 또는 각 리간드의 수용체-Fc 융합체 등을 반응시키고, 표지 물질에 따른 검출을 행하여, DcR3 개변체의 리간드로의 결합을 측정할 수 있다. 또한, Biacore의 경우, 예를 들어 Biacore T100 또는 Biacore T200을 사용하여, 각 리간드와 DcR3 개변체의 결합에 있어서의 키네틱스를 측정하고, 그 결과를 기기 부속의 해석 소프트웨어로 해석을 한다. 구체적으로는, 항인간 IgG 항체를 센서 칩 CM5에 아민 커플링법에 의해 고정화한 후, DcR3 개변체를 흘려 해당 센서 칩 상에 적당량 결합시키고, 추가로 복수의 농도 기지의 리간드를 흘림으로써, 결합, 해리를 측정한다. 얻어진 데이터를, 기기 부속의 소프트웨어를 사용하여 1:1 바인딩 모델에 의해 키네틱스 해석을 행하여, 각종 파라미터를 취득한다. 또는 각 리간드를 센서 칩 상에, 예를 들어 아민 커플링법에 의해 고정화한 후, 복수의 농도 기지의 DcR3 개변체를 흘림으로써, 결합, 해리를 측정한다. 얻어진 데이터를 기기 부속의 소프트웨어를 사용하여, 2가 바인딩 모델에 의해 키네틱스 해석을 행하여, 각종 파라미터를 취득한다. 혹은, 단백질 A의 IgG 결합 도메인 개변체 단백질인 MabSelectSure 리간드를 센서 칩 상에 고정화한 센서 칩 단백질 A에, DcR3 개변체를 흘려 센서 칩 상에 적당량 결합시키고, 추가로 복수의 농도 기지의 리간드를 흘림으로써, 결합, 해리를 측정한다. 얻어진 데이터를, 기기 부속의 소프트웨어를 사용하여 1:1 바인딩 모델에 의해 키네틱스 해석을 행하여, 각종 파라미터를 취득한다.

[0331] 막형 LIGHT, 막형 TL1A 또는 막형 FasL에 대한 DcR3 개변체의 결합 활성은, 예를 들어 LIGHT, TL1A 그리고 FasL의 각 리간드의 전체 길이를 코드하는 DNA 서열을 포함하는 발현 벡터를 동물 세포 등에 도입하여 얻어진 유전자 도입 세포, 또는 PBMC 또는 HUVEC 등의 인간 세포에 PHA-L, PMA, 또는 이오노마이신(Ionomycin) 등의 미토겐(mitogen) 자극, 혹은 항CD3 항체 및 항CD28 항체 자극, 사이토카인, IgG 또는 면역 복합체 자극 등의 적

절한 자극을 가하여 막형 리간드의 발현을 유도한 세포를 사용하여, 플로 사이토메트리에 의해 측정할 수 있다. 구체적으로는, 막형 리간드를 발현하고 있는 세포에 DcR3 개변체를 반응시키고, 형광 표지한 항Fc 항체 등을 반응시킴으로써, 혹은 비오틴 또는 형광 색소 등으로 표지한 DcR3 개변체를 반응시키고, 세정 후, 플로 사이토미터를 사용하여 표지 물질에 따른 형광 강도를 검출함으로써 측정할 수 있다.

[0332] 상술한 방법으로 측정되는, 본 발명의 DcR3 개변체로서는, 예를 들어 LIGHT, TL1A 및 FasL 중 적어도 하나 이상에 대하여 결합 활성을 갖는 DcR3 개변체, LIGHT, TL1A 및 FasL의 전부에 대하여 결합 활성을 갖는 DcR3 개변체, FasL에 대하여 결합 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A 중 어느 하나에 대하여 결합 활성을 갖는 DcR3 개변체, 또는 FasL에 대하여 결합 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A에 대하여 결합 활성을 갖는 DcR3 개변체를 들 수 있다.

[0333] (3) DcR3 개변체의 중화 활성 평가

[0334] DcR3 개변체의 중화 활성을 측정하는 방법으로서, 예를 들어 DcR3 개변체를 첨가한 용액 중에 있어서, LIGHT, TL1A 혹은 FasL과 대응하는 수용체의 결합을 측정하는 방법, 또는 DcR3 개변체를 첨가한 배지 중에 있어서, LIGHT, TL1A 혹은 FasL의 수용체 발현 세포에, 대응하는 리간드를 첨가하여, 사이토카인 산생이나 세포 증식 등의 세포 기능을 측정하는 방법을 들 수 있다.

[0335] 인간 LIGHT와 대응하는 수용체와의 결합에 대한 저해 활성은, 예를 들어 미국 특허 US8,974,787B2에 기재된 방법 등을 사용하여, 이하의 방법에 의해 측정할 수 있다. DcR3 개변체를 첨가한 반응액 중에 있어서, 비오틴, 형광 색소 등으로 표지한 HVEM 또는 LT β R을, 막형 LIGHT를 발현하는 세포에 반응시키고, 세정 후, 플로 사이토미터를 사용하여 표지 물질에 따른 형광 강도를 검출함으로써 측정한다. 혹은, DcR3 개변체를 첨가한 반응액 중에 있어서, 비오틴, 형광 색소 등으로 표지한 LIGHT를, HVEM 또는 LT β R을 발현하는 세포에 반응시키고, 세정 후, 플로 사이토미터를 사용하여 표지 물질에 따른 형광 강도를 검출함으로써 측정한다. LIGHT와 대응하는 수용체와의 결합에 대한, DcR3 개변체의 저해 활성은, DcR3 개변체를 첨가하지 않은 경우와의 비교에 있어서, 당해 형광 강도의 감소에 의해 확인된다.

[0336] 상기와 마찬가지로의 방법을 사용하여, TL1A 또는 FasL과 대응하는 수용체의 결합에 대한 저해 활성도 측정할 수 있다.

[0337] 본 발명의 DcR3 개변체로서는, LIGHT, TL1A 및 FasL과 대응하는 수용체의 결합 중 적어도 1개 이상의 결합에 대하여 저해 활성을 갖는 DcR3 개변체, LIGHT, TL1A 및 FasL과 대응하는 수용체의 결합의 전부에 대하여 저해 활성을 갖는 DcR3 개변체, FasL과 대응하는 수용체의 결합에 대하여 저해 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A와 대응하는 수용체의 결합 중 어느 하나에 대하여 저해 활성을 갖는 DcR3 개변체, 또는, FasL과 대응하는 수용체의 결합에 대하여 저해 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A와 대응하는 수용체의 결합에 대하여 저해 활성을 갖는 DcR3 개변체가 바람직하다. 본 발명에 있어서, 「어떤 리간드와 대응하는 수용체의 결합에 대하여 저해 활성을 갖지 않는다」라는 표현은, 야생형 DcR3보다 저해 활성이 유의미하게 저하되어 있는 것을 포함하는 의미로 사용된다.

[0338] LIGHT의 첨가에 의해 야기되는 세포 기능에 대한 저해 활성은, 예를 들어 미국 특허 US8,974,787B2에 기재된 방법 등을 사용하여, 이하와 같이 측정할 수 있다. DcR3 개변체를 첨가한 배지 중에 있어서, LIGHT 수용체인 HVEM이나 LT β R의 발현이 확인된 HT-29(ATCC 번호: HTB-38) 등의 세포를 사용하여, LIGHT 의존적인 IL-8, CCL5 또는 CCL20 등의 케모카인 산생을, 배양 상청을 사용한 ELISA법, alphaLISA(Perkin Elmer사), 또는 CBA 분석(BD 바이오사이언스사) 등에 의해 측정한다. 혹은, IFN- γ 로 자극한 장근섬유아세포(Lonza사) 등의 세포를 사용하여, 가용형 또는 막형 LIGHT 의존적인 CXCL-10 등의 케모카인 산생도 마찬가지로의 방법을 사용하여 측정한다. 혹은, 가용형 또는 막형 LIGHT 대신에, 항CD3 항체 및 항CD28 항체, 또는 PMA 및 이오노마이신 등으로 자극한 PBMC 혹은 T세포로부터 발현 유도한 LIGHT를 사용하여 마찬가지로의 방법으로 측정할 수도 있다. 가용형 또는 막형 LIGHT의 첨가에 의해 야기되는 세포 기능에 대한 DcR3 개변체의 저해 활성은, DcR3 개변체를 첨가하지 않은 경우와의 비교에 있어서, 당해 케모카인의 산생량의 감소에 의해 확인된다. 또한, 생체 내에 있어서는, 예를 들어 미국 특허 US8,974,787 B2에 기재된 방법 등을 사용하여, 인간 PBMC를 면역 부전 마우스에 타가 이식한 급성 GVHD(이식편대숙주병(Graft versus host disease)) 모델에 있어서, DcR3 개변체 투여에 의한 생존, 체중, 병태, 병리, 인간 세포의 생착 등의 개선을 평가할 수 있다.

[0339] TL1A의 첨가에 의해 야기되는 세포 기능에 대한 저해 활성은, 예를 들어 Mucosal Immunology, 2015, 8: p.545-558에 기재된 방법 등을 사용하여, 이하와 같이 측정할 수 있다. DcR3 개변체를 첨가한 배지 중에 있어서, 인

간 등의 영장류 혹은 마우스 등의 설치류 유래의 혈액, PBMC, pan T세포, CD4 양성 T세포, 또는 메모리 CD4 양성 T세포 등을 사용하여, IL-12, IL-18 및 TL1A, 또는 IL-12, IL-18, IL-15 및 TL1A의 각 사이토카인 각태일로 해당 세포를 자극하고, TL1A 의존적인 IFN- γ , IL-6, GM-CSF, TNF- α , IL-5, IL-13, IL-17 또는 IL-22 등의 사이토카인 생성을, 배양 상청을 사용한 ELISA법, alphaLISA 또는 CBA 분석 등에 의해 측정한다. 혹은, 예를 들어 Immunity, 2002, 16: p.479-492에 기재된 방법 등을 사용하여, DcR3 개변체를 첨가한 배지 중에 있어서, 인간 등의 영장류 혹은 마우스 등의 설치류 유래의 pan T세포, CD4 양성 T세포, 또는 메모리 CD4 양성 T세포 등을, 항CD3 항체 및 항CD28 항체에 의해 자극하고, TL1A 의존적인 IFN- γ 및 IL-2 생성을 상술과 마찬가지로의 방법에 의해 측정한다. 혹은, 가용형 TL1A 대신에 막형 TL1A의 강제 발현주를 사용하여 마찬가지로의 방법으로 측정할 수도 있다. 혹은, IgG나 면역 복합체 등으로 자극한 PBMC 혹은 단구로부터 발현 유도한 TL1A를 사용하여 마찬가지로의 방법으로 측정할 수도 있다. TL1A의 첨가에 의해 야기되는 세포 기능에 대한 DcR3 개변체의 저해 활성은, DcR3 개변체를 첨가하지 않은 경우와의 비교에 있어서, 당해 사이토카인의 감소나 세포 증식의 저해에 의해 확인된다. 또한, 생체 내에 있어서는, 예를 들어 Mucosal Immunology, 2011, 4: p.172-185에 기재된 TNBS(2,4,6-트리니트로벤젠술포산) 유발 대장염 모델, 혹은 Mucosal Immunology, 2014, 7: p.1492-1503에 기재된 DSS(dextran sodium sulfate) 유발 대장염 모델에 있어서, DcR3 개변체 투여에 의한 생존, 체중, 병태 및 병리 등의 개선을 평가할 수 있다. 그 밖에, 마우스 등의 설치류의 TL1A 의존적인 염증, 알레르기성 질환 또는 자기 면역 질환 모델에 있어서의, 병태 개선 효과를 평가할 수 있다.

[0340] FasL의 첨가에 의해 야기되는 세포 기능에 대한 저해 활성은, 예를 들어 J. Rheumatol., 2013, 40: p.1316-1326에 기재된 방법 등을 사용하여, 이하와 같이 측정할 수 있다. DcR3 개변체를 첨가한 배지 중에 있어서, Jurkat 세포(DSMZ 번호: ACC282)를 사용하여, 가용형 FasL 또는 항체로 가교한 가용형 FasL 의존적인 아포토시스를, Annexin V/Propidium Iodide 염색 혹은 생세포의 BrdU 도입이나 ATP양 등에 의해 측정한다. 혹은, 가용형 FasL 대신에 막형 FasL 강제 발현주를 사용하여 마찬가지로의 방법으로 측정할 수도 있다. 또는 자극한 PBMC 혹은 T세포로부터 유도한 FasL을 사용하여 마찬가지로의 방법으로 측정할 수도 있다. FasL의 첨가에 의해 야기되는 세포 기능에 대한 DcR3 개변체의 저해 활성은, DcR3 개변체를 첨가하지 않은 경우와의 비교에 있어서, 당해 아포토시스의 감소에 의해 확인된다.

[0341] 상술한 방법으로 측정되는, 본 발명의 DcR3 개변체로서는, 예를 들어 LIGHT, TL1A 및 FasL의 첨가에 의해 야기되는 세포 기능 중 적어도 하나 이상에 대하여 저해 활성을 갖는 DcR3 개변체, LIGHT, TL1A 및 FasL의 첨가에 의해 야기되는 세포 기능의 전부에 대하여 저해 활성을 갖는 DcR3 개변체, FasL의 첨가에 의해 야기되는 세포 기능에 대한 저해 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A의 첨가에 의해 야기되는 세포 기능 중 어느 하나 이상에 대하여 저해 활성을 갖는 DcR3 개변체, 또는 FasL의 첨가에 의해 야기되는 세포 기능에 대한 저해 활성을 갖지 않고, 또한 LIGHT 및 TL1A의 첨가에 의해 야기되는 세포 기능에 대한 저해 활성을 갖는 DcR3 개변체를 들 수 있다. 본 발명에 있어서, 「어떤 리간드 첨가에 의해 야기되는 세포 기능에 대하여 저해 활성을 갖지 않는다」라는 표현은, 야생형 DcR3보다 저해 활성이 유의미하게 저하되어 있는 것을 포함하는 의미로 사용된다.

[0342] (4) DcR3 개변체의 OPG 리간드 반응성 평가

[0343] 본 발명의 DcR3 개변체는, 리간드 결합에 관여하지 않는, CRD1, CRD4, CRD3의 일부 중 어느 것 또는 전부가 OPG 유래의 서열로 되어 있는 것을 하나의 특징으로 한다.

[0344] DcR3 개변체가 OPG 리간드인 RANKL 및 TRAIL에 대하여 결합 활성을 갖지 않는 것은, 예를 들어 상술한 LIGHT, TL1A 및 FasL에 대한 결합 활성을 측정하는 방법과 마찬가지로의 방법 등에 의해 평가할 수 있다.

[0345] 본 발명의 DcR3 개변체는, 또한 RANKL 및 TRAIL에 대해서도 중화 활성을 갖지 않는 것을 하나의 특징으로 한다.

[0346] RANKL에 대한 DcR3 개변체의 중화 활성은, 예를 들어 J. Immunol., 2012, 189: p.245-252에 기재된, RANKL 자극에 의한 파골 전구 세포의 분화 분석인 TRAP(타르타르산염 저항성 산성 포스파타아제(tartrate-resistant acid phosphatase)) 활성 측정 등을 사용하여 평가할 수 있다.

[0347] 또한, TRAIL에 대한 DcR3 개변체의 중화 활성은, 예를 들어 DR4 혹은 DR5를 발현하는 인간 암 세포주에 있어서, 가용형 TRAIL 또는 가교한 가용형 TRAIL에 의한 아포토시스 유도를, 상술한 FasL에 대한 중화 활성을 측정하는 방법과 마찬가지로의 방법 등에 의해 평가할 수 있다.

[0348] (5) DcR3 개변체의 동태 평가

[0349] 본 발명의 DcR3 개변체로서는, 세포막 상의 헤파란황산 프로테오글리칸(HSPG)에 포함되는 헤파란황산에 대한 결합이 저하 또는 소실되어 있는 DcR3 개변체가 바람직하고, 헤파란황산 결합 도메인(HBD)을 갖지 않는 것이 보다

바람직하다.

- [0350] HBD를 통한 세포막 상의 헤파란황산에 대한 결합의 유무는, 예를 들어 J. Immunol., 2006, 176: p.173-180에 기재된 방법 등을 사용하여, 이하와 같이 측정할 수 있다. 임의의 세포, 예를 들어 CHO 세포나 인간 세포주, 혈관 내피세포, 간세포, 또는 혈구 세포 등에 대하여, 야생형 DcR3 또는 DcR3 개변체를 반응시키고, 형광 표지한 검출 항체 등을 반응시키거나, 비오틴, 형광 색소 등으로 표지한 야생형 DcR3 또는 DcR3 개변체를 반응시키고, 세정 후, 플로 사이토미터(FCM)를 사용하여 표지 물질에 따른 형광 강도를 검출함으로써 측정할 수 있다. DcR3의 HBD를 결손한 것에 따른 세포막 상으로의 결합의 저하 또는 소실은, FCM에 의한 형광 강도의 저하에 의해 조사할 수 있다.
- [0351] 상기 세포막 상으로의 결합이 DcR3의 HBD를 통한 결합인지 여부를 평가하는 방법으로서, 예를 들어 J. Immunol., 2006, 176: p.173-180에 기재된 방법 등을 사용하여, 야생형 DcR3 또는 DcR3 개변체의 반응 중에 저해 물질로서, 헤파린, 헤파란황산 등의 GAG를 첨가해 두거나, 미리 세포를 헤파리나아제 등의 효소나 트립신 등으로 처리하고, 야생형 DcR3 또는 DcR3 개변체를 반응시키는 방법을 예로서 들 수 있다.
- [0352] 본 발명의 DcR3 개변체는, 생체 내에 있어서 헤파란황산을 통한 소실이 경감되기 때문에, 야생형 DcR3보다 체내 동태가 개선되는 것을 하나의 특징으로 한다. 본 발명에 있어서 「체내 동태가 개선되는」이란, 야생형 DcR3에 비하여 혈중 반감기가 길거나, 혹은 무한 시간까지의 혈중 농도-시간 곡선 하면적(area under the concentration-time curve; AUC)값이 높은 것을 의미한다.
- [0353] 또한, 비교 대상으로서, 야생형 DcR3 대신에, 야생형 DcR3의 CRD를 포함하는 분자를 사용할 수도 있다. 구체적으로는, DcR3 FL-Fc(아미노산 서열: 서열 번호 100, DNA의 염기 서열: 서열 번호 99), DcR3 FL-FLAG(아미노산 서열: 서열 번호 104, DNA의 염기 서열: 서열 번호 103), 야생형 DcR3의 CRD와 Fc를 융합시킨 S195-Fc(아미노산 서열: 서열 번호 102, DNA의 염기 서열: 서열 번호 101) 및 HBD 내에 1 아미노산 변이를 갖는 전체 길이 DcR3(아미노산 서열: 서열 번호 112, DNA의 염기 서열: 서열 번호 111)의 C 말단에 Fc를 융합한 R128Q-Fc[미국 특허 US6,835,814 B1, US6,965,01 B1] 등을 들 수 있다. 이들 야생형 DcR3의 CRD를 포함하는 분자를 비교 대상으로서 사용하는 경우, 야생형 DcR3 대조군이라고도 기재한다.
- [0354] 마우스 등의 설치류, 개작이원숭이 등의 비인간 영장류에 있어서의, DcR3 개변체의 혈중 농도 추이는, 임의의 용량을 정맥 또는 피하 투여하고, 임의의 시간에 채혈하여, DcR3 혹은 인간 Fc의 검출계를 사용하여 측정할 수 있다. 혈중 반감기, AUC 등의 동태 파라미터는, 예를 들어 약물 동태, 1999, 14: p.286-293에 기재된 방법 등을 사용하여, 혈중 농도 추이로부터, 모멘트 해석 등의 방법을 사용하여 산출할 수 있다.
- [0355] 또한, N형 당쇄의 말단에 부가되는 시알산수가 많으면 체내 동태가 개선되는 것이 알려져 있는 점에서(J. Pharm. Sci., 2015, 104: p.1866-1884), N형 당쇄를 갖는 본 발명의 DcR3 개변체도, 시알산의 부가수가 많은 것이 바람직하다. 단백질 1분자당 시알산의 부가수는, 예를 들어 시알산 형광 표지용 시약 키트(다카라사) 등을 사용하여 표지한 시알산을 역상 HPLC에 의해 분리하고, 시알산의 표준 곡선과 비교함으로써 산출할 수 있다.
- [0356] (6) DcR3 개변체의 물성 평가
- [0357] 본 발명의 DcR3 개변체는, 포유 동물 세포를 사용하여 발현, 단리 또는 정제 한 경우, 야생형 DcR3에 비하여 응집체의 함량이 낮은 것이 하나의 특징이다.
- [0358] 단백질의 발현, 분비 시에 응집체가 생성되어 있는지 여부는, 예를 들어 DcR3 개변체를 탑재한 재조합 벡터를 도입한 숙주 세포 및/또는 배양 상청을 회수하여, 항DcR3 항체, 혹은 Fc 융합체나 His, FLAG 등의 태그 부가체인 경우에는, 그것들에 대한 항체에 의한 면역 블롯에 의해, 비환원 조건 하에 있어서의 대략적인 분자량을 조사함으로써 판단할 수 있다. 단백질 발현 및/또는 분비 시에 단백질이 응집되어 있는 경우, 예상 분자량보다 큰 사이즈의 밴드가 1개 혹은 복수개 검출된다.
- [0359] 단백질의 분자량은, 아미노산 서열로부터 산출하는 방법을 들 수 있다. 또한, 보다 정확한 분자량을 구하는 경우에는, SEC-MALS에 의한 분석 방법을 들 수 있다. SEC(사이즈 배제 크로마토그래피)-HPLC로 분리된 파장 215nm에서 검출되는 각 피크에 대하여, 다각도 광산란 검출기(Multi Angle Light Scattering; MALS)에 의해 검출되는 산란 강도의 최댓값을 사용하여 분자량을 산출할 수 있다. HPLC 시스템으로서, 예를 들어 시마즈 세이사쿠쇼의 Prominence, SEC 칼럼으로서, 예를 들어 도소사의 TSKgel, MALS의 검출기로서, 예를 들어 Wyatt Technology사의 miniDAWN TREOS 등을 들 수 있다.
- [0360] 단리 또는 정제한 단백질이 응집되어 있는지 여부는, 단백질을 비환원 조건 하에서 SDS-PAGE하여, CBB 염색 등

으로 검출하거나, 상술과 마찬가지로의 방법으로 면역 블롯에 의해 조사할 수 있다. 또한, 응집체의 함량은, HPLC를 사용한 겔 여과 크로마토그래피(SEC)로 분리된 파장 215nm에서 검출되는 각 피크에 대하여, 그 면적으로부터 각 피크의 비율을 산출할 수 있다. SEC 칼럼으로서는, 예를 들어 도소사의 TSKgel G3000SW, 또는 Waters사의 ACQUITY UPLC Protein BEH SEC 등을 들 수 있다. 또한, 상술한 방법으로 분석한 경우의 바람직한 응집체의 함량은 0 내지 60%이며, 보다 바람직한 응집체의 함량은 0 내지 40%이고, 더욱 바람직한 응집체의 함량은 0 내지 30%이고, 보다 더 바람직한 응집체의 함량은 0 내지 20%이고, 가장 바람직한 응집체의 함량은 0 내지 10%이다.

[0361] 또한, 본 발명의 DcR3 개변체는, 야생형 DcR3보다 소수성이 낮은 것을 특징으로 한다.

[0362] 단백질의 소수성은, 단백질의 표면에 존재하는 소수성의 영역과 상호 작용하는 소수 크로마토그래피(Hydrophobic interaction chromatography; HIC) 칼럼을 사용하여 측정할 수 있다. HIC 칼럼으로서는, 예를 들어 도소사의 TSKgel Butyl-NPR 등을 들 수 있다.

[0363] 또한, 본 발명의 DcR3 개변체는, 야생형 DcR3보다 열안정성이 향상되어 있는 것을 특징으로 한다. 단백질의 열안정성의 측정 방법으로는, DSC(시차주사 열량측정법(Differential scanning calorimetry)) 등의 열량 측정법, 열변성 혹은 화학 변성 시에 있어서의, 자가 형광 스펙트럼 또는 원편광 2색성(circular dichroism; CD) 스펙트럼을 얻는 분광법, 온도 상승에 수반하는 단백질의 내측에 존재하는 소수성 영역의 노출을 형광 색소(Sypro Orange 등)에 의해 검출하는 DSF(차동 스캐닝 형광계) 등을 들 수 있다[J Am Chem Soc, 2009, 131: p.3794-3795].

[0364] 단백질의 열안정성을 평가하는 DSF는, 예를 들어 J. Pharm. Sci., 2013, 102: p.2471-2483에 기재된 방법 등을 사용하여, 각 온도에 있어서의 형광량을 측정할 수 있다. 또한, BioRad사의 CFX manager 등의 소프트웨어를 사용하여, 용해 곡선을 그리고, Tm(열전개 변환 중간점(thermal unfolding transition midpoints))값을 산출할 수 있다. 마찬가지로, 단백질의 열안정성을 평가하는 DSC는, 예를 들어 J. Pharm. Sci., 2012, 101: p.955-964에 기재된 방법 등을 사용하여, 각 온도에 있어서의 열용량과 Tm값을 산출할 수 있다.

[0365] 7. DcR3 개변체 조성물

[0366] 본 발명의 DcR3 개변체 조성물로서는, DcR3 개변체 분자를 포함하는 조성물을 들 수 있다. 본 발명의 DcR3 개변체 조성물로서는, DcR3 개변체 분자를 구성하는 1차 아미노산 서열이 동등하며, 당해 아미노산 서열에 있어서의 산화/환원 반응, 당쇄 부가 반응, 황산화 부가 반응 등, 번역 후 수식에 의해 생길 수 있는 복수의 DcR3 개변체 분자가 포함되어 있는 조성물을 들 수 있다. 본 발명의 DcR3 개변체는, 예를 들어 1 이상의 N-글리코시드 결합 복합형 당쇄를 갖는 DcR3 개변체와, N-글리코시드 결합 복합형 당쇄를 갖지 않는 DcR3 개변체를 포함하고 있어도 된다. 1 이상의 N-글리코시드 결합 복합형 당쇄를 갖는 DcR3 개변체의 비율은, 예를 들어 본 발명의 DcR3 개변체의 총수에 대하여, 바람직하게는 70 내지 100%이고, 보다 바람직하게는 90 내지 99%이고, 특히 바람직하게는 95 내지 98%이다.

[0367] 8. DcR3 개변체를 포함하는 의약 조성물

[0368] 본 발명의 일 실시 형태는, 유효량의 본 발명의 DcR3 개변체를 포함하는 조성물이다. 본 발명의 DcR3 개변체를 포함하는 조성물은, 점막성의 질환을 포함하는, 자기 면역 질환, 염증성 질환, 또는 알레르기성 질환의 예방 또는 치료약의 유효 성분으로서 사용할 수 있다. 즉, 자기 면역 질환, 염증성 질환 또는 알레르기성 질환의 예방 또는 치료가 필요한 환자에, 본 발명의 DcR3 개변체를 포함하는 의약 조성물을 투여함으로써, 자기 면역 질환, 염증성 질환 또는 알레르기성 질환을 예방 또는 치료할 수 있다.

[0369] 본 발명의 조성물이 사용되는 병태 또는 질환으로서는, 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어 염증성 장질환(IBD), 전신성 에리테마토데스, 건선, 만성 이식편대숙주병, 급성 이식편대숙주병, 크론병, 궤양성 대장염, 염증성 장질환, 다발성 경화증, 셀리악병, 특발성 혈전성 혈소판감소성자반병, 중증 근무력증, 시그렌 증후군, 강피증, 천식, 포도막염, 표피 과형성, 원형 탈모증, 베체트병, 다카야스 동맥염, 연골 염증, 골분해, 관절염, 약년성(若年性) 관절염, 약년성 관절 류머티즘, 소관절형 약년성 관절 류머티즘, 다관절형 약년성 관절 류머티즘, 전신성 발증 약년성 관절 류머티즘, 약년성 강직성 척추염, 약년성 장질환성 관절염, 약년성 반응성 관절염, 약년성 라이터 증후군, SEA 증후군(혈청 음성, 건부착부증, 관절증 증후군), 약년성 피부근염, 약년성 건선성 관절염, 약년성 강피증, 약년성 전신성 에리테마토데스, 약년성 맥관염, 소관절형 관절 류머티즘, 다관절형 관절 류머티즘, 전신성 발증 관절 류머티즘, 강직성 척추염, 장질환성 관절염, 반응성 관절염, 라이터 증후군, 피부근염, 건선성 관절염, 맥관염, 근염, 다발성 근염, 피부근염, 변형성 관절증, 결정성 다발 동맥염, 베게너 육아

중, 동맥염, 류머티즘성 다발 근육통, 사르코이도시스, 경화증, 원발성 담즙성 간경변, 경화성 담관염, 피부염, 아토피성 피부염, 아테로마성 동맥 경화증, 스틸병, 만성 폐색성 폐질환, 길랭-바레 증후군, 1형 당뇨병, 그레이브스병, 애디슨병, 레이노 현상, 자기 면역성 간염, 또는 위스콧·알드리치 증후군 등의 염증성 질환, 자기 면역 질환, 또는 알레르기성 질환 등을 들 수 있다.

[0370] 본 발명의 DcR3 개변체를 함유하는 의약 조성물은, 활성 성분으로서 해당 DcR3 개변체, 또는 임의의 다른 치료를 위한 유효 성분과의 혼합물을 함유할 수 있다. 또한, 이들 의약 제제는, 활성 성분을 약리학적으로 허용되는 1종 혹은 그 이상의 담체와 함께 혼합하고, 제제학의 기술 분야에 있어서 잘 알려져 있는 임의의 방법에 의해 제조된다.

[0371] 의약 조성물 중의 본 발명의 DcR3 개변체의 함량은, 제형, 본 발명의 DcR3 개변체의 약리학적으로 허용되는 투여량 등에 따라 다르지만, 예를 들어 약 0.01 내지 100중량%이다. 또한, 의약 제제 중의 약리학적으로 허용되는 담체의 함유량은, 제형, 본 발명의 DcR3 개변체의 약리학적으로 허용되는 투여량 등에 따라 다르지만, 예를 들어 0 내지 99.9중량%이다.

[0372] 투여 경로로서는, 치료 시에 가장 효과적인 것을 사용하는 것이 바람직하며, 예를 들어 경구 투여, 또는 정맥 내, 피하, 구강 내, 기도 내, 직장 내, 근육 내, 혹은 복강 내 등의 비경구 투여를 들 수 있다.

[0373] 투여 형태로서는, 정제, 산제, 과립제, 시럽제 또는 주사제 등이 있다.

[0374] 경구 투여에 적당한 제제로서는, 예를 들어 시럽제와 같은 액체 조제물은, 물, 자당, 소르비트, 또는 과당 등의 당류, 폴리에틸렌글리콜, 또는 프로필렌글리콜 등의 글리콜류, 호마유, 올리브유, 또는 대두유 등의 유류, p-히드록시벤조산에스테르류 등의 방부제, 스트로베리 플레이버, 또는 페퍼민트 등의 플레이버류 등을 사용하여 제조할 수 있다. 또한, 정제, 산제 및 과립제 등은, 유당, 포도당, 자당, 또는 만니트 등의 부형제, 전분, 또는 알긴산소다 등의 붕괴제, 스테아르산마그네슘, 또는 탈크 등의 활택제, 폴리비닐알코올, 히드록시프로필셀룰로오스, 또는 젤라틴 등의 결합제, 지방산에스테르 등의 계면 활성제, 글리세린 등의 가소제 등을 사용하여 제조할 수 있다.

[0375] 비경구 투여에 적당한 제제로서는, 바람직하게는 수용자의 혈액과 등장인 활성 화합물을 포함하는 멸균 수성제를 포함한다. 예를 들어, 주사제의 경우에는, 염 용액, 포도당 용액 또는 염수와 포도당 용액의 혼합물을 포함하는 담체 등을 사용하여 주사용 용액을 조제한다.

[0376] 또한, 이들 비경구제에 있어서도, 경구제에서 예시한 희석제, 방부제, 플레이버류, 부형제, 붕괴제, 활택제, 결합제, 계면 활성제 및 가소제 등으로부터 선택되는 1종 혹은 그 이상의 보조 성분을 첨가할 수도 있다.

[0377] 본 발명의 DcR3 개변체를 함유하는 의약은, 포유 동물(예, 인간, 마우스, 래트, 토끼, 개, 고양이, 소, 말, 돼지 또는 원숭이 등)에 대하여 안전하게 투여할 수 있다.

[0378] 본 발명의 DcR3 개변체의 투여량 및 투여 횟수는, 투여 형태, 환자의 연령, 체중, 질환, 치료해야 할 증상의 성질 혹은 중증도에 따라 다르지만, 통상 경구의 경우, 성인 1인당 0.01mg 내지 1g, 바람직하게는 0.05 내지 50mg을 하루 1회 내지 수회 투여한다. 정맥 내 투여 등의 비경구 투여의 경우, 성인 1인당 0.001 내지 100mg, 바람직하게는 0.01 내지 10mg을 하루 1회 내지 수회 투여한다. 그러나, 이들 투여량 및 투여 횟수에 관해서는, 전술한 다양한 조건에 따라 변동된다.

[0379] 실시예

[0380] 이하에 본 발명의 실시예를 나타낸다. 단 본 발명은 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0381] [실시예 1] 포유 동물 세포에 있어서의 야생형 DcR3의 응집성 평가

[0382] 야생형 DcR3(전체 길이 DcR3이라고도 함)(서열 번호 4)과, 링커 서열 IEGRMD(서열 번호 106)와, 인간 IgG1 Fc 영역(g1S)(서열 번호 72)의 융합 단백질(DcR3 FL-Fc)(도 3의 A, 서열 번호 100), HBD 영역을 결손한 인간 DcR3(서열 번호 108)과, 링커 서열 IEGRMD(서열 번호 106)와, 인간 IgG1 Fc 영역(서열 번호 72)의 융합 단백질(S195-Fc)(도 3의 B, 서열 번호 102), 및 전체 길이 DcR3(서열 번호 4)에 FLAG 태그(서열 번호 110)를 부가한 단백질(DcR3 FL-FLAG)(서열 번호 104)을 이하와 같이 제작하였다.

[0383] DcR3 FL-Fc에 대해서는, 시그널 펩티드 서열의 DNA 단편, 인간 DcR3의 DNA 단편(서열 번호 3), 링커 서열 IEGRMD의 DNA 단편(서열 번호 105), Fc(g1S)의 DNA 단편(서열 번호 71)을 인공 합성(GENEWIZ사 혹은 시그마사)하고, 제한 효소 NheI과 SalI(New England Biolabs사)로 소화한 pCipuro 벡터(Promega사 pCI를 일부 개변)

에 In-Fusion HD Cloning Kit(Clontech사)를 사용하여 삽입하고, 대장균 DH5 α 적격 세포(Toyobo사)를 형질 전환하여, DcR3 FL-Fc DNA 단편(서열 번호 99)이 삽입된 형질 전환체를 취득하였다. S195-Fc에 대해서도 마찬가지로, 시그널 펩티드 서열의 DNA 단편, HBD를 제외한 인간 DcR3의 DNA 단편(서열 번호 107), 링커 서열 IEGRMD의 DNA 단편(서열 번호 105), Fc(g1S)의 DNA 단편(서열 번호 71)을 인공 합성하여, S195-Fc DNA 단편(서열 번호 101)이 삽입된 형질 전환체를 취득하였다. DcR3 FL-FLAG에 대해서는, 시그널 펩티드 서열의 DNA 단편, 인간 DcR3의 DNA 단편(서열 번호 3), FLAG 태그의 DNA 단편(서열 번호 109)을 인공 합성하여, DcR3 FL-FLAG DNA 단편(서열 번호 103)이 삽입된 형질 전환체를 취득하였다.

[0384] 각각의 형질 전환체로부터 얻어진 각 플라스미드를, 각각 Freestyle CHO-S 세포, Freestyle 293F 세포, Expi293 세포(모두 Thermo Scientific사) 중 어느 숙주 세포에 도입하여, 일과성으로 단백질을 발현시켰다. 플라스미드 도입에는, Freestyle MAX Reagent, 293fectin Transfection Reagent, ExpiFectamine 293(모두 Thermo Scientific사) 중 어느 것을 사용하였다.

[0385] 형질 감염된 세포를 수일간 배양한 후, 배양 상청을 회수하고, MabSelect SuRe(GE 헬스케어사)를 사용하여 DcR3 FL-Fc 및 S195-Fc를, 또한 Anti-FLAG M2 affinity gel(Sigma사)을 사용하여 DcR3 FL-FLAG를 각각 어피니티 정제하였다. DcR3 FL-Fc 및 S195-Fc의 배양 상청을 레진이 충전된 칼럼에 통과시키고, PBS(나칼라이 테스크사)로 세정 후, 용출용 완충액(20mM 시트르산, 50mM NaCl, pH3.4)으로 용출하고, 빠르게 중화용 완충액(1M 인산Na, pH7.0)으로 중화하였다. DcR3 FL-FLAG의 배양 상청도 마찬가지로 레진에 충전하고, PBS로 세정 후, 용출용 완충액(100mM 글리신-HCl, pH3.5)으로 용출하고, 빠르게 중화용 완충액(1M 트리스-HCl, pH8.0)으로 중화하였다. 각각의 용출 프랙션의 280nm에 있어서의 흡광도(A_{280})를 측정하고, 측정값이 높은 연속 프랙션을 회수하였다. 회수한 분획의 완충액을, NAP 칼럼(GE 헬스케어사)을 사용하여 PBS로 치환하고, 0.22 μ m의 필터를 통과시킨 것을 정제 단백질로 하였다. 280nm에 있어서의 DcR3 FL-Fc, S195-Fc 및 DcR3 FL-FLAG의 흡광 계수를 각각 1.03, 1.17, 0.77로 하여 농도를 산출하고, 비환원 및 100mM DTT의 환원 조건 하에 있어서의 SDS-PAGE 후, 겔을 쿠마시 염색(나칼라이 테스크사)하여, 분자량을 확인하였다. DcR3 FL-Fc, S195-Fc 및 DcR3 FL-FLAG의 아미노산 서열로부터 예측되는 추정 분자량은, 단량체에서는 각각 약 56.4kDa, 44.7kDa, 31.0kDa이다. 비환원 조건 하에서는, Fc 융합체인 DcR3 FL-Fc, S195-Fc는 2량체로서 존재하므로 추정 분자량이 각각 약 112.8kDa, 89.4kDa가 된다.

[0386] 비환원 조건 하에 있어서의 SDS-PAGE의 결과, 포유 동물 세포에 있어서 일과성 발현한 DcR3 FL-Fc, S195-Fc 및 DcR3 FL-FLAG는, 그 대부분이 샘플 웰에 잔존하며, 또한 영동된 것도 스미어 혹은 래더상으로 되어, 어느 재조합체도 고도로 응집되어 있는 것이 밝혀졌다(도 1의 A).

[0387] 또한, HEK293 세포를 숙주 세포로 하여 제작된 시판품의 전체 길이 DcR3-Fc(암캄사)에 대하여, 비환원 조건 하에 있어서, 1차 항체에 토끼 항인간 IgG Fc 폴리클로날 항체, 2차 항체에 염소 항토끼 IgG 항체(Dako사)를 사용하여 면역 블롯을 행한 바, 상술한 정제품과 마찬가지로, 그 대부분이 응집체로서 존재하고 있었다(도 1의 B).

[0388] 한편, 곤충 세포 Sf21로 발현시킨 시판품의 DcR3 FL-Fc(R&D사)는, 거의 응집이 확인되지 않고, 야생형 DcR3을 산생시키는 숙주 세포의 종류에 따라 응집성에 차가 확인되었다(도 1의 C). 또한, 이하의 방법으로 곤충 세포 S2를 숙주 세포로 하여, DcR3 FL-Fc(서열 번호 100), 인간 DcR3(서열 번호 2)의 218번째의 Arg를 Gln으로 치환한 R218Q 변이를 가진 R218Q-Fc(미국 특허 US6835814B1, US6965012B1, 서열 번호 340), 및 HBD를 결손한 S195-Fc(서열 번호 102)를 제작하여, 응집성을 평가하였다. 인간 DcR3의 DNA 단편(서열 번호 3), 인간 DcR3에 R218Q 변이를 도입한 DNA 단편(서열 번호 111), 혹은 HBD를 제외한 인간 DcR3의 DNA 단편(서열 번호 107) 중 어느 것과, 링커 서열 IEGRMD의 DNA 단편(서열 번호 105) 및 Fc(g1S)의 DNA 단편(서열 번호 71)을 인공 합성하고, pMTBiPV5-HisA(Thermo Scientific사), Drosophila Expression System(Thermo Scientific사)을 사용하여, DcR3 FL-Fc, R218Q-Fc 및 S195-Fc를 안정적으로 발현하는 S2 세포주를 취득하였다. 해당 안정 발현주의 배양 상청으로부터, 상술과 마찬가지로의 방법으로 MabSelect SuRe에 의한 어피니티 정제를 실시하였다.

[0389] 그 결과, S2 세포에서 산생시킨 DcR3 FL-Fc, R218Q-Fc 및 S195-Fc는 거의 응집하지 않았다(도 1의 C). 응집체 함유량의 정량적인 평가는, HPLC(시마즈 세이사쿠쇼)를 사용한 겔 여과 크로마토그래피(SEC)(TSKge1 G3000 SWXL 7.8mm $\times$ 300mm)(도소사)에 의해 실시하였다. Expi293 유래 및 S2 유래의 S195-Fc를 분석하고, 피크 면적으로부터 산출한 단량체, 응집체 및 분해물의 비율(%)을 표 1에 나타낸다.

표 1

숙주 세포	단량체	응집체	분해물
Expi293	15.1%	81.9%	3.0%
S2	84.9%	15.1%	0.0%

[0390]

[0391]

이상의 결과로부터, 야생형 DcR3은, 포유 동물 세포에서 발현시킨 경우, 응집체의 생성량이 증가하는 것이 밝혀졌다.

[0392]

[실시예 2] 포유 동물 세포 발현계에 있어서 응집하지 않는 DcR3 개변체의 제작

[0393]

포유 동물 세포 발현계에 있어서 응집하지 않는 인간 DcR3 개변체는 지금까지 알려져 있지 않다. 그래서, DcR3의 활성을 유지하면서, 응집체의 생성량이 저감하는 DcR3 개변체의 제작을 시도하였다. DcR3은 300잔기를 포함하는 가용형 분자이며, N 말단측에 시그널 펩티드, 다음에 TNF 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF)에 특징적인 4개의 시스테인 리치 도메인(Cysteine rich domain)(CRD1, CRD2, CRD3, CRD4)을 갖고, C 말단측은 헤파란황산 결합 모티프를 포함하는 염기성 아미노산이 풍부한 헤파란황산 결합 도메인(Heparan Sulfate Binding Domain)(HBD)을 포함한다(도 2, 도 3의 A). DcR3 리간드인 LIGHT, TL1A, FasL은 모두 DcR3의 CRD2 및 CRD3을 통하여 결합한다. 그래서, DcR3의 CRD2 및 CRD3을 포함하는 영역을 유지한 채, DcR3의 CRD1 및/또는 CRD4를 유연의 TNFRSF 분자인 가용형 디코이 수용체 오스테오프로테게린(OPG)로 치환하여, DcR3 개변체를 제작하였다.

[0394]

인간 DcR3에 있어서, CRD1 및 CRD4를 인간 OPG의 아미노산 서열로 하고, CRD2 및 CRD3을 인간 DcR3의 아미노산 서열로 하고, HBD의 아미노산 서열을 제거한 키메라 A(서열 번호 54)와, Fc 서열(IEGRMD g1S(서열 번호 339), 혹은 EU 인덱스로 표시되는 인간 IgG4의 중쇄의 228번째의 Ser이 Pro로, 235번째의 Leu가 Glu로, 409번째의 Arg가 Lys로 치환되어 있는 g4PEK(서열 번호 74) 중 어느 것)을 융합시킨 키메라 A-Fc(도 3의 C, 서열 번호 80 또는 82), 인간 DcR3에 있어서, CRD1을 인간 OPG의 아미노산 서열로 하고, CRD2, CRD3 및 CRD4를 인간 DcR3의 아미노산 서열로 하고, HBD의 아미노산 서열을 제거한 키메라 B(서열 번호 50)와, Fc 서열(IEGRMD g1S)을 융합시킨 키메라 B-Fc(도 3의 G, 서열 번호 76), 인간 DcR3에 있어서, CRD1, CRD2 및 CRD3을 인간 DcR3의 아미노산 서열로 하고 CRD4를 인간 OPG의 아미노산 서열로 하고 HBD의 아미노산 서열을 제거한 키메라 C(서열 번호 52)와, Fc 서열(IEGRMD g1S)을 융합시킨 키메라 C-Fc(도 3의 H, 서열 번호 78), 키메라 A의 CRD3 중, 18번째 내지 36번째의 부분 및 그의 C 말단측의 2 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 인간 OPG로 치환한 103-1230PG(서열 번호 56)와, Fc 서열(g4PEK)을 융합시킨 103-1230PG-Fc(g4PEK)(도 3의 D, 서열 번호 84)의, 각종 구조를 갖는 각종 DcR3 개변체를 이하의 방법으로 제작하였다. 또한, CRD4가 DcR3 유래인 DcR3 개변체는, CRD4의 C 말단에, DcR3(서열 번호 2)의 194번째 내지 195번째의 아미노산 서열인 TS 서열을, CRD4가 OPG 유래인 DcR3 개변체는, CRD4의 C 말단에, OPG(서열 번호 14)의 186번째 내지 194번째의 아미노산 서열인 SGNSESTQK 서열을 부가하고 있다.

[0395]

시그널 펩티드 서열의 DNA 단편, 키메라 A, 키메라 B, 키메라 C 또는 103-1230PG를 코드하고, HBD 서열을 제거한 DNA 단편(키메라 A: 서열 번호 53, 키메라 B: 서열 번호 49, 키메라 C: 서열 번호 51, 103-1230PG: 서열 번호 55)을 인공 합성하고, Fc 서열(IEGRMD g1S 혹은 g4PEK)을 코드하는 DNA 단편(서열 번호 338, 73)과 연결시키는 형태로, 실시예 1과 마찬가지로의 방법으로 pCIpuro 벡터에 삽입하여, 각종 DcR3 개변체를 코드하는 DNA 단편(키메라 A-Fc: 서열 번호 79 또는 81, 키메라 B-Fc: 서열 번호 75, 키메라 C-Fc: 서열 번호 77, 103-1230PG-Fc: 서열 번호 83)이 삽입된 플라스미드를 얻었다. 얻어진 플라스미드를 실시예 1과 마찬가지로, Freestyle CHO-S 세포, Freestyle 293F 세포, Expi293 세포 중 어느 숙주 세포에 도입하여, 일과성으로 단백질을 발현시켜, 배양 상청으로부터 MabSelectSuRe에 의한 어피티티 정제를 실시하였다.

[0396]

제작한 각종 DcR3 개변체의 단량체, 응집체 및 분해물의 비율(%)을 실시예 1과 마찬가지로의 방법으로 SEC-HPLC에 의해, 혹은 ACQUITY UPLC Protein BEH SEC 4.6mm×150mm를 사용한 SEC(Waters사)에 의해 산출하였다(표 2).

표 2

DcR3개변체	Fc	숙주 세포	단량체	응집체	분해물
키메라 A-Fc	IEGRMD g1S	CHO-S	93.8%	4.6%	1.6%
키메라 A-Fc	g4PEK	Exp i 293	96.6%	3.4%	0.0%
키메라 B-Fc	IEGRMD g1S	Exp i 293	83.8%	15.4%	0.8%
키메라 C-Fc	IEGRMD g1S	Exp i 293	70.0%	29.5%	0.5%
103-123OPG-Fc	g4PEK	Exp i 293	98.5%	1.5%	0.0%

[0397]

[0398]

그 결과, 키메라 A-Fc, 키메라 B-Fc, 키메라 C-Fc 및 103-123OPG-Fc의 어느 DcR3 개변체도, 야생형 DcR3과 비교하여 응집체가 감소하였다. 응집체의 저감 효과는 키메라 A-Fc가 가장 높고, 다음에 키메라 B-Fc, 키메라 C-Fc의 순이었다. 따라서, OPG 유래의 CRD1 및 CRD4로의 치환은 각각 응집을 감소시키는 효과가 있고, CRD1 및 CRD4의 양쪽을 조합하여 치환함으로써, 더 응집을 감소시키는 효과가 있는 것이 나타났다.

[0399]

키메라 A-Fc, 키메라 B-Fc, 키메라 C-Fc(모두 IEGRMD g1S)를 비환원 및 100mM DTT의 환원 조건 하에 있어서의 SDS-PAGE에 제공한 결과, 포유 동물 세포를 숙주로 하여 제작한 경우라도, 키메라 A-Fc, 키메라 B-Fc에서는 스미어나 래더는 거의 확인되지 않았다(도 4).

[0400]

절대 분자량을 산출하기 위해, 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S 혹은 g4PEK) 및 103-123OPG-Fc(g4PEK)에 대하여, HPLC(Prominence, 시마즈 세이사쿠쇼)를 사용한 SEC(TSKgel G3000 SWXL 7.8mm×300mm)(도소사)에 의한 분석을 하였다. 이동상에는 50mmol/L 인산 완충액(pH7.0, 500mmol/L NaCl)을 사용하고, 유속 0.75mL/min으로 분리 후, 파장 215nm에서 검출되는 각 피크에 대하여, 다각도 광산란 검출기(Multi Angle Light Scattering; MALS)(miniDAWN TREOS, Wyatt Technology사)에 의해 검출되는 산란광 강도를 사용하여 절대 분자량(%는 불확실함)을 산출하였다. 결과를 표 3에 나타낸다.

표 3

DcR3개변체	Fc	분자량 (%)	kDa
키메라 A-Fc	IEGRMD g1S	8.858×10^4 (1%)	89
키메라 A-Fc	g4PEK	9.744×10^4 (0.8%)	97
103-123OPG-Fc	g4PEK	1.052×10^5 (0.7%)	105

[0401]

[0402]

키메라 A-Fc(IEGRMD g1S 혹은 g4PEK) 및 103-123OPG-Fc의 아미노산 서열로부터 예측되는 2량체의 분자량은, 각각 92.0kDa, 90.1kDa, 90.5kDa인 점에서, 어느 DcR3 개변체도 2량체로서 존재하는 것이 확인되었다.

[0403]

[실시예 3] 키메라 A-Fc(g4PEK)의 N형 당쇄 부가율 분석 및 응집성에 대한 영향의 평가

[0404]

키메라 A-Fc(g4PEK)(서열 번호 82)에 있어서의, 아미노산 서열로부터 예측되는 N형 당쇄 부가가 예측되는 Asn은, OPG 유래의 CRD4의 3개소(N131, N144, N157) 및 Fc 영역에 1개소(N260) 존재한다. 그래서, 키메라 A-Fc(g4PEK)의 N형 당쇄 부가의 유무를 이하의 방법으로 평가하였다. 샘플 조제는, 환원 및 알킬화 처리한 키메라 A-Fc(g4PEK)의 N형 당쇄를 PNGaseF 처리에 의해 절단한 후, 트립신, 엔드 프로테이나아제 Asp-N, 키모트립신의 각 프로테아제에 의해 단백질을 소화하였다. 얻어진 펩티드 혼합물을 5%(v/v) 아세트니트릴/0.1% 포름산에 용해하고, 액체 크로마토그래피-일렉트로 스프레이 이온화-질량 분석계(LC-ESI-MS)에 의해 분석하였다. C18 역상 칼럼(0.2mm×150mm)(GL 사이언스사)을 탑재한 MAGIC2000 HPLC(Michrom Bioresources사)와 LTQ Orbitrap XL 이온 트랩-Orbitrap 하이브리드 질량 분석계(Thermo Scientific사)를 사용하여, 5-65%(v/v) 아세트니트릴/0.1% 포름산의 그래디언트 용출에 의해 분석을 행하였다. 얻어진 펩티드 단편은, 키메라 A-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열에 대하여 MASCOT 해석(Matrix Science사)을 행함으로써 동정하였다. N형 당쇄 부가 Asn은 PNGaseF 처리에 의해 Asp로 변환되어 질량이 0.984Da 증가하는 것을 지표로, MS 스펙트럼의 피크가 시프트한 펩티드 및 해당 펩티드에 포함되는 당쇄 부가 부위를 동정하였다. 그 결과, N131, N144, N157 및 N260의 어느 Asn 잔기에 대해서도 N형 당쇄가 부가되어 있는 것이 나타났다. 이 중 N157 및 N260은, 거의 모든 펩티드 단편에 있어서 당쇄가 부가되어 있었지만, N131 및 N144에 대해서는, 당쇄 부가 단편과 부가되어 있지 않은 단편 모두 검출되

었다.

[0405] 다음에, OPG 유래의 CRD4의 3개소의 Asn(N131, N144, N157)에 부가되어 있는 N형 당쇄의 응집성에 대한 영향을 평가할 목적으로, N131 및 N144의 2개소 혹은 N131, N144 및 N157의 3개소의 당쇄를 제거하기 위한 아미노산 치환체를 제작하였다. 2개소 당쇄 제거체로서는, N131 및 N144를 각각 Ser로 치환한 N131S/N144S-Fc(g4PEK)(서열 번호 86) 혹은 T133, S146을 각각 Ala로 치환한 T133A/S146A-Fc(g4PEK)(서열 번호 88)를 제작하였다. 3개소 당쇄 제거체로서는, N131, N144 및 N157을 각각 Ser로 치환한 N131S/N144S/N157S-Fc(g4PEK)(서열 번호 90) 혹은 T133, S146 및 T159를 각각 Ala로 치환한 T133A/S146A/T159A-Fc(g4PEK)(서열 번호 92)를 제작하였다. 시그널 펩티드 서열의 DNA 단편, 각각의 당쇄 제거체를 코딩하는 DNA 단편(서열 번호 85, 87, 89, 91)을 인공 합성하고, 실시예 1과 마찬가지로의 방법으로 pCIpuro 벡터에 삽입하고, Expi293 세포에 도입하였다. 각 당쇄 제거체를 일과성으로 발현시킨 후, 배양 상청으로부터 MabSelectSuRe에 의한 어피니티 정제를 실시하였다. 제작한 각 당쇄 제거체는, SEC-UPLC(장치: ACQUITY UPLC, 칼럼: ACQUITY UPLC Protein BEH SEC 200Å, 1.7 μ m, 4.6 $\times$ 150mm)(Waters사)에 의해 분석하였다. 피크 면적으로부터 산출한 단량체, 응집체 및 분해물의 비율(%)을 표 4에 나타낸다.

표 4

당쇄 제거체	F c	단량체	응집체	분해물
N 1 3 1 S / N 1 4 4 S - F c	g 4 P E K	9 2 . 5 %	7 . 5 %	0 . 0 %
T 1 3 3 A / S 1 4 6 A - F c	g 4 P E K	9 1 . 2 %	8 . 8 %	0 . 0 %
N 1 3 1 S / N 1 4 4 S / N 1 5 7 S - F c	g 4 P E K	6 4 . 0 %	3 6 . 0 %	0 . 0 %
T 1 3 3 A / S 1 4 6 A / T 1 5 9 A - F c	g 4 P E K	6 2 . 3 %	3 7 . 7 %	0 . 0 %

[0406]

[0407] 2개소 당쇄 제거체의 응집체 함량은, 키메라 A-Fc(표 2)와 비교하면 어느 아미노산 치환체에 있어서도 응집체가 약간 증가되어 있고, 3개소 당쇄 제거체는 어느 아미노산 치환체에 있어서도 한층 더한 응집체의 증가가 확인되었다. 이 점에서, OPG 유래의 CRD4에 부가되어 있는 3개소(N131, N144, N157)의 N형 당쇄 중, 특히 N157에 부가되어 있는 당쇄가 키메라 A의 응집체를 감소시키는 데 기여하고 있는 것이 나타났다. 한편, 3개소 전부의 N형 당쇄를 제거해도, DcR3 FL-Fc나 S195-Fc(표 1)와 비교하면 응집체의 비율은 저하되어 있었다. 따라서, N형 당쇄 및 OPG의 서열은, 각각 야생형 DcR3의 응집체를 감소시키는 효과가 있고, 양자를 조합함으로써 더 응집체를 감소시키는 효과가 있는 것이 나타났다.

[0408]

[실시예 4] 각종 DcR3 개변체의 물성 평가

[0409]

실시예 2 및 3에서 제작한, 각종 DcR3 개변체의 응집 감소 효과의 원인을 해석하기 위해, 이하의 이화학 분석을 행하였다. 소수성 상호 작용 크로마토그래피(HIC)는, 단백질 표면의 소수성이 높아질수록 칼럼으로부터의 용출 시간이 길어지는 분석 방법이다. 소수 크로마토그래피 칼럼(TSKgel Butyl-NPR 4.6mm $\times$ 35mm)(도소사)을 사용하여, 버퍼 A(2mmol/L 황산암모늄, 20mmol/L 트리스 완충액, pH7.0) 및 버퍼 B(20mmol/L 트리스 완충액, pH7.0)의 그래디언트를 이동상으로 하여, 8 μ g의 샘플을 유속 0.5mL/min으로 분리 후, 파장 215nm에서 검출된 용출 시간(분)에 대하여, 표 5에 나타낸다.

표 5

		Fc	숙주 세포	용출 시간(분)
야생형 DcR3 대조군	R218Q-Fc	IEGRMD g1S	S2	39.8
	S195-Fc	IEGRMD g1S	S2	36.7
DcR3 개변체	키메라A-Fc	IEGRMD g1S	CHO-S	37.8
	키메라A-Fc	g4PEK	Exp1293	38.7
	키메라C-Fc	IEGRMD g1S	Exp1293	39.7
	103-123OPG-Fc	g4PEK	Exp1293	37.8
	N131S/N144S-Fc	g4PEK	Exp1293	39.2
	T133A/S146A-Fc	g4PEK	Exp1293	39.3
	N131S/N144S/N157S-Fc	g4PEK	Exp1293	40.6
	T133A/S146A/T159A-Fc	g4PEK	Exp1293	40.9

[0410]

[0411]

곤충 세포 S2로 제작한 전체 길이 DcR3의 1 아미노산 변이체 R218Q-Fc와 비교하여, S2 유래 S195-Fc, 포유 동물 세포 유래 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S, g4PEK), 103-123OPG-Fc(g4PEK) 및 2개소 당쇄 제거체는 모두 용출 시간이 짧게 되어 있어, 소수성의 저하에 의해 물성이 개선되고, 응집체가 감소되었다고 생각된다. 또한, 응집체 저감 효과가 약간 감약되어 있었던 키메라 C 및 3개소 당쇄 제거체에서는, R218Q-Fc와 동등 이상의 소수성으로, 응집체의 비율과 단백질의 소수성에 상관이 있는 것이 나타났다.

[0412]

계속해서, 차동 스캐닝 열량계(DSF)법에 의해, 단백질의 열안정성을 평가하였다. 96웰 흰색 마이크로플레이트(BioRad사)에, 각종 DcR3 개변체 9.5 μ g과, 물로 50배로 희석한 SYPRO Orange Protein Gel Stain(invitrogen사) 1 μ L를 20 μ L의 계에서 혼합하고, C1000 썬멀 사이클러(BioRad사)를 사용하여 20℃에서 95℃까지 0.5℃씩, 10초 간씩 온도를 상승시켰다. 각 온도에서의 형광을 FRET 채널에서 검출하고, CFX Manager 소프트웨어(BioRad사)를 사용하여 용해 곡선(도 5) 및 용해 온도(Tm값)(℃)(표 6)를 산출하였다.

표 6

		Fc	숙주 세포	Tm1	Tm2
야생형 DcR3 대조군	R218Q-Fc	IEGRMD g1S	S2	47.5	60.5
	S195-Fc	IEGRMD g1S	S2	62.0	81.0
DcR3 개변체	키메라A-Fc	IEGRMD g1S	CHO-S	66.5	82.5
	키메라A-Fc	g4PEK	Exp1293	61.0	82.5
	키메라C-Fc	IEGRMD g1S	Exp1293	67.5	82.0
	103-123OPG-Fc	g4PEK	Exp1293	61.0	82.5
	N131S/N144S-Fc	g4PEK	Exp1293	60.0	82.5
	T133A/S146A-Fc	g4PEK	Exp1293	60.0	82.5
	N131S/N144S/N157S-Fc	g4PEK	Exp1293	61.0	83.0
	T133A/S146A/T159A-Fc	g4PEK	Exp1293	61.0	83.5

[0413]

[0414]

곤충 세포 S2로 제작한 전체 길이 DcR3의 1 아미노산 변이체 R218Q-Fc와 비교하여, S2 유래 S195-Fc에서는 Tm값이 대폭 상승하여 열안정성이 향상된 점에서, HBD 영역이 열불안정성에 기여하고 있는 것이 시사되었다. 또한, 포유 동물 세포 유래의 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S)에서는 S195-Fc보다 더 Tm값이 상승하고 있었던 점에서, DcR3의 CRD의 일부를 OPG의 CRD의 일부로 치환한 DcR3 개변체는, 응집성이 저하될 뿐만 아니라, 단백질의 열안정성도 향상되어 있는 것이 밝혀졌다(표 6, 도 5).

[0415]

[실시예 5] 헤파란황산 결합 도메인(HBD)을 제거한 DcR3 개변체의 인간 정상 세포 및 CHO 세포에 대한 반응성 평가

[0416]

야생형 DcR3 및 그의 변이체 FLINT(R218Q 변이)의 마우스 및 게잡이원숭이에 있어서의 체내 동태는 매우 나쁜 것이 보고되어 있다(Drug Metabolism and Disposition, 2003, 31: p.502-507). 이 요인 중 하나는, 야생형

DcR3에 존재하는 헤파란황산 결합 도메인(HBD)에 의해, DcR3이 세포막 상의 헤파란황산 프로테오글리칸에 대하여 직접 결합하는 것에 따른다고 생각되고 있다(J. Immunol., 2006, 176: 173-180).

[0417] 그래서, HBD를 제거한 DcR3 개변체 S195-Fc, 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S, g4PEK), 103-123OPG-Fc(g4PEK)의 인간 프라이머리 세포 및 생산 세포인 CHO 세포에 대한 반응성을 플로우 사이토메트리(FCM)에 의해 해석하였다. 양성 대조로서 HBD 영역을 포함하는 DcR3 FL-Fc, 음성 대조로서 K194-Fc, 항DNP 항체(g4PEK)를 사용하였다. K194-Fc(아미노산 서열: 서열 번호 152, DNA의 염기 서열: 서열 번호 151)는, OPG(서열 번호 14)의 1번째의 Met부터 194번째의 Lys의 아미노산 서열에 IEGRMD 링커(서열 번호 106) 및 Fc(g1S)의 아미노산 서열(서열 번호 72)을 융합시킨 단백질이며, 실시예 1에 기재된 방법으로, Expi293 세포를 사용하여 일과성으로 발현시켜, Mabselect SuRe(GE 헬스케어사)를 사용하여 배양 상청으로부터 정제하였다. 항DNP 항체(g4PEK)는 Clin. Cancer Res., 2005, 11(8), p.3126-3135에 기재된 항2,4-디니트로페놀(DNP) 항체의 가변 영역을, Fc 서열(g4PEK)을 코딩하는 벡터에 삽입하고, CHO 세포에 도입하여 발현시켜, 배양 상청으로부터 단백질 A 정제된 항체를 사용하였다. 인간 프라이머리 세포로서는, HUVEC(Lonza사) 및 Male Human Hepatocytes(BioreclamationIVT사)를 사용하였다. 인간 프라이머리 세포의 배양은, 첨부 문서에 따라 각 세포마다 지정된 배지를 사용하여, 콜라겐 코트 집착 플레이트(IWAKI사)를 사용하여 배양하였다. CHO 세포는 EX-CELL 325 PF CHO Serum-Free Medium(Sigma-Aldrich사)을 사용하여 부유 배양하였다.

[0418] HUVEC, 간세포를 0.02% EDTA 용액 및 셀 스크레이퍼를 사용하여 박리하고, 셀 스트레이너(40 μ m)를 통과시켰다. 박리한 HUVEC, 간세포 및 부유 배양액으로부터 분취한 CHO 세포를 FCM용 완충액(1% BSA, 1mmol/L EDTA, 0.05% NaN₃을 포함하는 PBS)으로 세정한 후, FCM용 완충액으로 현탁하였다.

[0419] 다음에, 1×10^5 cells/well로 되도록 96웰 U 바닥 플레이트(Falcon사)에 과종하고, 제작한 각 Fc 융합 단백질을 10 μ g/mL로 되도록 첨가하고, 빙상에서 1시간 반응시켰다. 세포를 FCM용 완충액으로 세정한 후, LIVE/DEAD Fixable Aqua Dead Cell Stain Kit(Molecular Probes사) 및 0.1 μ g/mL의 Goat F(ab')₂ Anti-Human IgG R-phycoerythrin Conjugate(Southern Biotech사)로 현탁하고, 빙상에서 1시간 염색하였다. HUVEC 및 간세포의 염색 시에는, Human FcR Blocking Reagent(Miltenyi 바이오테크사)를 첨가하였다. 세포를 FCM용 완충액으로 세정한 후, 형광 강도를 플로우 사이토미터 FACS Fortessa(BD 바이오사이언스사)로 해석하였다.

[0420] LIVE/DEAD Fixable Aqua Dead Cell Stain Kit 음성의 생세포 분획에 대하여 PE 염색 강도를 해석한 결과, DcR3 FL-Fc(IgG1)(R&D사)은 HUVEC, 간세포 및 CHO 세포의 어느 것에 대해서도 현저한 결합을 나타내었다. 한편, HBD를 제거한 DcR3 개변체는 모두 결합하지 않았다(도 6).

[0421] [실시예 6] DcR3 개변체 마우스 체내 동태의 평가

표 7

		F c	숙주 세포
야생형D c R 3 대조군	S 1 9 5 - F c	I E G R M D g 1 S	S 2
D c R 3 개변체	키메라 A - F c	I E G R M D g 1 S	CHO - S
	키메라 A - F c	g 4 P E K	CHO - S
	키메라 A - F c	g 4 P E K	CHO
	1 0 3 - 1 2 3 O P G - F c	g 4 P E K	CHO
	T 1 3 3 A / S 1 4 6 A - F c	g 4 P E K	CHO - S

[0422]

[0423] 표 7에 나타난 S195-Fc 및 각 DcR3 개변체의 마우스 동태 시험을 실시하였다. 키메라 A-Fc(g4PEK) 및 103-123OPG-Fc(g4PEK)에 대해서는, 이하에 나타내는 방법으로, CHO 세포의 안정 발현에 의해 각 DcR3 개변체를 제작하였다. 시그널 펩티드 서열의 DNA 단편, 각 DcR3 개변체를 코딩하는 DNA 단편(서열 번호 81, 83)을 인공 합성하여, 실시예 1과 마찬가지로의 방법으로 국제 공개 제2012/081628호 기재의 방법에 의해 제작한 재조합체 벡터에 삽입하고, 해당 벡터를 CHO 세포에 일렉트로포레이션에 의해 도입하였다. 배양, 약제 선별은 일반적인 방법으로 행하고, 생세포의 비율이 98% 정도로 회복된 것을 안정 발현주로 하였다. 이 안정 발현주를 EX-CELL 325 PF CHO Serum-Free Medium(Sigma-Aldrich사) 등의 배지에서 일정 기간 배양 후, 배양 상청을 회수하고, 실시예 1에 기재된 방법으로 각 DcR3 개변체를 정제하였다.

[0424] 5 내지 6주령의 BALB/c 마우스(♀)에 S195-Fc 및 각 DcR3 개변체 10mg/kg을 단회 i.v. 투여하고(n=2 또는 3), 투여 후 임의의 시간에 미정맥으로부터 채혈하여, 혈중의 S195-Fc 및 각 DcR3 개변체의 농도를 이하의 방법으로 측정하였다. 스트렙타아비딘 고상화 비즈에 비오틴화 표지한 원숭이 항인간 IgG 폴리클로날 항체를 반응시켜, 결합한 혈청 중의 S195-Fc 및 각 DcR3 개변체를 Alexa Fluor 647 표지 원숭이 항인간 IgG 폴리클로날 항체에 의해 검출하였다. 측정은, Gyrolab xP workstation(Gyros AB사)을 사용하여 실시하고, 각 동태 파라미터는 모멘트 해석법에 의해 산출하였다. 검량선을 작성하기 위한 표준 물질은 동물에 투여한 피험 물질과 동일한 것을 사용하였다. S2 세포에서 산생한 S195-Fc와, CHO-S 세포에서 산생한 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S)의 혈중 농도의 추이를 도 7에, 또한 표 7에 나타내는 S195-Fc 및 각 DcR3 개변체에 대하여, 단회 투여 후의 소실상의 혈중 반감기(h) 및 무한 시간까지의 혈중 농도-시간 곡선 하면적(area under the concentration-time curve)인 AUC0-∞(μg*h/mL)를 표 8에 각각 나타낸다.

표 8

		Fc	숙주 세포	혈중 반감기(h)	AUC0-∞(μg*h/mL)
야생형 DcR3 대조군	S195-Fc	IEGRMD g1S	S2	84.1	354
DcR3 개변체	키메라 A-Fc	IEGRMD g1S	CHO-S	87.9	7140
	키메라 A-Fc	g4PEK	CHO-S	114	5680
	키메라 A-Fc	g4PEK	CHO	89.5	4530
	103-123OPG-Fc	g4PEK	CHO	79.3	2400
	T133A/S146A-Fc	g4PEK	CHO-S	114	5810

[0425]

[0426] 야생형 DcR3 대조군인 S195-Fc와 비교하면, DcR3 개변체의 혈중 농도 추이는 대폭 개선되어 있었다(도 7). 반감기는 거의 동등하였지만, AUC0-∞은 10배 이상으로 개선되어 있었다(표 8).

[0427] CD-1 마우스에 야생형 DcR3 및 FLINT(R218Q 변이)를 0.5mg/kg 단회로 i. v. 투여하였을 때의 혈중 반감기는, 각각 1.2시간 및 3.1시간, 또한 AUC0-∞(μg*h/mL)은, 각각 0.48 및 0.36으로 보고되어 있다(Drug Metabolism and Disposition, 2003. 31: p.502-507.). 선형을 가정하여 용량비로 곱한 농도 추이를 비교하면, DcR3 개변체는 야생형 DcR3 및 FLINT에 대하여 높은 폭로를 나타내었다.

[0428] [실시예 7] DcR3 리간드에 대한 결합 활성 평가

[0429] (1) DcR3 리간드의 제작

[0430] 인간, 게잡이원숭이 또는 마우스의 DcR3 리간드(LIGHT, TL1A, FasL)의 가용형 재조합체를 제작하였다(아미노산 서열: 서열 번호 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, DNA의 염기 서열: 서열 번호 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129).

[0431] 인간, 게잡이원숭이 또는 마우스의 가용형 재조합 LIGHT는, N 말단에 His 태그(His10)와 GS 링커(GGGSGGGSGGSIEGR)를 부가하고, 그 하류에 LIGHT의 세포 외 영역(인간 LIGHT: Asp74-Val240(서열 번호 132), 게잡이원숭이 LIGHT: Asp74-Val240(서열 번호 134), 마우스 LIGHT: Asp72-Val239(서열 번호 136))를 연결한 서열을 사용하였다.

[0432] 인간, 게잡이원숭이 또는 마우스의 가용형 재조합 TL1A는, N 말단에 His 태그(His6)와 GS 링커(GGGSGGGSGGS)를 부가하고, 그 하류에 TL1A의 세포 외 영역(인간 TL1A: Leu72-Leu251(서열 번호 138), 게잡이원숭이 TL1A: Leu72-Leu251(서열 번호 140), 마우스 TL1A: Ile94-Leu270(서열 번호 142))을 연결한 서열을 사용하였다.

[0433] 인간, 게잡이원숭이 또는 마우스의 가용형 재조합 FasL은, N 말단에 His 태그(His6)를 부가하고, 그 하류에 FasL의 세포 외 영역(인간 FasL: Pro134-Leu281(서열 번호 144), 게잡이원숭이 FasL: Pro133-Leu280(서열 번호 146), 마우스 FasL: Pro132-Leu279(서열 번호 148))을 연결한 서열을 사용하였다.

[0434] 시그널 펩티드 서열의 DNA 단편 및 태그를 부가한 가용형 DcR3 리간드의 DNA 서열을 인공 합성(GENEWIZ사)하고, In-Fusion HD Cloning Kit(Clontech사)를 사용하여, pCI-Hygro2.01 벡터(Promega사 pCI를 일부 개변)의 CMV 프로모터 하류에 삽입하고, 대장균 DH5α 적격 세포(TOYOBO사)를 형질 전환하였다.

[0435] 얻어진 플라스미드를, Expi293 세포(Thermo Scientific사)에 도입하여, 일과성으로 단백질을 발현시켰다.

ExpiFectamine 293(Thermo Scientific사)을 사용하여 플라스미드를 도입하고, 3일간 배양 후, 배양 상청을 회수하였다.

[0436] 인간 FasL 및 게잡이원숭이 FasL은, Freestyle CHO-S 세포(Thermo Scientific사)의 숙주 세포에 도입하여, 일과성으로 단백질을 발현시켰다. Freestyle MAX Reagent(Thermo Scientific사)를 사용하여 플라스미드를 도입하고, 3일간 배양 후, 배양 상청을 회수하였다.

[0437] Expi293 세포의 배양 상청으로부터의 단백질 정제는, Ni Sepharose Fast Flow 레진 및 His Buffer Kit(모두 GE 헬스케어사)를 사용하여 행하였다. 배양 상청을 레진이 충전된 칼럼에 통액하고, 세정용 완충액(60mmol/L 이미다졸, 20mmol/L 인산나트륨, 0.5mol/L NaCl, pH7.4)으로 세정 후, 용출용 완충액(250mmol/L 이미다졸, 20mmol/L 인산나트륨, 0.5mol/L NaCl, pH7.4)으로 용출하였다.

[0438] Freestyle CHO-S 세포의 배양 상청으로부터의 단백질 정제는, Complete His-Tag Purification Resin(Roche사) 및 His Buffer Kit(GE 헬스케어사)를 사용하여 행하였다. 배양 상청을 레진이 충전된 칼럼에 통액하고, 세정용 완충액(2mmol/L 이미다졸, 20mmol/L 인산나트륨, 0.5mol/L NaCl, pH7.4)으로 세정 후, 용출용 완충액(250mmol/L 이미다졸, 20mmol/L 인산나트륨, 0.5mol/L NaCl, pH7.4)으로 용출하였다.

[0439] 각각의 용출 분획을, NAP 칼럼(GE 헬스케어사)을 사용하여 PBS로 치환하고, 0.22 μ m의 필터를 통과시켜 멸균하였다. 얻어진 정제 단백질은, SDS-PAGE에 의해 순도를 확인하였다. SEC-UPLC(장치: ACQUITY UPLC, 칼럼: ACQUITY UPLC Protein BEH SEC 200Å, 1.7 μ m, 4.6 $\times$ 150mm)(Waters사)에 의해, 다량체 형성을 해석한 바, 거의 모든 리콤피넌트 가용형 DcR3 리간드에서 3량체에 해당하는 분자량의 피크가 확인되었지만, 마우스 LIGHT만은 3량체의 피크는 검출되지 않고, 단량체였다.

[0440] (2) BIAcore를 사용한 결합 활성 측정

[0441] 표 9에 나타난 각종 야생형 DcR3 대조군 및 DcR3 개변체에 대하여, DcR3 리간드(LIGHT, TL1A, FasL)에 대한 결합 활성을, BIAcore T-100(GE 헬스케어사)을 사용하여 SPR법에 의해 해석하였다. 완충액에는 HBS-EP+버퍼(Buffer)를 사용하였다.

[0442] Series S Sensor Chip CM5에 Human Antibody Capture Kit(GE 헬스케어사)를 사용하여 항인간 항체를 10000RU 고상화한 후, 각종 야생형 DcR3 및 DcR3 개변체를 10 μ L/분으로 30초간 흘려, 캡처시켰다. 한편, 레퍼런스용 플로우 셀에는 단백질을 포함하지 않는 완충액을 흘렸다. 그 후, 애널라이트로서, 0.08-80nmol/L로 희석한 인간, 게잡이원숭이 또는 마우스의 DcR3 리간드를 10 μ L/분으로 2분간 흘려 결합을 모니터링하고, 계속해서 완충액을 3분간 흘려 해리를 모니터링하였다. 다음에, 3mol/L 염화마그네슘을 20 μ L/분으로 1분간 흘리고, 재생 반응을 행하였다. BIAcore T-100 평가 소프트웨어(evaluation software), 1:1 바인딩 모델(Binding model)을 사용하여, 각 DcR3 리간드는 단량체로서(인간 LIGHT 단량체: 20.8kDa, 인간 TL1A 단량체: 22.1kDa, 인간 FasL 단량체: 17.7kDa, 게잡이원숭이 LIGHT 단량체: 20.8kDa, 게잡이원숭이 TL1A 단량체: 22.0kDa, 게잡이원숭이 FasL 단량체: 17.7kDa, 마우스 LIGHT 단량체: 20.9kDa, 마우스 TL1A 단량체: 21.5kDa, 마우스 FasL 단량체: 17.7kDa), 각 속도론 상수(k_a , k_d , K_D)를 산출하였다(표 10 내지 표 12). 측정 결과, 3량체를 제작할 수 없었던 마우스 LIGHT를 제외하고, 각종 야생형 DcR3 및 DcR3 개변체가, 인간, 게잡이원숭이, 마우스의 각 DcR3 리간드에 결합하는 것을 확인하였다.

표 9

		링커	F c	숙주 세포
1	D c R 3 F L - F c (R&D사)	I E G R M D	I g G 1	S f 9
2	S 1 9 5 - F c	I E G R M D	g 1 S	S 2
3	키메라 A - F c	I E G R M D	g 1 S	CHO - S
4	키메라 A - F c	없음	g 4 P E K	E x p i 2 9 3
5	1 0 3 - 1 2 3 O P G - F c	없음	g 4 P E K	E x p i 2 9 3
6	T 1 3 3 A / S 1 4 6 A - F c	없음	g 4 P E K	E x p i 2 9 3
7	N 1 3 1 S / N 1 4 4 S - F c	없음	g 4 P E K	E x p i 2 9 3

[0443]

표 10

LIGHT에 대한 결합 친화성									
	인간LIGHT			계잡이원숭이LIGHT			마우스LIGHT		
	k_a (1/Ms) 1xE+05	k_d (1/s) 1xE-04	K_D (nM)	k_a (1/Ms) 1xE+05	k_d (1/s) 1xE-04	K_D (nM)	k_a (1/Ms) 1xE+05	k_d (1/s) 1xE-04	K_D (nM)
1	3. 8	4. 0	1. 1	3. 1	3. 8	1. 2	N.D.	N.D.	N.D.
2	2. 8	6. 1	2. 2	3. 4	5. 9	1. 7	N.D.	N.D.	N.D.
3	3. 9	2. 5	0. 63	5. 4	2. 4	0. 44	N.D.	N.D.	N.D.
4	5. 4	3. 3	0. 62	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
5	4. 5	3. 0	0. 66	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
6	3. 8	3. 1	0. 83	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
7	3. 8	3. 3	0. 87	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.

N. D. : 미검출, N. T. : 미설시

[0444]

표 11

TL1A에 대한 결합 친화성									
	인간TL1A			계잡이원숭이TL1A			마우스TL1A		
	k_a (1/Ms) 1xE+05	k_d (1/s) 1xE-04	K_D (nM)	k_a (1/Ms) 1xE+05	k_d (1/s) 1xE-04	K_D (nM)	k_a (1/Ms) 1xE+05	k_d (1/s) 1xE-04	K_D (nM)
1	3. 9	3. 5	0. 89	3. 8	3. 5	0. 92	8. 4	4. 9	0. 58
2	8. 4	9. 1	1. 1	7. 9	8. 8	1. 1	17	20	1. 2
3	8. 3	3. 0	0. 36	7. 6	2. 9	0. 38	31	23	0. 73
4	8. 7	3. 6	0. 42	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
5	7. 1	3. 3	0. 47	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
6	6. 3	3. 3	0. 53	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
7	6. 1	3. 1	0. 51	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.

N. T. : 미설시

[0445]

표 12

FasL에 대한 결합 친화성									
	인간FasL			계잡이원숭이FasL			마우스FasL		
	k_a (1/Ms) 1xE+05	k_d (1/s) 1xE-04	K_D (nM)	k_a (1/Ms) 1xE+05	k_d (1/s) 1xE-04	K_D (nM)	k_a (1/Ms) 1xE+05	k_d (1/s) 1xE-04	K_D (nM)
1	3. 1	4. 0	1. 3	3. 0	3. 3	1. 1	1. 5	97	65
2	8. 6	15	1. 7	7. 5	8. 4	1. 1	5. 8	56	96
3	10	7. 8	0. 76	8. 4	4. 0	0. 47	12	587	47
4	10	10	1. 0	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
5	8. 5	12	1. 4	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
6	5. 6	13	2. 3	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
7	5. 7	15	2. 5	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.

N. T. : 미설시

[0446]

[실시예 8] OPG 리간드(RANKL, TRAIL)에 대한 결합 활성 평가

[0447]

- [0448] RANKL은 RANK에 결합하여 골흡수에, TRAIL은 TRAIL 수용체에 결합하여 세포사에 관여하는 것이 알려져 있다. 제작한 각종 인간 DcR3 재조합체를 사용하여, RANKL 및 TRAIL에 대한 결합 활성을 ELISA에 의해 해석하였다. OPG 리간드에 결합하는 양성 대조로서, 실시예 5에서 제작한 OPG의 C 말단 영역 결손체 K194-Fc, RANK-Fc(Enzo Life Science사), TRAIL R1-Fc(R&D systems사)를 사용하였다. 음성 대조로서 항DNP 항체(IgG1)[Clin. Cancer Res., 2005, 11(8), p.3126-3135]에 기재된 항2,4-디니트로페놀(DNP) 항체의 가변 영역을 IgG1의 Fc를 코딩하는 벡터에 삽입하고, CHO 세포에 도입하여 발현시켜, 단백질 A 정제된 항체를 사용하였다.
- [0449] 96웰 플레이트(MAXISORP NUNC-IMMUNO PLATE, Thermo Scientific사)에, PBS로 10 μ g/mL로 조제한 항인간 IgG1(American Qualex사)을 50 μ L/웰씩 분주하고, 4 $^{\circ}$ C에서 밤새 정치하여 흡착시켰다. 고상화 액을 제거한 후, 1g의 Block Ace 분말(DS 파마 바이오메디컬사)을 100mL의 물에 용해하여 제작한 1% Block Ace를 100 μ L/웰씩 분주하고, 실온에서 1시간 정치하여 블로킹하고, 0.1% Tween을 포함하는 PBS(이하, PBST라고 기재함)로 3회 세정하였다. 다음에, 플레이트 No.1에는 1% BSA-PBS로 1 μ g/mL로 되도록 희석한 각종 인간 DcR3 재조합체 또는 각종 DcR3 개변체와 RANK-Fc를, 플레이트 No.2에는 1% BSA-PBS로 1 μ g/mL로 되도록 희석한 각종 야생형 DcR3 또는 각종 DcR3 개변체와 TRAIL R1-Fc를 50 μ L/웰씩 분주하고, 실온에서 1시간 정치하였다.
- [0450] 각 플레이트를 PBST로 3회 세정한 후, 플레이트 No.1에는 1% BSA-PBS로 0.64-50000pg/mL로 희석한 RANKL(Peprotech사)을, 플레이트 No.2에는 1% BSA-PBS로 0.64-50000pg/mL로 희석한 TRAIL(Peprotech사)을 50 μ L/웰씩 분주하고, 실온에서 1시간 정치하였다.
- [0451] 플레이트를 PBST로 3회 세정한 후, 플레이트 No.1에는 1% BSA-PBS로 0.4 μ g/mL로 희석한 비오틴화 항RANKL 항체(Peprotech사)를, 플레이트 No.2에는 1% BSA-PBS로 0.4 μ g/mL로 희석한 비오틴화 항TRAIL 항체(R&D사)를 50 μ L/웰씩 분주하고, 실온에서 1시간 정치하였다.
- [0452] 각 플레이트를 PBST로 3회 세정한 후, 0.1% Block Ace로 1만배로 희석한 스트렙트아비딘-HRP(PIERCE사)를 50 μ L/웰씩 분주하고, 실온에서 1시간 정치하였다.
- [0453] 각 플레이트를 PBST로 3회 세정한 후, TMB+Substrate Chromogen(Dako사)을 50 μ L/웰씩 분주하고, 실온에서 1분간 정치하였다. 0.5mol/L 황산 용액을 50 μ L/웰씩 분주하고 발색 반응을 멈추어, 샘플 파장 450nm, 레퍼런스 파장 570nm에 있어서의 흡광도를, 플레이트 리더를 사용하여 측정하였다.
- [0454] 그 결과, K194-Fc는 OPG 리간드인 RANKL 및 TRAIL에 결합하고, RANK-Fc, TRAIL R1-Fc는 각각 RANKL 및 TRAIL로의 결합을 나타내었지만, DcR3 FL-Fc(R&D사), S195-Fc, 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S) 및 키메라 B-Fc(IEGRMD g1S)는 어느 리간드에도 결합하지 않았다(도 8). 실시예 7의 결과와 함께, DcR3의 CRD의 일부를 OPG의 CRD의 일부와 치환하여 제작한 DcR3 개변체는, DcR3의 리간드에는 야생형 DcR3과 동등한 결합 활성을 나타내지만, OPG의 리간드에는 결합하지 않는 것이 확인되었다.
- [0455] [실시예 9] DcR3 리간드 중화 활성 측정
- [0456] 이하에 나타낸 방법에 의해, 각종 야생형 DcR3 대조군 및 DcR3 개변체의 LIGHT, TL1A, FasL에 대한 중화 활성을 측정하였다. DNP 항체는 실시예 5 및 8에 기재된 방법으로 제작하였다.
- [0457] (1) LIGHT 중화 활성 측정
- [0458] 인간 대장암 세포 HT-29 세포주(ATCC 번호: HTB-38)를 사용하여, LIGHT 첨가에 의한 IL-8 산생을 지표로, 각종 야생형 DcR3 및 각종 DcR3 개변체의 중화 활성을 측정하였다. 세포 배양 및 중화 활성 평가에는, 10% FBS(Gibco사) 및 페니실린/스트렙토마이신(나칼라이 테스크사)을 첨가한 McCoy's 5A 배지(Gibco사)를 사용하였다.
- [0459] HT-29 세포주를, 96웰 접착 배양 플레이트(스미토모 베이크라이트사)에 2×10^4 cells/well로 파종한 후, 최종 농도 0.1, 1 또는 10 μ g/mL로 되도록 각종 야생형 DcR3 또는 각종 DcR3 개변체를 첨가하였다. 그 후, 최종 농도 0.1 μ g/mL로 되도록, N 말단에 FLAG 태그(DYKDDDDK)를 부가한 인간 LIGHT(Gly66-Val240)(JP2013153749 기재)를 첨가하여, 배양액의 총량이 200 μ L/well로 되도록 조제하였다. 5% CO₂ 인큐베이터 중에, 37 $^{\circ}$ C에서 3일간 배양한 후, 배양 상청을 회수하고, AlphaLISA IL-8 Immunoassay Research Kit(Perkin Elmer사)를 사용하여, 배양 상청 중의 IL-8 농도를 측정하였다.
- [0460] 측정 결과, 각종 인간 DcR3 개변체에서는 농도 의존적으로 IL-8 산생량이 저하되어, LIGHT 중화 활성을 나타내는 것이 확인되었다(도 9).

- [0461] (2) TL1A 중화 활성 측정
- [0462] 인간 T세포를 사용하여, TL1A 첨가에 의한 IFN- γ 생성을 지표로, 각종 야생형 DcR3 및 각종 DcR3 개변체의 중화 활성을 측정하였다. 세포 배양 및 중화 활성 평가에는 X-VIVO15 배지(Lonza사)를 사용하였다.
- [0463] 동결 건강인 PBMC(AllCells사)를 37℃의 수욕에서 용해하고, 37℃로 따뜻하게 한 DNaseI(STEMCELL사)를 포함하는 배지에 현탁하였다. 37℃에서 2시간 저속으로 진탕시킨 후, EasySep Human T cell Enrichment Kit(STEMCELL사)를 사용하여 T세포를 분리하였다. 분리한 T세포를, 96웰 부유 배양 플레이트(스미토모 베이크라이트사)에 1×10^5 cells/well로 파종한 후, 최종 농도 0.1, 1, 10 μ g/mL로 되도록 각종 야생형 DcR3 대조군 또는 각종 DcR3 개변체를 첨가하였다. 그 후, 최종 농도 0.1 μ g/mL로 되도록 실시예 6에서 제작한, 재조합 His10 인간 TL1A를 첨가하였다. 최종 농도 2ng/mL의 Human IL-12(Miltenyi 바이오테크사), 최종 농도 50ng/mL의 Recombinant Human IL-18(MBL사)을 첨가하여, 배양액의 총량이 200 μ L/well로 되도록 조제하였다. 5% CO₂ 인큐베이터 중에, 37℃에서 3일간 배양한 후, 배양 상청을 회수하고, AlphaLISA IFN- γ Immunoassay Research Kit(Perkin Elmer사)를 사용하여, 배양 상청 중의 IFN- γ 농도를 측정하였다.
- [0464] 측정 결과, 각종 DcR3 개변체에서는 농도 의존적으로 IFN- γ 생성량이 저하되어, TL1A 중화 활성을 나타내는 것이 확인되었다(도 10).
- [0465] (3) FasL 중화 활성 측정
- [0466] T세포 백혈병 Jurkat 세포주(DSMZ 번호: ACC 282)를 사용하여, FasL 첨가에 의한 아포토시스를 지표로, 각종 야생형 DcR3 대조군 및 각종 DcR3 개변체의 중화 활성을 측정하였다. 세포 배양 및 중화 활성 평가에는, 10% FBS 및 페니실린/스트렙토마이신을 첨가한 RPMI1640 배지(나칼라이 테스크사)를 사용하였다.
- [0467] Jurkat 세포주를, 96웰 부유 배양 플레이트에 5×10^4 cells/well로 파종한 후, 최종 농도 0.01, 0.1, 1 μ g/mL의 각 농도로 되도록 각종 야생형 DcR3 또는 DcR3 개변체를 첨가하였다. 그 후, 최종 농도 0.1 μ g/mL로 되도록 재조합 인간 His6 Fas Ligand(CST 재팬사)를 첨가하여, 배양액의 총량이 100 μ L/well로 되도록 조제하였다. 5% CO₂ 인큐베이터 중에, 37℃에서 밤새 배양한 후, CellTiter-Glo(Promega사)를 100 μ L/well로 Jurkat 배양 플레이트에 첨가하고, 루미노미터(Veritas, Promega사)를 사용하여, ATP 생성량을 지표로 한 생세포수를 측정하였다.
- [0468] 측정 결과, 각종 DcR3 개변체에서는 농도 의존적으로 생세포 유래의 ATP 생성량이 증가하여, FasL 중화 활성을 나타내는 것이 확인되었다(도 11).
- [0469] [실시예 10] FasL 결합성 저하 개변체의 리간드 중화 활성 및 결합 활성
- [0470] 키메라 A-Fc(g4PEK)를 기초로, DcR3 리간드 중, TL1A 및 LIGHT에 대한 결합 및 중화 활성은 갖지만, FasL에 대한 결합 및 중화 활성이 저하되는 1 아미노산 치환체의 제작 및 평가를 행하였다. 표 13에 나타내는 CRD2, CRD3의 임의의 아미노산을 Ala, 또는 Ala 이외의 아미노산으로 치환한 개변체를 제작하고, 실시예 9와 마찬가지로, DcR3 리간드에 대한 중화 활성을 측정하였다. 그 결과, 키메라 A-Fc(g4PEK)의 N 말단으로부터 57번째의 Glu를 Lys 혹은 Leu로 치환한 키메라 A-E57K-Fc(g4PEK)(아미노산 서열: 서열 번호 94, DNA의 염기 서열: 서열 번호 93), 키메라 A-E57L-Fc(g4PEK)(아미노산 서열: 서열 번호 96, DNA의 염기 서열: 서열 번호 95), 및 60번째의 Arg를 Lys로 치환한 키메라 A-R60K-Fc(g4PEK)(아미노산 서열: 서열 번호 98, DNA의 염기 서열: 서열 번호 97)의 1 아미노산 치환체에서는, FasL 선택적으로 중화 활성이 저하되어 있었다(표 13).
- [0471] FasL 선택적으로 중화 활성이 저하된 키메라 A-E57K-Fc(g4PEK)(서열 번호 94), 키메라 A-E57L-Fc(g4PEK)(서열 번호 96), 키메라 A-R60K-Fc(g4PEK)(서열 번호 98)의 개변체에 대하여, 실시예 7과 마찬가지로의 방법으로, DcR3 리간드에 대한 결합 활성을 측정하였다. 그 결과, 키메라 A-E57K-Fc(g4PEK), 키메라 A-E57L-Fc(g4PEK) 및 키메라 A-R60K-Fc(g4PEK)의 개변체에서, 모두 FasL만 현저하게 결합이 저하되고, TL1A 및 LIGHT와의 결합은 유지되어 있었다(도 12a, 도 12b, 도 12c).

표 13

FasL 결합성 저하 개변체의 중화 활성

		hLIGHT	hTL1A	hFasL
키메라 A FasL 변이체	P45 A	+++	+++	+++
	P46 A	++	++	++
	R47 A	+++	+++	+++
	H48 A	++	++	+++
	K	-	+	-
	Y	+	+	++
	Y49 A	-	++	-
	T50 A	+	++	++
	Q51 A	+++	+++	+++
	F52 A	-	-	+
	K	+	-	-
	Y	+++	+++	+++
	W53 A	+	+	+
	N54 A*	-	+	-
	Y55 A	-	+	++
	F	++	+++	++
	K	-	++	+
	L	+	++	++
	L56 A	+	+++	+++
	E57 A	+++	+++	++
	D	+++	+++	+++
	K	+++	+++	+
	L	+++	+++	+
	R58 A	+++	+++	+++
	R60 A	-	-	-
	K	-	++	-
	D	-	-	-
	L	+++	+++	+++
	W	+	+	++
	Y61 A	-	-	-
	F	++	+++	++
	K	-	-	-
	L	+	-	-

		hLIGHT	hTL1A	hFasL
FasL 변이체	N63 A	++	+	++
	Q	+	++	++
	K	-	-	-
	D	-	-	-
	L	-	+	+
	M	+	+	+
	T	+	+	+
	V64 A	+	+	++
	D	-	-	-
	L65 A	+	++	+++
	G67 A	+++	+++	+++
	E68 A	++	+++	+++
	R69 A	+++	+++	+++
	W	+++	+++	+++
	K	+++	+++	+++
	E70 A	+	++	+
	D	-	++	+
	E71 A	+	+	+
	D	++	+++	+++
	F90 A	+	+	+
	F91 A	+	+	+
	A92 S	+++	+++	+++
	H93 A	++	+++	+++
	H94 S	+++	+++	+++
	G95 A	+	++	++
	L	+	+++	+
	F96 A	+	++	+
	S	-	++	+
	L	++	++	++
	Y	+	+++	++
	M	+++	+++	++
	L98 A	+	++	++
	S	+	++	++
	F	+	+++	+++
	M	++	+++	+++
	E99 A	+++	+++	+++
	H100 A	+++	+++	+++
	A101 S	+++	+++	+++

※: 응집
 +++ 리간드의 10배의 질량 농도($\mu\text{g/mL}$)를 첨가하면 완전히 중화
 ++ 리간드의 100배의 질량 농도($\mu\text{g/mL}$)를 첨가하면 완전히 중화
 + 리간드의 100배의 질량 농도($\mu\text{g/mL}$)를 첨가해도 완전히 중화하지 않음
 - 중화 활성 없음

[0472]

[실시예 11] 포유 동물 세포에 있어서의 시판 야생형 DcR3의 응집성 평가

[0474]

실시예 1과 마찬가지로의 방법으로, HEK293 세포를 숙주 세포로 하여 제작된 시판품의 전체 길이 DcR3-Fc(압캄사), CHO 세포를 숙주 세포로 하여 제작된 시판품의 전체 길이 DcR3-Fc(AdipoGen사), HEK293 세포를 숙주 세포로 하여 제작된 시판품의 HBD의 C 말단측 약 절반이 결손된 DcR3 분자의 Fc 융합체(Enzo사)에 대하여, 환원 및 비환원 조건 하에 있어서 전기 영동하였다. 환원 조건 하의 영동도로부터 예상되는 단량체의 분자량은, 약 50kDa 내지 60kDa였지만, 비환원 조건 하에 있어서의 영동도는 예상되는 2량체 분자량보다 대폭 크고, 어느 시판품도 그 대부분이 응집체로서 존재하고 있었다(도 13).

[0475]

[실시예 12] FasL 결합성 저하 개변체의 제작

[0476]

DcR3 리간드 중, TL1A 및 LIGHT에는 결합하고, FasL 선택적으로 결합성이 저하되어 있는 개변체를 선별하기 위해, 키메라 A-Fc(g4PEK)(서열 번호 82)의 N 말단으로부터 57번째의 Glu(E57)을 Glu 이외의 아미노산으로 치환한 1 아미노산 치환체(E57X; X는 Glu 이외의 임의의 아미노산)를 제작하였다. 또한, E57을 Lys, Leu, Arg, Val 중 어느 것으로 치환한 E57K, E57L, E57R, E57V에 대해서는, 근방의 아미노산인, 키메라 A-Fc(g4PEK)(서열 번호 82)의 N 말단으로부터 53번째의 Trp(W53), 54번째의 Asn(N54), 55번째의 Tyr(Y55), 56번째의 Leu(L56), 58번째의 Arg(R58) 중 어느 것을 추가로 특정 아미노산 Z(Z는 Asp, Glu, Asn, Gln, Pro, Thr, Gly 중 어느 것)로 치환한 2 아미노산 치환체(E57X_W53Z, E57X_N54Z, E57X_Y55Z, E57X_L56Z, E57X_R58Z; 각 2 아미노산 치환체에는 도 14a에서 나타내는 개변체 번호를 부여)와 Fc(g4PEK)의 융합체를 제작하였다.

[0477]

이들 중, 키메라 A-E57K(아미노산 서열: 서열 번호 66, DNA의 염기 서열: 서열 번호 65), 키메라 A-E57R(아미노산 서열: 서열 번호 180, DNA의 염기 서열: 서열 번호 179), 키메라 A-E57V(아미노산 서열: 서열 번호 182, DNA의 염기 서열: 서열 번호 181), 키메라 A-E57K_R58D(개변체 번호: 45-10, 아미노산 서열: 서열 번호 184, DNA의 염기 서열: 서열 번호 183), 키메라 A-E57K_R58E(개변체 번호: 45-18, 아미노산 서열: 서열 번호 186, DNA의 염기 서열: 서열 번호 185) 및 키메라 A에 대해서는, 표 14에 나타내는 각종 변이 도입 Fc 서열의 일부와

의 융합체를 제작하였다(염기 서열: 서열 번호 213, 217, 219, 221, 223, 227, 231, 233, 235, 237, 255, 259, 261, 263, 265, 149, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 아미노산 서열: 서열 번호 214, 218, 220, 222, 224, 228, 232, 234, 236, 238, 256, 260, 262, 264, 266, 317, 319, 320, 321, 322, 324, 326, 327, 328, 329, 331, 333, 334, 335, 336, 150, 168, 170, 172, 174, 176, 178). 표 14에 있어서, E216은 EU 인덱스로 표시되는 인간 IgG1 중쇄의 216번째의 Glu를 나타낸다. 변이 도입 부위의 C220S, M252Y, S254T, T256E, N434A, L234A, L235A, G237A는 각각, EU 인덱스로 표시되는 인간 IgG1 중쇄의 220번째의 Cys를 Ser로, 252번째의 Met를 Tyr로, 254번째의 Ser을 Thr로, 256번째의 Thr을 Glu로, 434번째의 Asn을 Ala로, 234번째의 Leu를 Ala로, 235번째의 Leu를 Ala로, 237번째의 Gly를 Ala로 치환한 것을 나타낸다.

표 14

Fc명칭	E 2 1 6	변이 도입 부위	서열 번호
E g 1 S	포함한다	C 2 2 0 S	1 5 6
E g 1 S Y T E	포함한다	C 2 2 0 S, M 2 5 2 Y, S 2 5 4 T, T 2 5 6 E	1 5 8
E g 1 S N 4 3 4 A	포함한다	C 2 2 0 S, N 4 3 4 A	1 6 0
E g 1 S L A L A G A N A	포함한다	C 2 2 0 S, L 2 3 4 A, L 2 3 5 A, G 2 3 7 A, N 4 3 4 A	1 6 6
E g 1 S L A L A G A	포함한다	C 2 2 0 S, L 2 3 4 A, L 2 3 5 A, G 2 3 7 A	1 6 4
g 1 S	포함하지 않는다	C 2 2 0 S	7 2
g 1 S Y T E	포함하지 않는다	C 2 2 0 S, M 2 5 2 Y, S 2 5 4 T, T 2 5 6 E	3 1 1
g 1 S N 4 3 4 A	포함하지 않는다	C 2 2 0 S, N 4 3 4 A	3 1 2
g 1 S L A L A G A N A	포함하지 않는다	C 2 2 0 S, L 2 3 4 A, L 2 3 5 A, G 2 3 7 A, N 4 3 4 A	3 1 3
g 1 S L A L A G A	포함하지 않는다	C 2 2 0 S, L 2 3 4 A, L 2 3 5 A, G 2 3 7 A	1 6 2

[0478]

[0479]

키메라 A-Fc(g1S)(염기 서열: 서열 번호 149, 아미노산 서열: 서열 번호 150)는, 실시예 2에서 제작한, 링커 서열 IEGRMD(서열 번호 106)를 포함하는 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S)(서열 번호 80)로부터 IEGRMD 서열을 삭제한 것을, 실시예 6에 기재된 방법으로 CHO 세포의 안정 발현에 의해 제작하였다. 키메라 A-Fc(Eg1S)(염기 서열: 서열 번호 167, 아미노산 서열: 서열 번호 168)는, 키메라 A(서열 번호 54)와 Eg1S를 연결한 서열을, 실시예 6에 기재된 방법으로 CHO 세포의 안정 발현에 의해 제작하였다.

[0480]

키메라 A-Fc(Eg1S YTE, Eg1S N434A, Eg1S LALAGA, Eg1S LALAGANA)(염기 서열: 서열 번호 169, 171, 175, 177, 아미노산 서열: 서열 번호 170, 172, 176, 178)는, 키메라 A(서열 번호 54)의 C 말단에 각 Fc를 각각 융합시킨 서열을, CHO-S 세포의 일과성 발현에 의해 취득하였다.

[0481]

키메라 A-Fc(g1S YTE, g1S N434A, g1S LALAGA, g1S LALAGANA)(아미노산 서열: 서열 번호 314, 315, 174, 316)는, 키메라 A(서열 번호 54)의 C 말단에 각 Fc를 각각 융합시킨 서열을, Expi293 세포의 일과성 발현에 의해 취득하였다.

[0482]

각 아미노산 치환체와 Fc(g4PEK)의 융합체를 발현하는 플라스미드는, 키메라 A-Fc(g4PEK) 또는 E57X-Fc(g4PEK; X는 K, R 또는 V) 중 어느 DNA 서열을 주형으로 하여, 변이 개소를 포함하도록 설계한 PCR 프라이머를 사용하여, NheI 사이트로부터 아미노산 치환을 도입한 부위까지, 및 아미노산 치환을 도입한 부위로부터 SalI 사이트까지의 2 영역을 각각 PCR 증폭한 것을, 실시예 1과 마찬가지로의 방법으로 pCIpuro 벡터의 CMV 프로모터 하에 삽입하여 제작하였다.

[0483]

각 아미노산 치환체와 Eg1S YTE, Eg1S N434A, 또는 Eg1S LALAGANA의 각 Fc의 융합체는, 각각의 변이 Fc 서열을 갖는 키메라 A-Fc 중 어느 DNA 서열을 주형으로 하여, 변이 개소를 포함하도록 설계한 PCR 프라이머를 사용하여, EcoRI 사이트로부터 아미노산 치환을 도입한 부위까지, 및 아미노산 치환을 도입한 부위로부터 Bsu36I 사이트까지의 2 영역을 각각 PCR 증폭한 것을, 주형으로 한 키메라 A-각종 변이 Fc 벡터의 EcoRI와 Bsu36I 사이트에 삽입하여 플라스미드를 제작하였다.

[0484]

각 아미노산 치환체와 g1S YTE, g1S N434A, 또는 g1S LALAGANA의 각 Fc의 융합체는, 상술한 각 아미노산 치환체-Fc 중 어느 DNA 서열을 주형으로 하여, E216을 제외하도록 설계한 PCR 프라이머를 사용하여, EcoRI 사이트로

부터 삭제하는 Glu의 부위까지, 및 삭제하는 Glu의 부위로부터 Bsu36I 사이트까지의 2 영역을 각각 PCR 증폭한 것을, 주형으로 한 각 아미노산 치환체-Fc 벡터의 EcoRI와 Bsu36I 사이트에 삽입하여 플라스미드를 제작하였다.

- [0485] Expi293 세포에 각 플라스미드를 도입하여 일과성 발현시키고, 배양 상청으로부터 MabSelect SuRe에 의한 어피니티 정제를 실시하였다. 제작한 키메라 A-Fc, 각 1 또는 2 아미노산 치환체-Fc의 단량체, 응집체, 분해물의 각 함유율은, 실시예 2와 마찬가지로의 방법으로 SEC-UPLC(ACQUITY UPLC Protein BEH SEC 4.6mm×150mm)(Waters사) 또는 SEC-HPLC(TSKgel SuperSW3000 4.0 μ m, 4.6mm×300mm)(도소사)에 의해 분석한 피크 면적으로부터 산출하였다.
- [0486] 그 결과, 제작한 각종 변이 Fc를 갖는 키메라 A-Fc, 1 및 2 아미노산 치환체-Fc의 대부분은 S195-Fc보다 낮은 응집체 함유율을 유지하고 있었다(도 14a, 도 14b, 도 14c).
- [0487] [실시예 13] DcR3 가용형 3량체 리간드에 대한 결합 활성 평가
- [0488] DcR3-Fc, S195-Fc, Fc 서열이 다른 각종 키메라 A-Fc 및 실시예 12에서 제작한 각종 FasL 결합성 저하 개변체에 대하여, 가용형 인간 LIGHT 3량체, 가용형 인간 TL1A 3량체 및 가용형 인간 FasL 3량체에 대한 결합 활성 평가를, 실시예 7에 기재된 방법을 일부 변경하여 실시하였다.
- [0489] (1) DcR3 가용형 3량체 리간드의 제작
- [0490] 인간의 가용형 재조합 LIGHT는, N 말단에 FLAG 태그(DYKDDDDK)를 부가하고, 그 하류에 LIGHT의 세포 외 영역(Asp74-Val240)(서열 번호 132)을 연결한 서열(FLAG-LIGHT)을 사용하였다(염기 서열: 서열 번호 305, 아미노산 서열: 서열 번호 306). 인간의 가용형 재조합 TL1A는, N 말단에 His 태그(His6)와 GS 링커(GGGSGGGSGGS)를 부가하고, 그 하류에 TL1A의 세포 외 영역(Leu72-Leu251)(서열 번호 138)을 연결한 서열(His6-TL1A)을 사용하였다(염기 서열: 서열 번호 115, 아미노산 서열: 서열 번호 116). 실시예 7과 마찬가지로의 방법으로 각 플라스미드를 제작하고, Expi293 세포에 의한 일과성 발현을 행하였다.
- [0491] FLAG-LIGHT는 ANTI-FLAG M2 Affinity Gel(Sigma사)을 사용하여 정제하였다. 배양 상청을 레진이 충전된 칼럼에 통액하고, 세정용 완충액(50mM Tris HCl, 150mM NaCl, pH 7.4)으로 세정 후, 용출액(0.1M 염산글리신, pH 3.5)으로 용출하였다.
- [0492] His6-TL1A의 정제는 이하의 방법으로 행하였다. 배양 상청을 Complete His-Tag Purification Resin(Roche사)이 충전된 칼럼에 통액하고, 세정용 완충액(50mM NaH₂PO₄ pH8.0, 300mM NaCl)으로 세정 후, 용출액(50mM NaH₂PO₄ pH8.0, 300mM NaCl, 250mM 이미다졸)으로 용출하였다. NAP 칼럼(GE 헬스케어사)을 사용하여 PBS로 치환한 용출액을 Ni Sepharose Fast Flow 레진(GE 헬스케어사)이 충전된 칼럼에 통액하고, His Buffer Kit(GE 헬스케어사)를 사용하여 조제한 세정용 완충액(60mM 이미다졸, 20mM 인산나트륨, 0.5M NaCl, pH7.4)으로 세정 후, 용출용 완충액(250mM 이미다졸, 20mM 인산나트륨, 0.5M NaCl, pH7.4)으로 용출하였다.
- [0493] FLAG-LIGHT 및 His6-TL1A 각각의 용출 분획을, NAP 칼럼(GE 헬스케어사)을 사용하여 PBS로 치환하고, 0.22 μ m의 필터를 통과시켜 멸균하였다. 얻어진 정제 단백질은, HPLC(시마즈 세이사쿠쇼)를 사용한 겔 여과 크로마토그래피(SEC)(TSKgel G3000 SWXL 7.8mm×300mm)(도소사)에 의해, 3량체 분획을 분취하였다.
- [0494] 인간의 가용형 재조합 FasL은, N 말단에 His 태그(His6)가 부가되고, 그 하류에 FasL의 세포 외 영역(Pro134-Leu281)(서열 번호 144)이 연결된 Human His6 Fas Ligand/TNFSF6(Cell Signaling TECHNOLOGY사)을 사용하였다. 실시예 2와 마찬가지로의 방법으로 SEC-MALS를 실시하여, 3량체인 것을 확인하였다.
- [0495] (2) BIAcore를 사용한 결합 활성 측정
- [0496] DcR3-Fc(R&D사), S195-Fc는 모두 실시예 7에 기재된 것을 평가하였다. 키메라 A-g4PEK(서열 번호 82)는 실시예 6에서 제작하였다. 키메라 A-Fc(g1S, Eg1S)는, 실시예 12에서 제작하였다. 각종 FasL 결합성 저하 개변체로서는, 실시예 9 또는 실시예 12에서 제작한 Fc(g4PEK) 융합체를 평가하였다.
- [0497] 인간 DcR3 3량체 리간드에 대한 결합 활성은, SPR법에 의해 해석하였다. 인간 LIGHT 및 인간 TL1A에 대한 결합 활성 측정에는 BIAcore T-100(GE 헬스케어사)을, 인간 FasL에 대한 결합 활성 측정에는 BIAcore T-100(GE 헬스케어사) 또는 BIAcore T-200(GE 헬스케어사)을 각각 사용하였다. 완충액에는 HBS-EP+버퍼를 사용하였다.
- [0498] Series S Sensor Chip CM5에 Human Antibody Capture Kit(모두 GE 헬스케어사)를 사용하여 항인간 항체를 10000RU 고상화한 후, 각종 야생형 DcR3 및 DcR3 개변체를 10 μ L/분으로 30초간 흘려, 캡처시켰다. 한편, 레퍼런스용 플로 셀에는 단백질을 포함하지 않는 완충액을 흘렸다. 그 후, 애널라이트로서, 0.02-80nmol/L로 희석

한 각 인간 DcR3 3량체 리간드를 30 μ L/분으로 2분간 흘려 결합을 모니터하고, 계속해서 완충액을 3분간 흘려 해리를 모니터하였다. 다음에, 3mol/L 염화마그네슘을 30 μ L/분으로 1분간 흘려, 재생 반응을 행하였다. 인간 LIGHT 및 인간 TL1A에 대한 결합 활성 측정에는 BIAcore T-100 평가 소프트웨어, 1:1 바인딩 모델을 사용하고, 리간드는 3량체로 하여(인간 LIGHT 3량체: 62.4kDa, 인간 TL1A 3량체: 66.2kDa), 각 속도론 상수(k_a , k_d , K_D)를 산출하였다. 인간 FasL에 대한 결합 활성 측정에는 BIAcore T-100 평가 소프트웨어, 1:1 바인딩 모델 또는 BIAcore T-200 평가 소프트웨어, 1:1 바인딩 모델을 사용하고, 리간드는 단량체로 하여(인간 FasL 단량체: 19.8kDa), 각 속도론 상수(k_a , k_d , K_D)를 산출하였다.

[0499] 그 결과, 키메라 A-Fc(g1S), 키메라 A-Fc(Eg1S), 키메라 A-Fc(g4PEK)은 모두 각 DcR3 3량체 리간드에 결합하는 것을 확인하였다(도 15a).

[0500] 실시예 12에서 제작한 FasL 결합성 저하 개변체(g4PEK) 중, 1 아미노산 치환체 키메라 A-E57K-Fc(g4PEK)(아미노산 서열: 서열 번호 94, DNA의 염기 서열: 서열 번호 93)(이하 「E57K-Fc」라고 하는 경우가 있음), 키메라 A-E57L-Fc(g4PEK)(아미노산 서열: 서열 번호 96, DNA의 염기 서열: 서열 번호 95)(이하 「E57L-Fc」라고 하는 경우가 있음), 키메라 A-E57R-Fc(g4PEK)(아미노산 서열: 서열 번호 190, DNA의 염기 서열: 서열 번호 189)(이하 「E57R-Fc」라고 하는 경우가 있음), 키메라 A-E57V-Fc(g4PEK)(아미노산 서열: 서열 번호 192, DNA의 염기 서열: 서열 번호 191)(이하 「E57V-Fc」라고 하는 경우가 있음), 키메라 A-E57A-Fc(g4PEK)(아미노산 서열: 서열 번호 288, DNA의 염기 서열: 서열 번호 287)(이하 「E57A-Fc」라고 하는 경우가 있음), 키메라 A-E57F-Fc(g4PEK)(아미노산 서열: 서열 번호 290, DNA의 염기 서열: 서열 번호 289)(이하 「E57F-Fc」라고 하는 경우가 있음), 키메라 A-E57H-Fc(g4PEK)(아미노산 서열: 서열 번호 292, DNA의 염기 서열: 서열 번호 291)(이하 「E57H-Fc」라고 하는 경우가 있음), 키메라 A-E57I-Fc(g4PEK)(아미노산 서열: 서열 번호 294, DNA의 염기 서열: 서열 번호 293)(이하 「E57I-Fc」라고 하는 경우가 있음), 키메라 A-E57M-Fc(g4PEK)(아미노산 서열: 서열 번호 296, DNA의 염기 서열: 서열 번호 295)(이하 「E57M-Fc」라고 하는 경우가 있음) 및 2 아미노산 치환체 키메라 A-E57K_R58D-Fc(g4PEK)(개변체 번호: 45-10, 아미노산 서열: 서열 번호 194, DNA의 염기 서열: 서열 번호 193)(이하 「45-10-Fc」라고 하는 경우가 있음), 키메라 A-E57K_R58T-Fc(g4PEK)(개변체 번호: 45-11, 아미노산 서열: 서열 번호 298, DNA의 염기 서열: 서열 번호 297)(이하 「45-11-Fc」라고 하는 경우가 있음), 키메라 A-E57K_R58E-Fc(g4PEK)(개변체 번호: 45-18, 아미노산 서열: 서열 번호 196, DNA의 염기 서열: 서열 번호 195)(이하 「45-18-Fc」라고 하는 경우가 있음), 키메라 A-E57L_R58E-Fc(g4PEK)(개변체 번호: 46-4, 아미노산 서열: 서열 번호 300, DNA의 염기 서열: 서열 번호 299)(이하 「46-4-Fc」라고 하는 경우가 있음), 키메라 A-E57R_R58D-Fc(g4PEK)(개변체 번호: 82-5, 아미노산 서열: 서열 번호 198, DNA의 염기 서열: 서열 번호 197)(이하 「82-5-Fc」라고 하는 경우가 있음), 키메라 A-E57V_R58T-Fc(g4PEK)(개변체 번호: 85-6, 아미노산 서열: 서열 번호 302, DNA의 염기 서열: 서열 번호 301)(이하 「85-6-Fc」라고 하는 경우가 있음), 키메라 A-E57V_R58E-Fc(g4PEK)(개변체 번호: 85-8, 아미노산 서열: 서열 번호 304, DNA의 염기 서열: 서열 번호 303)(이하 「85-8-Fc」라고 하는 경우가 있음)는, 모두 키메라 A-Fc(g4PEK)와 비교하여, LIGHT 3량체 및 TL1A 3량체에 대한 K_D 값은 3배 미만, 또한 FasL 3량체에 대한 K_D 값이 3배보다 크거나 혹은 R_{max} 값이 5 미만으로 저하되어 있고, FasL 선택적으로 결합성이 저하되어 있는 것이 확인되었다(도 16a, 도 16b).

[0501] 이 중, E57K-Fc, E57L-Fc, E57R-Fc, E57V-Fc, 45-10-Fc, 45-18-Fc, 82-5-Fc(모두 Fc는 g4PEK)를 SEC-HPLC(칼럼: TSKgel G3000 SWXL 7.8mm $\times$ 300mm, 도소사, HPLC; 시마즈 세이사쿠쇼)에 의해 단량체 95% 이상으로 정제하고, BIAcore 측정에 제공하였을 때의 각 속도론 상수를 도 15b에 나타내었다.

[0502] [실시예 14] DcR3 가용형 리간드의 중화 활성 평가

[0503] 각종 DcR3 개변체의 가용형 인간 LIGHT, 가용형 인간 TL1A 및 가용형 인간 FasL에 대한 중화 활성 평가를, 실시예 9에 기재된 방법을 일부 변경하여 실시하였다.

[0504] (1) Fc 서열이 다른 각종 키메라 A-Fc의 제작

[0505] 키메라 A-Fc(g1S, Eg1S)는 실시예 12에서 제작한 것을 사용하였다. 실시예 12에서 제작한, 키메라 A의 C 말단 측에 표 14에서 나타내는 Eg1S YTE, Eg1S N434A, Eg1S LALAGA 또는 Eg1S LALAGANA의 각 Fc를 각각 융합시킨 각 키메라 A-Fc는, 모두 CHO-S 세포의 일과정 발현에 의해 제작하고, AKTApurifier(GE 헬스케어사)를 사용한 SEC(Superdex 200 Increase 10/300 GL)(GE 헬스케어사)에 의해 단량체 95% 이상으로 정제한 것을 사용하였다.

[0506] (2) 가용형 인간 LIGHT 중화 활성

- [0507] 키메라 A-Fc(g1S, Eg1S, Eg1S YTE, Eg1S N434A, Eg1S LALAGA, Eg1S LALAGANA, g4PEK)에 대해서는, IFN- γ 자극한 장근섬유아세포(Lonza사)로부터의, LIGHT 의존적 CXCL10 산생에 대한 저해 활성을 평가하였다. 장근섬유아세포는 SmGM-2 Bullet Kit(Lonza사) 배지를 사용하여 콜라겐 I 코트 플라스크(BD사)에서 배양하였다. 콜라겐 I 코트 96웰 플레이트(BD사)에 1×10^4 cells/well로 세포를 파종한 후, IFN- γ 의 최종 농도가 10ng/mL, 실시예 13에서 제작한 3량체 FLAG-LIGHT의 최종 농도가 20ng/mL, 각종 DcR3 개변체의 각 최종 농도가 19.5, 78.1, 313, 1250, 5000, 20000ng/mL, 또는 4.88, 19.5, 78.1, 313, 1250, 5000ng/mL로 되도록 각각에 첨가하여, 3일간 배양하였다. 배양 상청을 회수하고, CXCL10/IP-10(human) AlphaLisa Detection Kit(Perkin Elmer사)를 사용하여 배양 상청 중의 CXCL10 농도를 측정하였다. 그 결과, 어느 Fc 서열을 갖는 키메라 A-Fc에 대해서도, 농도 의존적으로 CXCL10 산생을 저해하여, 가용형 LIGHT에 대한 중화 활성을 갖는 것이 확인되었다(도 17a, 도 17b).
- [0508] FasL 결합성 저하 개변체 E57K-Fc, E57L-Fc, E57R-Fc, E57V-Fc(모두 Fc는 g4PEK)에 대해서는, 실시예 9와 마찬가지로, HT-29 세포로부터의 LIGHT 의존적 IL-8 산생에 대한 저해 활성을 평가하였다. 그 결과, 어느 개변체에 대해서도, 농도 의존적으로 IL-8 산생을 저해하여, 가용형 LIGHT에 대한 중화 활성을 갖는 것이 확인되었다(도 17c).
- [0509] FasL 결합성 저하 개변체 45-10-Fc, 45-18-Fc, 82-5-Fc(모두 Fc는 g4PEK)에 대해서는, 키메라 A-Fc와 마찬가지로, IFN- γ 자극 장근섬유아세포로부터의 LIGHT 의존적 CXCL10 산생에 대한 저해 활성을, 1웰당 장근섬유아세포수가 2×10^4 , 피험 물질의 각 최종 농도가 19.5, 78.1, 313, 1250, 5000, 20000ng/mL의 조건에서 평가하였다. 그 결과, 어느 개변체에 대해서도, 농도 의존적으로 CXCL10 산생을 저해하여, 가용형 LIGHT에 대한 중화 활성을 갖는 것이 확인되었다(도 17d).
- [0510] (3) 가용형 인간 TL1A 중화 활성
- [0511] 실시예 9와 마찬가지로의 방법으로, IL-12 및 IL-18 자극 인간 T세포로부터의, TL1A 의존적 IFN- γ 산생에 대한, 각종 DcR3 개변체의 저해 활성을 평가하였다. 그 결과, 어느 Fc 서열을 갖는 키메라 A-Fc도, 농도 의존적으로 IFN- γ 산생량을 저해하여, 가용형 TL1A에 대한 중화 활성을 갖는 것이 확인되었다(도 18a, 도 18b). 또한, FasL 결합성 저하 개변체 E57K-Fc, E57L-Fc, E57R-Fc, E57V-Fc, 45-10-Fc, 45-18-Fc, 82-5-Fc(모두 Fc는 g4PEK)에 대해서도, 마찬가지로 가용형 TL1A에 대한 중화 활성을 갖는 것이 확인되었다(도 18c, 도 18d).
- [0512] (4) 가용형 인간 FasL 중화 활성
- [0513] 실시예 9와 마찬가지로의 방법으로, Jurkat 세포 또는 Jurkat 서브 클론인 A3 세포의 FasL 의존적 세포사에 대한, 각종 DcR3 개변체의 저해 활성을 평가하였다. 그 결과, 어느 Fc 서열을 갖는 키메라 A-Fc도, 농도 의존적으로 A3 세포의 세포사를 저해하여, 가용형 FasL에 대한 중화 활성을 갖는 것이 확인되었다(도 19a, 도 19b). 한편, FasL 결합성 저하 개변체 E57K-Fc, E57L-Fc, E57R-Fc, E57V-Fc, 45-10-Fc, 45-18-Fc, 82-5-Fc(모두 Fc는 g4PEK)에 대해서는, 모두 Jurkat 세포사에 대한 저해 활성이 현저하게 감소되어 있어, 가용형 FasL에 대한 중화 활성이 선택적으로 저하되어 있는 것이 확인되었다(도 19c, D).
- [0514] [실시예 15] DcR3 막형 리간드에 대한 결합 활성 평가
- [0515] 각종 DcR3 개변체의 막형 인간 LIGHT, 막형 인간 TL1A 및 막형 인간 FasL에 대한 결합 활성을, 막형 리간드의 강제 발현주를 사용한 플로 사이토메트리에 의해 평가하였다. 막형 인간 LIGHT 강제 발현 HEK293 세포는 US8974787에 기재된 것을 사용하였다. 막형 TL1A 및 막형 FasL은, 각각의 시판 ORF 클론(Origene사)을 주형에, N 말단에 Met 잔기 및 FLAG 태그(DYKDDDDK)를 부가하여 PCR 증폭하고(염기 서열: 서열 번호 307, 309, 아미노산 서열: 서열 번호 308, 310), pCipuro 벡터의 CMV 프로모터 하류에 In-Fusion HD Cloning Kit(Clontech사)를 사용하여 삽입하고, 대장균 DH5 α 적격 세포(TOYOBO사)를 형질 전환하였다.
- [0516] 얻어진 플라스미드를, Nucleofector 및 Cell Line Nucleofector Kit T(모두 Lonza사)를 사용하여 CHO-K1 세포(ECACC)에 도입하고, 10 μ g/mL 푸로마이신(Thermo Fisher Scientific사)에 의한 약제 선택에 제공하였다. 얻어진 약제 내성 세포를, DyLight 488 표지 항인간 TL1A 항체(Novus Biologics사) 혹은 APC 표지 항인간 FasL 항체(BD Pharmingen사)로 염색하고, 셀 소터(Sony사)를 사용하여 고발현 분획을 소팅하였다. 확대 배양 후, PE 표지 항인간 TL1A 항체(Novus Biologics사) 혹은 PE 표지 항인간 FasL 항체(BioLegend사)로 염색 후, 다시 소팅하여, 막형 인간 TL1A 혹은 막형 인간 FasL 고발현 세포주를 취득하였다.
- [0517] 막형 리간드 강제 발현주 및 숙주 세포에 대한 각종 DcR3 개변체의 결합 활성을, 실시예 5와 마찬가지로의 방법으로, 이하의 조건을 변경하여 평가하였다. HEK293 및 막형 LIGHT 강제 발현주는, 각 단백질을 1 μ g/mL, 2차 항체

Goat F(ab')₂ Anti-Human IgG R-phycoerythrin Conjugate(Southern Biotech사)를 10ng/mL 반응시켰다. 막형 TL1A 및 막형 FasL 강제 발현주에 대해서는, 각 단백질을 1 혹은 10 μ g/mL, 2차 항체를 0.1 혹은 1 μ g/mL의 조건에서 각각 반응시켰다.

[0518] 그 결과, 키메라 A-Fc(g1S, Eg1S, g4PEK)는, 모두 숙주 세포인 293 혹은 CHO-K1 세포에는 반응하지 않고, 각 막형 리간드 강제 발현주 특이적으로 반응하였다. 따라서, Fc 서열이 다른 각종 키메라 A는 모두 막형 DcR3 리간드에 대한 결합 활성을 갖는 것이 확인되었다(도 20a, 도 20b). 또한, FasL 결합성 저하 개변체 E57K-Fc, E57L-Fc, E57R-Fc, E57V-Fc, 45-10-Fc, 45-18-Fc, 82-5-Fc(모두 Fc는 g4PEK)에 대하여 리간드에 대한 결합 활성을 마찬가지로 평가한 결과, 막형 인간 LIGHT 및 막형 인간 TL1A에 대한 결합 활성은 유지하고 있는 한편, 막형 인간 FasL에 대한 결합 활성은, E57L을 제외하고, 현저하게 감소되어 있는 것이 확인되었다(도 21a, 도 21b, 도 21c).

[0519] [실시예 16] DcR3 프라이머리 리간드에 대한 결합 활성 평가

[0520] 각종 DcR3 개변체의, 프라이머리 세포 유래의 각 DcR3 리간드에 대한 결합 활성 평가를 이하의 방법으로 실시하였다.

[0521] (1) 프라이머리 LIGHT 결합 활성

[0522] 활성화한 인간 T세포에 있어서 막형 LIGHT의 발현이 유도되는 것은 알려져 있다(The Journal of Immunology, 2004, 173: p.502-507.). 동결 건강인 PBMC(AllCells사)를 용해하고, 최종 농도 50ng/mL의 PMA(Sigma사) 및 1 μ g/mL의 이오노마이신(Sigma사)으로 밤새 자극한 후, CD3 양성 T세포에 있어서 발현이 유도된 막형 LIGHT에 대한 키메라 A-Fc(Eg1S)의 결합을 이하의 방법으로 평가하였다. 음성 대조로서 실시예 8에 기재된 항DNP 항체(IgG1)를 사용하였다. 자극한 PBMC를 회수하여, Human FcR Blocking Reagent(Miltenyi Biotech사)로 반응 후, BV421 표지 CD3 항체(BD Pharmingen사), 7-AAD Staining Solution(BD Pharmingen사)과 Alexa Fluor488 Antibody Labeling Kit(Thermo Scientific사)로 표지한 최종 농도 0.4 μ g/mL의 키메라 A-Fc 또는 항DNP 항체를 각각 첨가하였다. 반응 후, 세정하고, 플로 사이토미터로 생세포 분획의 CD3 양성 T세포 중에 있어서의 Alexa Fluor488의 형광 강도를 해석하였다. 유도 자극한 PBMC에 있어서의 막형 LIGHT의 발현의 확인에는, 유도 자극한 PBMC를 Human FcR Blocking Reagent(Miltenyi Biotech사)로 반응시킨 후, BV510 표지 CD3 항체(BioLegend사), 7-AAD Staining Solution(BD Pharmingen사)과 PE 표지 LIGHT 항체(LSBio사) 또는 PE 표지 마우스 IgG1 κ 아이소타입 대조군 항체(BioLegend사)를 각각 첨가하여 반응 후, 세정하고, 플로 사이토미터로 생세포 분획의 CD3 양성 T세포 중에 있어서의 PE의 형광 강도를 해석하였다.

[0523] 그 결과, 유도 자극한 PBMC의 CD3 양성 인간 T세포 상에 LIGHT의 발현이 유도되는 것이 확인되어, Alexa Fluor488 표지 키메라 A-Fc는 활성화한 CD3 양성 인간 T세포 상의 막형 LIGHT에 결합되어 있는 것이 확인되었다(도 22의 A, B).

[0524] (2) 프라이머리 TL1A 결합 활성

[0525] 실시예 5와 마찬가지로 방법으로 배양한 HUVEC 세포(Lonza사)를, 최종 농도 10ng/mL의 Recombinant Human IL-1 α (R&D사), 및 최종 농도 20 μ M의 TACE 저해제 TAPI-1(Calbiochem사)로 24시간 처리하고, 발현이 유도된 막형 TL1A에 대한 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S)의 결합을, TL1A 항체 1D1 1.31(US2015/0132311)과의 경합 실험에 의해 평가하였다. TL1A 항체 1D1 1.31은, US2015/0132311에 기재된 VL 및 VH의 아미노산 서열을 인간 IgG1의 정상 영역에 연결시켜, 실시예 1에 기재된 방법으로, Expi293 세포를 사용하여 일과성으로 발현시키고, 배양 상청으로부터 Mabselect SuRe(GE 헬스케어사)를 사용하여 정제한 것을 사용하였다. 음성 대조로서 실시예 8에 기재된 항DNP 항체(IgG1)를 사용하였다. 회수한 세포를 Human FcR Blocking Reagent(Miltenyi Biotech사)로 반응 후, Zenon Alexa Fluor 647 Human IgG Labeling Kit(Molecular Probes사)로 표지한, 항DNP 항체, 키메라 A-Fc, TL1A 항체 중 어느 것을 최종 농도 8.3 μ g/mL로 되도록 첨가하였다. 반응 후, 세정하고, 플로 사이토미터로 Alexa Fluor 647의 형광 강도를 해석하였다. 경합 조건에 있어서는, 미리 최종 농도 50 μ g/mL의 미표지의 DNP 항체, TL1A 항체, 키메라 A-Fc 중 어느 것을 반응시켰다.

[0526] 그 결과, 표지 키메라 A-Fc의 결합은 미표지 TL1A 항체와 경합하고, 표지 TL1A 항체의 결합은 미표지 키메라 A-Fc와 경합한 점에서, 키메라 A는 자극한 HUVEC 세포 상의 막형 TL1A에 결합되어 있는 것이 확인되었다(도 23).

[0527] (3) 프라이머리 FasL 결합 활성

[0528] 활성화 유도 세포 사멸(Activation-induced cell death)(AICD)를 유도한 인간 T세포로부터 산생된, 프라이머리

가용형 FasL에 대한 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S)의 결합을 이하의 방법으로 평가하였다. 프라이머리 가용형 FasL은, 이하의 방법으로 조정하였다. 즉, 실시예 9와 마찬가지로의 방법으로 동결 건강인 PBMC로부터 단리한 인간 T 세포를 96웰 U 바닥 플레이트(BD사)에 2×10^4 cells/well로 파종하고, 최종 농도 $1 \mu\text{g/mL}$ 의 PHA-L(eBioscience사)에서 24시간 배양 후, 최종 농도 $1 \mu\text{g/mL}$ 의 IL-2(Peptrotech사)를 첨가하여 5일간 배양하였다. 5일 후에 세포를 회수하고, $5 \mu\text{g/mL}$ 의 항CD3 항체 OKT3(BioLegend사)를 고상화한 96웰 U 바닥 플레이트에 파종하고, AICD를 유도하여 밤새 배양 후, 배양 상청을 회수하고, 멸균수로 프리린스한 분획 분자량 10kDa의 아미콘 울트라-15(Millipore사)를 사용하여, 용액량을 10분의 1이 되도록 농축하였다.

[0529] $10 \mu\text{g/mL}$ 의 항인간 IgG 항체(American Qualex사)를 고상화한 96웰 면역 플레이트(Thermo Scientific사)를 1% Block Ace(DS 파마 바이오메디컬사)로 블로킹 후, $20 \mu\text{g/mL}$ 의 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S) 또는 Fas-Fc(R&D사)를 포착시켰다. 세정 후, 스탠다드로서 사용한 리코비넨트 FasL(abcam사) 또는 10배 농축한 AICD 배양 상청을 반응시키고, 세정 후, 비오틴화 항FasL 항체(abcam사)를 반응시켰다. 세정 후, 스트렙타비딘-HRP(PIERCE사)를 반응시켜, 다시 세정을 행한 후, TMB 용액(abcam사)을 첨가하여 발색시키고, 2N 황산 용액으로 발색 반응을 중지하여, 450nm에 있어서의 흡광도를 측정하였다.

[0530] 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S)를 포착시킨 플레이트의 결과를 도 24의 A에, Fas-Fc를 포착시킨 플레이트의 결과를 도 24의 B에 나타낸다. $10 \times \text{AICDsup.}$ 의 CD3은, 항CD3 항체 OKT3 자극 조건 하에서 AICD를 유도한 T세포의 배양 상청을 사용한 것을, 없음(none)은 AICD를 유도하고 있지 않은 T세포의 배양 상청을 사용한 것을 가리킨다. 키메라 A-Fc 또는 Fas-Fc 중 어느 것을 포착시킨 플레이트에 대해서도, AICD를 유도한 T세포의 배양 상청 중에 있어서만 FasL이 검출되었다. 이 점에서, 키메라 A-Fc는 AICD 유도 T세포로부터 산생된 가용형 FasL에 결합하는 것이 확인되었다(도 24의 A, B).

[0531] [실시예 17] DcR3 개변체의 물성 평가

[0532] 각종 키메라 A-Fc(g1S, Eg1S, Eg1S YTE, Eg1S N434A, Eg1S LALAGANA, Eg1S LALAGA, g4PEK) 및 FasL 결합성 저하 개변체 E57K-Fc, E57L-Fc, E57R-Fc, E57V-Fc, 45-10-Fc, 45-18-Fc, 82-5-Fc(모두 g4PEK)에 대하여, 실시예 4와 마찬가지로의 방법으로, 소수성 상호 작용 크로마토그래피(HIC)에 의한 용출 시간(분)의 산출 및 차동 스캐닝 형광계(DSF)법에 의한 T_m 값($^{\circ}\text{C}$)의 산출을 행하였다.

[0533] 그 결과, IgG1 Fc 서열로의 복수의 아미노산 변이 도입에 의한 현저한 소수성에 대한 영향은 없는 것이 확인되었다. FasL 결합성 저하 개변체의 용출 시간은 모두, 키메라 A-g4PEK와 현저한 차는 없었던 점에서, 1 또는 2 아미노산 치환에 의한 소수성에 대한 영향은 없는 것이 확인되었다(도 25).

[0534] DSF에 의한 T_m 값에 대해서는, IgG1 Fc 서열의 아미노산 치환 혹은 삽입 중, YTE 변이 도입에 의한 열안정성에 대한 영향이 확인되었다. FasL 결합성 저하 개변체의 T_m 값은 모두, 키메라 A-g4PEK와 현저한 차는 없었던 점에서, DcR3의 CRD 부분으로의 1 또는 2 아미노산 치환 도입에 의한 열안정성에 대한 영향은 없는 것이 확인되었다(도 26).

[0535] [실시예 18] DcR3 개변체의 마우스 체내 동태의 평가

[0536] 키메라 A-Fc(Eg1S) 및 FasL 결합성 저하 개변체 E57K-Fc, E57L-Fc, E57R-Fc, E57V-Fc, 45-10-Fc, 45-18-Fc, 82-5-Fc(모두 Fc는 g4PEK)에 대하여, 실시예 6에 기재된 방법과 마찬가지로의 방법으로 마우스에 있어서의 체내 동태를 평가하였다. 키메라 A-Fc(Eg1S)는 CHO-K1 세포의 안정 발현, 각 FasL 결합성 저하 개변체는 CHO-S 세포의 일과성 발현에 의해 각각 제작하며, AKTApurifier(GE 헬스케어사)를 사용한 SEC(Superdex 200 Increase 10/300 GL)(GE 헬스케어사)에 의해 단량체 95% 이상으로 정제한 것을 사용하였다.

[0537] 5 내지 6주령의 BALB/c 마우스(♀)에 각 DcR3 개변체 10mg/kg 을 단회 i. v. 투여하였을(n=2 혹은 3) 때의 단회 투여 후의 소실상의 혈중 반감기(h) 및 무한 시간까지의 혈중 농도-시간 곡선 하면적(area under the concentration-time curve)인 $\text{AUC}_{0-\infty}(\mu\text{g} \cdot \text{h/mL})$ 을 산출하였다(도 27). E57K-Fc, E57R-Fc, E57V-Fc를 투여한 마우스의 혈청 중 DcR3 개변체 농도를 측정할 때의 표준 물질에는, Expi293 세포의 일과성 발현에 의해 제작한 각 DcR3 개변체를 사용하였다.

[0538] 그 결과, 실시예 6에 기재된 야생형 DcR3인 S195-Fc(IEGRMD g1S)와 비교하여, 어느 DcR3 개변체도 AUC가 대폭 개선되어 있었다.

[0539] [실시예 19] DcR3 개변체의 생체 내 약효 평가

- [0540] 키메라 A-Fc(g4PEK)의 생체 내 약효 평가를, 마우스 급성 이종간 이식편대숙주병(graft versus host disease; GVHD) 모델을 사용하여 실시하였다.
- [0541] (1) 마우스 급성 이종간 GVHD 모델의 제작
- [0542] 마우스 급성 이종간 GVHD 모델은, JP5209625에 기재된 것과 마찬가지로의 방법으로 제작하였다. 6주령의 중증 복합 면역 부전(SCID) 암형 마우스를 사용하여, -2일째 및 5일째에 100 μ g의 래트 항마우스 IL2 수용체- β (IL2R β)쇄 항체 TM β 1(Bio X Cell사)을 복강 내 주사하고, 내인성 마우스 내츄럴 킬러 세포를 고갈시켰다. -1일째에, CellRad형 X선 조사 장치(Faxitron사)를 사용하여 마우스에 1.7Gy의 치사량 이하의 조사 처치를 실시하였다. 0일째에, 3 $\times$ 10⁶개의 인간 PBMC(AllCells사)를 복강 내에 이입하고, 계속해서 100 μ L의 PBS로 조정된 300 μ g의 키메라 A-Fc 혹은 DNP 항체(모두 g4PEK)를 복강 내 주사하였다. 키메라 A-Fc 투여군에 대해서는 4일째, 8일째에 300 μ g의 키메라 A-Fc를 추가 투여하였다. 12일 후, GVHD 반응에 의한 육안적 병태 스코어를 결정함과 함께, 도살한 마우스로부터 비장을 채취하여, 비장 중의 인간 세포수를 평가하였다.
- [0543] (2) GVHD 병태 스코어의 평가
- [0544] 12일째에 관찰된 육안적 병태는, 털 모양, 장관에 있어서의 발적, 활동 상태, 그리고 체중 감소의 4종의 지표에 의해 스코어화하였다(도 28a). 각각의 지표는, 없음, 경증, 중증을 각각 0, 1, 2의 스코어로 하고, 전체 지표의 스코어를 합계하여 GVHD 병태 스코어를 결정하였다.
- [0545] 그 결과, 인간 PBMC의 이입에 의한 GVHD 병태 스코어의 상승, 및 DNP 항체 투여군과 비교하여 키메라 A-Fc 투여에 의한 병태 스코어의 감소가 각각 확인되어, 키메라 A-Fc에 의한 약효가 확인되었다(도 28b).
- [0546] (3) 비장 중의 인간 세포수의 측정
- [0547] 마우스의 비장을 채취하고, gentleMACS Dissociators(Miltenyi사)를 사용하여 비장을 과쇄하여 비세포 현탁액을 조제하였다. Lysing buffer(BD Biosciences사)에 의한 용혈 처리 후, PE/Cy7 표지 항인간 CD45 항체, FITC 표지 항인간 CD3 항체, APC 표지 항인간 CD4 항체, PE 표지 항인간 CD8 항체(모두 BioLegend사)로 염색하고, 플로 사이토메트리 해석에 의해 각 인간 세포 서브세트를 해석하였다. 세포수의 측정에는 CountBright Absolute Counting Beads, for flow cytometry(Thermo Fisher Scientific사)를 사용하고, 플로 사이토메트리로 검출된 형광 비즈 카운트와 각 세포 서브세트수의 존재 비율을 기지의 첨가 비즈량에 의해 보정하여, 비장 중의 총 세포수를 산출하였다.
- [0548] 그 결과, 인간 PBMC의 이입에 의해 마우스 비장 중에 인간 세포가 검출되고, DNP 항체 투여군과 비교하여 키메라 A-Fc 투여에 의한 마우스 비장 중 인간 세포수의 감소가 확인되었다(도 29).
- [0549] [실시에 20] 가용형 DcR3 리간드 3량체에 대한 결합 활성 평가
- [0550] 실시예 12에서 제작한 각종 변이 Fc를 갖는 키메라 A-Fc 및 FasL 결합성 저하 개변체에 대하여, 가용형 인간 LIGHT 3량체, 가용형 게잡이원숭이 LIGHT 3량체, 가용형 인간 TL1A 3량체, 가용형 게잡이원숭이 TL1A 3량체, 가용형 인간 FasL 3량체, 또는 가용형 게잡이원숭이 FasL 3량체에 대한 결합 활성 평가를, 실시예 7 및 실시예 13에 기재된 방법을 일부 변경하여 이하와 같이 실시하였다.
- [0551] (1) 가용형 DcR3 리간드 3량체의 제작
- [0552] 인간의 가용형 DcR3 리간드 3량체는 실시예 13에서 제작한 것을 사용하였다. 게잡이원숭이의 가용형 재조합 LIGHT는, N 말단에 FLAG 태그(DYKDDDDK)를 부가하고, 그 하류에 게잡이원숭이 LIGHT의 세포 외 영역(Asp74-Val240)(서열 번호 134)을 연결한 서열(FLAG-cynoLIGHT)을 사용하였다(염기 서열: 서열 번호 341, 아미노산 서열: 서열 번호 342). 게잡이원숭이의 가용형 재조합 TL1A(His6-cynoTL1A) 및 게잡이원숭이 가용형 FasL(His6-cynoFasL)(아미노산 서열은 각각 서열 번호 122, 124)은, 실시예 7과 동일한 서열을 사용하였다. LIGHT 및 TL1A는 Expi293, FasL은 CHO-S에 의한 일과성 발현을 행하였다.
- [0553] FLAG-cynoLIGHT 및 His6-cynoTL1A는 실시예 13에 기재된 방법으로 정제하였다. His6-cynoFasL은, 배양 상청을 Ni Sepharose Fast Flow 레진(GE 헬스케어사)이 충전된 칼럼에 통액하고, His Buffer Kit(GE 헬스케어사)를 사용하여 조제한 세정용 완충액(60mM 이미다졸, 20mM 인산나트륨, 0.5M NaCl, pH7.4)으로 세정 후, 용출용 완충액(250mM 이미다졸, 20mM 인산나트륨, 0.5M NaCl, pH7.4)으로 용출하고, PBS로 버퍼 치환하였다.
- [0554] 정제 FLAG-cynoLIGHT 및 His6-cynoTL1A는, AKTApurifier(GE 헬스케어사)를 사용한 겔 여과 크로마토그래피

(SEC)(Superdex 200 Increase 10/300 GL)(GE 헬스케어사)에 의해, 3량체 분획을 분취하였다. 정제 His6-cynoFasL은 SEC-UHPLC(장치: Nexera X2(시마즈 세이사쿠쇼), 칼럼: ACQUITY UPLC Protein BEH SEC 200 Å, 1.7 μm, 4.6×150mm(Waters사))에 의해 분석하고, 85% 이상이 3량체인 것을 확인하였다.

[0555] (2) BIAcore를 사용한 결합 활성 측정

[0556] 각종 변이 Fc를 갖는 키메라 A-Fc 및 FasL 결합성 저하 개변체로서는, 모두 실시예 12에 기재된 개변체를, AKTApurifier(GE 헬스케어사)를 사용한 SEC(Superdex 200 Increase 10/300 GL)(GE 헬스케어사) 또는 AKTApure 25(GE 헬스케어사)를 사용한 SEC(HiLoad 26/600 Superdex 200 pg)(GE 헬스케어사)에 의해 단량체 95% 이상으로 정제한 것을 사용하였다.

[0557] 인간 또는 게잡이원숭이 DcR3 리간드 3량체에 대한 결합 활성은 SPR법에 의해 해석하였다. 인간 LIGHT, 게잡이원숭이 LIGHT, 인간 TL1A, 게잡이원숭이 TL1A에 대한 결합 활성 측정에는 BIAcore T-100(GE 헬스케어사)을, 인간 FasL, 게잡이원숭이 FasL에 대한 결합 활성 측정에는 BIAcore T-200(GE 헬스케어사)을 각각 사용하였다. 완충액에는 HBS-EP+버퍼를 사용하였다.

[0558] Series S Sensor Chip Protein A(GE 헬스케어사)에 각종 DcR3 개변체를 10 μL/분으로 30초간 흘려, 캡처시켰다. 한편, 레퍼런스용 플로우 셀에는 단백질을 포함하지 않는 완충액을 흘렸다. 그 후, 애널리타로서, 0.08-20nmol/L로 희석한 각 인간 DcR3 리간드 3량체 또는 각 게잡이원숭이 DcR3 리간드 3량체를 흘렸다. 인간 LIGHT 3량체, 인간 TL1A 3량체 또는 각 게잡이원숭이 DcR3 리간드 3량체를 30 μL/분으로 2분간 흘려 결합을 모니터링하고, 계속해서 완충액을 5분간 흘려 해리를 모니터링하였다. 인간 FasL 3량체는 30 μL/분으로 1분간 흘려 결합을 모니터링하고, 계속해서 완충액을 3분간 흘려 해리를 모니터링하였다. 다음에, 3mol/L 염화마그네슘을 30 μL/분으로 1분간 흘려, 재생 반응을 행하였다. 인간 LIGHT, 게잡이원숭이 LIGHT, 인간 TL1A, 게잡이원숭이 TL1A에 대한 결합 활성 측정에는 BIAcore T-100 평가 소프트웨어, 1:1 바인딩 모델, 인간 FasL, 게잡이원숭이 FasL에 대한 결합 활성 측정에는 BIAcore T-200 평가 소프트웨어, 1:1 바인딩 모델을 사용하여, 각 DcR3 리간드는 3량체로서(인간 LIGHT 3량체: 62.4kDa, 게잡이원숭이 LIGHT 3량체: 57.9kDa, 인간 TL1A 3량체: 66.2kDa, 게잡이원숭이 TL1A 3량체: 66.1kDa, 인간 FasL 3량체: 53.1kDa, 게잡이원숭이 FasL 3량체: 53.1kDa), 각 속도론 상수(k_a , k_d , K_D)를 산출하였다.

[0559] 그 결과, 각종 변이 Fc를 갖는 키메라 A-Fc(Eg1S, Eg1S YTE, Eg1S N434A, Eg1S LALAGA, Eg1S LALAGANA)(각각의 아미노산 서열: 서열 번호 168, 170, 172, 176, 178)은 모두 인간 및 게잡이원숭이의 각 DcR3 3량체 리간드에 결합하는 것을 확인하였다(도 30a, 도 30b).

[0560] 각종 변이 Fc를 갖는 FasL 결합성 저하 개변체 E57K-Fc, E57R-Fc, E57V-Fc, 45-10-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE, Eg1S N434A 또는 Eg1S LALAGANA)에서는, 모두 키메라 A-Eg1S와 비교하여 인간 LIGHT 3량체 및 인간 TL1A 3량체에 대한 K_D 값에 현저한 차는 없었다. 그러나, 이들 FasL 결합성 저하 개변체에서는, 모두 인간 FasL 3량체에 대한 K_D 값이 키메라 A-Eg1S와 비교하여 대폭 증가하였고, 인간 FasL 선택적으로 결합성이 저하되어 있는 것이 확인되었다(도 30a).

[0561] 각종 변이 Fc를 갖는 FasL 결합성 저하 개변체에서는 모두, 게잡이원숭이 LIGHT 3량체 또는 게잡이원숭이 TL1A 3량체에 대한 K_D 값은 키메라 A-Eg1S와 동일 정도였지만, E57R-Fc(Eg1S YTE, Eg1S N434A)에서는, 게잡이원숭이 TL1A 3량체에 대한 결합 활성이 감약되는 경향이 보였다. 한편, 어느 FasL 결합성 저하 개변체에 있어서도, 게잡이원숭이 FasL 3량체에 대한 K_D 값은 키메라 A-Eg1S와 비교하여 대폭 증가하여, FasL 선택적으로 결합성이 저하되어 있는 것이 확인되었다(도 30b).

[0562] [실시예 21] DcR3 가용형 리간드의 중화 활성 평가

[0563] 각종 변이 Fc를 갖는 FasL 결합성 저하 개변체의 가용형 인간 LIGHT, 가용형 인간 TL1A 및 가용형 인간 FasL에 대한 중화 활성 평가를, 실시예 9 또는 실시예 14와 마찬가지로 실시하였다. 각종 DcR3 개변체로서는, 실시예 12에서 제작한 키메라 A-Fc, 또는 CHO-S 세포의 일과성 발현에 의해 제작한 FasL 결합성 저하 개변체 E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)를, 실시예 14의 (1)에 기재된 방법 또는 AKTApurifier(GE 헬스케어사)를 사용한 SEC(HiLoad 16/600 Superdex 200 pg)(GE 헬스케어사)에 의해 단량체 95% 이상으로 정제한 것을 사용하였다.

[0564] (1) 가용형 인간 LIGHT 중화 활성

- [0565] 실시예 14에 기재된 방법으로, IFN- γ 자극한 장근섬유아세포에 의한 LIGHT 의존적인 CXCL10 산생에 대한 각종 DcR3 개변체의 저해 활성을 평가하였다. 그 결과, 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)는, 모두 농도 의존적으로 CXCL10 산생을 저해하여, 가용형 LIGHT에 대한 중화 활성을 갖는 것이 확인되었다. 결과를 도 31에 나타낸다.
- [0566] (2) 가용형 인간 TL1A 중화 활성
- [0567] 실시예 9에 기재된 방법으로, IL-12 및 IL-18 자극 인간 T세포에 의한 TL1A 의존적인 IFN- γ 산생에 대한 각종 DcR3 개변체의 저해 활성을 평가하였다. 그 결과, 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)는, 모두 농도 의존적으로 IFN- γ 산생을 저해하여, 가용형 TL1A에 대한 중화 활성을 갖는 것이 확인되었다. 결과를 도 32에 나타낸다.
- [0568] (3) 가용형 인간 FasL 중화 활성
- [0569] 실시예 9에 기재된 방법으로, Jurkat 세포의 FasL 의존적인 세포사에 대한 각종 DcR3 개변체의 저해 활성을 평가하였다. 그 결과, 키메라 A-Fc(Eg1S YTE, Eg1S LALAGANA)는 농도 의존적으로 Jurkat 세포의 세포사를 저해하여, 가용형 FasL에 대한 중화 활성을 갖는 것이 확인되었다. 한편, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)는, 모두 Jurkat 세포사에 대한 저해 활성이 현저하게 감소되어 있어, 가용형 FasL에 대한 중화 활성이 선택적으로 저하되어 있는 것이 확인되었다. 결과를 도 33에 나타낸다.
- [0570] 또한, 도 31 내지 도 33에 있어서, 실선 및 X(-X-)는 네거티브 대조군인 항DNP 항체, 실선 및 검정색 동그라미(-●-)는 키메라 A-Fc(Eg1S YTE), 실선 및 흰색 삼각(-△-)은 E57K-Fc(Eg1S YTE), 실선 및 흰색 동그라미(-○-)는 45-18-Fc(Eg1S YTE), 점선 및 검정색 동그라미(--●--)는 키메라 A-Fc(Eg1S LALAGANA), 점선 및 흰색 삼각(--△--)은 E57K-Fc(Eg1S LALAGANA), 점선 및 흰색 동그라미(--○--)는 45-18-Fc(Eg1S LALAGANA)를 나타낸다.
- [0571] [실시예 22] DcR3 막형 리간드에 대한 결합 활성 평가
- [0572] 각종 변이 Fc를 갖는 키메라 A 및 FasL 결합성 저하 개변체에 대하여, 막형 인간 LIGHT, 막형 인간 TL1A 및 막형 인간 FasL에 대한 결합 활성 평가를, 실시예 15와 마찬가지로의 방법으로 실시하였다.
- [0573] 키메라 A-Fc(Eg1S)는 CHO 세포의 안정 발현주로부터 제작하고, SEC에 의해 단량체 95% 이상으로 정제한 것을 사용하였다. 키메라 A-Fc(Eg1S YTE, Eg1S N434A, Eg1S LALAGA, Eg1S LALAGANA)는 모두 CHO-S 세포의 일과성 발현에 의해 제작하고, SEC에 의해 단량체 95% 이상으로 정제한 것을 사용하였다. FasL 결합성 저하 개변체 E57K-Fc, E57R-Fc, E57V-Fc, 45-10-Fc 및 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)는 모두 Expi293F 세포의 일과성 발현에 의해 제작하고, SEC에 의해 단량체 95% 이상으로 정제한 것을 사용하였다. SEC는 모두 실시예 21과 마찬가지로의 방법으로 실시하였다.
- [0574] 실시예 15에 기재된, 인간 LIGHT, 인간 TL1A, 또는 인간 FasL의 막형 분자를 각각 강제 발현하는 세포주(각각 LIGHT/HEK293, TL1A/CHO, 또는 FasL/CHO라고도 표기함), 및 그의 숙주 세포인 HEK293, CHO-K1 세포에 상기 샘플을 최종 농도 10 μ g/mL, 2차 항체 Goat F(ab')₂ Anti-Human IgG R-phycoerythrin Conjugate(Southern Biotech 사)를 최종 농도 100ng/mL의 조건에서 반응시켜, 플로 사이토미터에 의해 PE의 형광 강도를 해석하였다. 결과를 도 34a, 도 34b 및 도 34c에 나타낸다. 도 34a의 검정색 막대는 LIGHT/HEK293에 대한 반응성을, 흰색 막대는 HEK293 세포에 대한 반응성을 나타낸다. 도 34b의 검정색 막대는 TL1A/CHO에 대한 반응성을, 흰색 막대는 CHO-K1 세포에 대한 반응성을 나타낸다. 도 34c의 검정색 막대는 FasL/CHO에 대한 반응성을, 흰색 막대는 CHO-K1 세포에 대한 반응성을 나타낸다.
- [0575] 그 결과, 도 34a 및 도 34b에 나타내는 바와 같이, 막형 인간 LIGHT 및 막형 TL1A에 대해서는, 키메라 A-Fc(Eg1S, Eg1S YTE, Eg1S N434A, Eg1S LALAGA, Eg1S LALAGANA), E57K-Fc, E57R-Fc, E57V-Fc, 45-10-Fc 및 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)는 모두 결합하는 것이 확인되었다. 한편, 도 34c에 나타내는 바와 같이, 막형 FasL에 대해서는, 각종 변이 Fc를 갖는 키메라 A와 비교하여, 어느 FasL 결합성 저하 개변체도 결합 활성이 현저하게 감소되어 있는 것이 확인되었다.
- [0576] [실시예 23] DcR3 막형 리간드의 중화 활성 평가
- [0577] 이하에 나타난 방법에 의해, 각종 변이 Fc를 갖는 키메라 A 및 FasL 결합성 저하 개변체의 막형 인간 LIGHT, 막형 인간 TL1A 및 막형 인간 FasL에 대한 중화 활성을 평가하였다. 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)는 모두 CHO-S의 일과성 발현에 의해 제작하고, 실시예 21과 마찬가지로 SEC에

의해 단량체 95% 이상으로 정제한 것을 사용하였다.

[0578] (1) 막형 인간 LIGHT 중화 활성

[0579] 인간 장근섬유아세포(Lonza사)를 사용하고, 실시예 22에서 사용한 막형 LIGHT 강제 발현 HEK293 세포주(LIGHT/HEK293)와의 공배양에 의한 CXCL10 산생을 지표로, 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)의 막형 인간 LIGHT 중화 활성을 평가하였다.

[0580] 인간 장근섬유아세포를 Collagen I coat 96 well 플레이트(Corning사)에 1×10^4 cells/well로 파종하고, 37℃에서 밤새 배양하였다. Fixation Buffer(BD 바이오사이언스사)로 고정 후, PBS 및 배지로 세정한 LIGHT/HEK293을 1×10^4 cells/well, 리콤비넨트 인간 IFN- γ (후지 필름 와코 준야쿠)를 최종 농도 10ng/mL, 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)를 최종 농도 4.88, 19.5, 78.1, 313, 1250 또는 5000ng/mL로 되도록 각각 첨가하여, 배양액의 총량이 200 μ L/well로 되도록 조제하였다. 4일간 배양 후의 배양 상청을 회수하고, CXCL10/IP-10(human) AlphaLISA Detection Kit(Perkin Elmer사)를 사용하여 배양 상청 중의 CXCL10 농도를 측정하였다. 결과를 도 35에 나타낸다. 도 35에 있어서, 실선 및 X(X-)는 네거티브 대조군인 항DNP 항체, 실선 및 검정색 동그라미(-●-)는 키메라 A-Fc(Eg1S YTE), 실선 및 흰색 삼각(-△-)은 E57K-Fc(Eg1S YTE), 실선 및 흰색 동그라미(-○-)는 45-18-Fc(Eg1S YTE), 점선 및 검정색 동그라미(--●--)는 키메라 A-Fc(Eg1S LALAGANA), 점선 및 흰색 삼각(--△--)은 E57K-Fc(Eg1S LALAGANA), 점선 및 흰색 동그라미(--○--)는 45-18-Fc(Eg1S LALAGANA)를 나타낸다.

[0581] 도 35에 나타내는 바와 같이, 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(Fc는 모두 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)의 어느 것에 대해서도 농도 의존적으로 막형 LIGHT에 의한 CXCL10 산생을 저해하고 있어, 키메라 A 및 FasL 결합성 저하 개변체 E57K-Fc, 45-18-Fc는 모두 막형 LIGHT 중화 활성을 갖고 있는 것이 확인되었다.

[0582] (2) 막형 인간 TL1A 중화 활성

[0583] 인간 CD4 양성 T세포를 사용하고, 실시예 22에서 사용한 막형 TL1A 강제 발현 CHO-K1 세포주(TL1A/CHO)와의 공배양에 의한 IFN- γ 산생을 지표로, 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)의 막형 인간 TL1A 중화 활성을 평가하였다.

[0584] 동결 건강인 PBMC(AllCells사)로부터, EasySep Human CD4+ T cell Isolation Kit(STEMCELL Technologies사)를 사용하여 CD4 양성 T세포를 분리하였다. 분리한 CD4 양성 T세포를, 96웰 부유 배양 플레이트에 2×10^5 cells/well로 파종한 후, Human IL-12(Miltenyi 바이오테크사)를 최종 농도 2ng/mL, Recombinant Human IL-18(MBL사)를 최종 농도 50ng/mL, Human IL-15(Miltenyi 바이오테크사)를 최종 농도 25ng/mL로 되도록 첨가하고, Fixation Buffer(BD 바이오사이언스사)로 고정하였다. 그 후, PBS 및 배지로 세정한 막형 TL1A 발현 CHO-K1 세포를 3×10^4 cells/well, 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)를 최종 농도 20, 50, 100, 250, 500, 또는 1000ng/mL로 되도록 각각 첨가하여, 배양액의 총량이 200 μ L/well로 되도록 조제하였다. 2일간 배양 후의 배양 상청을 회수하고, AlphaLISA IFN- γ Immunoassay Research Kit(Perkin Elmer사)를 사용하여, 배양 상청 중의 IFN- γ 농도를 측정하였다. 결과를 도 36에 나타낸다. 도 36에 있어서, 실선 및 X(X-)는 네거티브 대조군인 항DNP 항체, 실선 및 검정색 동그라미(-●-)는 키메라 A-Fc(Eg1S YTE), 실선 및 흰색 삼각(-△-)은 E57K-Fc(Eg1S YTE), 실선 및 흰색 동그라미(-○-)는 45-18-Fc(Eg1S YTE), 점선 및 검정색 동그라미(--●--)는 키메라 A-Fc(Eg1S LALAGANA), 점선 및 흰색 삼각(--△--)은 E57K-Fc(Eg1S LALAGANA), 점선 및 흰색 동그라미(--○--)는 45-18-Fc(Eg1S LALAGANA)를 나타낸다.

[0585] 도 36에 나타내는 바와 같이, 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(Fc는 모두 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)의 어느 것에 대해서도 농도 의존적으로 막형 TL1A에 의한 IFN- γ 산생을 저해하고 있어, FasL 결합성 저하 개변체 E57K-Fc, 45-18-Fc는 모두 키메라 A-Fc와 마찬가지로 막형 TL1A 중화 활성을 유지하고 있는 것이 확인되었다.

[0586] (3) 막형 인간 FasL 중화 활성

[0587] 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)의 막형 인간 FasL에 대한 중화 활성을, 가용형으로서 절단되지 않는 개변을 도입한 막형 FasL의 강제 발현주와의 공배양에 의한 Jurkat 세포의 아포토시스를 지표로 측정하였다.

[0588] N 말단에 FLAG 태그(DYKDDDDK)를 부가하고, FasL 절단 사이트(Glu128-Ile131)(Nat. Med., 1998, 4(1), p.31-36) 및 세포 내 영역의 프롤린 리치 영역(Pro8-Pro69)(Nat. Med., 1996, 2(3), p.317-322)을 제거한, 막형 인

간 FasL 개변체 서열(염기 서열: 서열 번호 343, 아미노산 서열: 서열 번호 344)을 발현하는 플라스미드를 이하의 방법으로 제작하였다. 실시예 15에 기재된 막형 FasL 발현 플라스미드를 주형으로 하고, 목적 서열을 결손시키도록 설계한 프라이머를 사용하여, PstI 사이트로부터 Tyr7까지, Pro70으로부터 Leu127까지, 및 Gly132로부터 NotI 사이트까지의 3 영역을 각각 PCR 증폭한 것을, 실시예 1과 마찬가지로의 방법으로 pCipuro 벡터의 CMV 프로모터 하에 삽입하였다. 얻어진 플라스미드를, 실시예 15와 마찬가지로의 방법으로 CHO-K1 세포에 도입하고, PE 표지 항인간 FasL 항체(BioLegend사) 양성 분획의 셀 소팅에 의해 막형 인간 FasL 개변체 고발현 CHO-K1 세포주(FasLdel/CHO)를 취득하였다.

[0589] FasLdel/CHO를, 96웰 접착 배양 플레이트(스미토모 베이크라이트사)에 5×10^3 cells/well로 파종하고, 5% CO₂ 인큐베이터 중에 37℃에서 밤새 배양한 후, 세포를 1회 세정하였다. 여기에 Jurkat 세포를 5×10^4 cells/well로 파종하고, 최종 농도 24.4, 97.7, 391, 1563, 6250 또는 25000ng/mL로 되도록 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)를 첨가하였다. 배양액의 총량이 100 μL/well로 되도록 조정하고, 5% CO₂ 인큐베이터 중에, 37℃에서 4시간 배양한 후, Jurkat 세포만을 회수하였다. 회수한 Jurkat 세포를 96 웰 U 바닥 플레이트(Falcon사)에 파종하고, PE annexin V apoptosis detection kit(BD 바이오사이언스사)를 사용하여 실온에서 15분간 염색하였다. 세포를 FCM용 완충액으로 세정한 후, 형광 강도를 플로 사이토미터 FACS Fortessa(BD 바이오사이언스사)로 해석하고, Annexin V 양성 세포를 사세포 분획으로서 검출하였다. 결과를 도 37에 나타낸다. 도 37에 있어서, 실선 및 X(-X-)는 네거티브 대조군인 항DNP 항체, 실선 및 검정색 동그라미(-●-)는 키메라 A-Fc(Eg1S YTE), 실선 및 흰색 삼각(-△-)은 E57K-Fc(Eg1S YTE), 실선 및 흰색 동그라미(-○-)는 45-18-Fc(Eg1S YTE), 점선 및 검정색 동그라미(--●--)는 키메라 A-Fc(Eg1S LALAGANA), 점선 및 흰색 삼각(--△--)은 E57K-Fc(Eg1S LALAGANA), 점선 및 흰색 동그라미(--○--)는 45-18-Fc(Eg1S LALAGANA)를 나타낸다.

[0590] 도 37에 나타내는 바와 같이, 키메라 A-Fc(Eg1S YTE, Eg1S LALAGANA)는 농도 의존적으로 Jurkat 세포의 세포사를 저해하여, 막형 FasL에 대한 중화 활성을 갖는 것이 확인되었다. 한편, E57K-Fc, 45-18-Fc(Fc는 모두 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)에 대해서는, 모두 25000ng/mL의 고농도 첨가군이라도 Jurkat 세포사에 대한 저해 활성을 거의 나타내지 않아, 막형 FasL에 대한 중화 활성이 현저하게 저하되어 있는 것이 확인되었다.

[0591] [실시예 24] 인간 프라이머리 세포 유래의 가용형 DcR3 리간드에 대한 결합 활성 평가

[0592] 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)의 각종 가용형 DcR 리간드에 대한 결합 활성을, 인간 프라이머리 세포 유래의 가용형 DcR3 리간드를 사용하여 평가하였다. 어느 피험 물질도, CHO-S의 일과성 발현에 의해 제작하고, 실시예 21과 마찬가지로 SEC에 의해 단량체 95% 이상으로 정제한 것을 사용하였다.

[0593] (1) 프라이머리 LIGHT 결합 활성

[0594] 활성화한 인간 T세포로부터 생성된, 프라이머리 가용형 LIGHT에 대한 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)의 결합을 이하의 방법으로 평가하였다. 프라이머리 가용형 LIGHT는, 이하의 방법으로 조제하였다. 10 μg/mL의 항CD3 항체 OKT3(BioLegend사)을 고상화한 6웰 접착 배양 플레이트(스미토모 베이크라이트사)에, 용해된 동결 건강인 PBMC(A11Cells사)로부터 단리한 인간 T세포를 7×10^6 cells/well로 파종하고, 최종 농도 1 μg/mL의 항CD28 항체(BioLegend사)를 첨가하여 5% CO₂ 인큐베이터 중에서 3일간 배양 후, 배양 상청을 회수하였다. 회수한 배양 상청 중의 프라이머리 가용형 LIGHT 농도는 Human LIGHT/TNFSF14 Quantikine ELISA Kit(R&D사)를 사용하여 측정하여, 미자극의 인간 T세포의 배양 상청 중에는 14pg/mL, 항CD3 항체 및 항CD28 항체로 자극한 인간 T세포의 배양 상청 중에는 5.6ng/mL의 가용형 LIGHT가 존재하는 것을 확인하였다.

[0595] 다음에, 96웰 면역 플레이트(Thermo Scientific사)에 10 μg/mL의 항인간 IgG 항체(American Qualex사)를 고상화하고, 2% Block Ace(DS 파마 바이오메티컬사)로 블로킹한 후, 2 μg/mL의 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)를 포착시켰다. LIGHT 산생을 유도한 인간 T세포의 배양 상청을, 멸균수로 프리린스한 분획 분자량 3kDa의 아미콘 울트라-15(Millipore사)를 사용하여 6배 농축하고, 해당 플레이트를 세정 후에 6배 농축한 배양 상청을 반응시켰다. LIGHT의 스탠다드로서는, 실시예 13에서 제작한 가용형 재조합 FLAG-LIGHT 3량체를 사용하였다. 해당 플레이트를 세정 후, 비오틴화 항LIGHT 항체(R&D사)를 반응시켰다. 해당 플레이트를 세정 후, 스트렙타비딘-HRP(PIERCE사)를 반응시키고, 다시 세정을 행한 후, TMB 용액(Dako사)을 첨가하여 발색시키고, 2N 황산 용액으로 발색 반응을 정지하여, 450nm(레퍼런스 파장 570nm)에 있어서의 흡

광도를 측정하였다.

- [0596] 가용형 재조합 FLAG-LIGHT 3량체의 결과를 도 38a에, LIGHT 유도 인간 T세포의 배양 상청의 결과를 도 38b에 나타낸다. 도 38a에 있어서, 실선 및 X(-X-)는 네거티브 대조군인 항DNP 항체, 실선 및 검정색 동그라미(-●-)는 키메라 A-Fc(Eg1S YTE), 실선 및 흰색 사각(-□-)은 키메라 A-Fc(Eg1S), 실선 및 흰색 삼각(-△-)은 E57K-Fc(Eg1S YTE), 실선 및 흰색 동그라미(-○-)는 45-18-Fc(Eg1S YTE), 점선 및 검정색 동그라미(--●--)는 키메라 A-Fc(Eg1S LALAGANA), 점선 및 흰색 삼각(--△--)은 E57K-Fc(Eg1S LALAGANA), 점선 및 흰색 동그라미(--○-)는 45-18-Fc(Eg1S LALAGANA)를 나타낸다. 도 38b에 있어서, 검정색 막대로 나타내어지는 「6×sup. CD3/28」은, 항CD3 항체 OKT3 및 항CD28 항체 자극 조건 하에서 LIGHT 발현을 유도한 인간 T세포의 6배 농축한 배양 상청을 사용한 것을, 흰색 막대로 나타내어지는 「6×sup. 없음」은, 미자극의 인간 T세포의 6배 농축한 배양 상청을 사용한 것을 나타낸다.
- [0597] 도 38b에 나타내는 바와 같이, 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S, Eg1S YTE, 또는 Eg1S LALAGANA) 중 어느 것을 포착시킨 웰에 대해서도, LIGHT 발현을 유도한 인간 T세포의 배양 상청에 있어서만 LIGHT가 검출되었다. 이 점에서, 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S, Eg1S YTE, 또는 Eg1S LALAGANA)는, 항CD3 항체 및 항CD28 항체로 자극한 인간 T세포로부터 생성된 가용형 LIGHT에 결합하는 것이 확인되었다.
- [0598] (2) 프라이머리 TL1A 결합 활성
- [0599] 활성화한 인간 PBMC 유래의 프라이머리 가용형 TL1A에 대한 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)의 결합을 평가하였다. 프라이머리 가용형 TL1A는, 이하의 방법으로 조제하였다. 6웰 접착 배양 플레이트(스미토모 베이크라이트사)에 250μg/mL의 인간 IgG 항체(Jackson ImmunoResearch사)를 고정화하고, 또한 항인간 κ 경쇄 항체(Bethyl Laboratories사) 및 항인간 λ 경쇄 항체(Bethyl Laboratories사)를 모두 최종 농도 100μg/mL로 되도록 첨가하여 1시간 처리하고, 면역 복합체를 제작하였다. 해당 플레이트에, 용해된 동결 건강인 PBMC(AllCells사)를 6×10⁶ cells/well로 파종하고, 5% CO₂ 인큐베이터 중에 37℃에서 배양하였다. 3일 후에 배양 상청을 회수하고, 멸균수로 프리린스한 분획 분자량 3kDa의 아미콘 울트라-15(Millipore사)를 사용하여 4배 농축하였다.
- [0600] (1)과 마찬가지로 방법으로 샌드위치 ELISA를 실시하였다. 96웰 면역 플레이트에 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA), 또는 실시예 16에서 제작한 항인간 TL1A 항체를 포착시켰다. 다음에 해당 플레이트에 TL1A 산생을 유도한 PBMC의 4배 농축한 배양 상청, 또는 스탠다드로서 실시예 13에서 제작한 가용형 재조합 His6-TL1A 3량체를 반응시키고, 비오틴화 항TL1A 항체(R&D사)로 검출하였다.
- [0601] 가용형 재조합 His6-TL1A 3량체의 결과를 도 38c에, TL1A 산생을 유도한 PBMC의 배양 상청의 결과를 도 38d에 나타낸다. 도 38c에 있어서, 실선 및 X(-X-)는 네거티브 대조군인 항DNP 항체, 실선 및 검정색 동그라미(-●-)는 키메라 A-Fc(Eg1S YTE), 실선의 흰색 사각(-□-)은 키메라 A-Fc(Eg1S), 실선 및 흰색 삼각(-△-)은 E57K-Fc(Eg1S YTE), 실선 및 흰색 동그라미(-○-)는 45-18-Fc(Eg1S YTE), 점선 및 검정색 동그라미(--●--)는 키메라 A-Fc(Eg1S LALAGANA), 점선 및 흰색 삼각(--△--)은 E57K-Fc(Eg1S LALAGANA), 점선 및 흰색 동그라미(--○-)는 45-18-Fc(Eg1S LALAGANA), 실선의 흑색 삼각(-▲-)은 항TL1A 항체를 나타낸다. 도 38d에 있어서, 검정색 막대로 나타내어지는 「4×sup. I.C.」는, 면역 복합체 자극 조건 하에서 TL1A 발현을 유도한 PBMC의 배양 상청을 사용한 것을, 흰색 막대로 나타내어지는 「4×sup. 없음」은, 미자극의 PBMC의 배양 상청을 사용한 것을 나타낸다. 도 38d에 나타내는 바와 같이, 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S, Eg1S YTE, 또는 Eg1S LALAGANA) 중 어느 것을 포착시킨 웰에 대해서도, TL1A 발현을 유도한 PBMC의 배양 상청에 있어서만 TL1A가 검출되었다. 이 점에서, 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S, Eg1S YTE, 또는 Eg1S LALAGANA)는, 면역 복합체로 자극한 PBMC로부터 생성된 가용형 TL1A에 결합하는 것이 확인되었다.
- [0602] (3) 프라이머리 FasL 결합 활성
- [0603] 프라이머리의 가용형 인간 FasL에 대한 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)의 결합을 평가하였다. 프라이머리 가용형 FasL로서는, 활성화 유도 세포 사멸(AICD)를 유도한 인간 T세포가 생성한 가용형 FasL을 실시예 16과 마찬가지로 방법으로 조제하여 사용하였다.
- [0604] (1)과 마찬가지로 방법으로 샌드위치 ELISA를 실시하였다. 96웰 면역 플레이트에 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA), 또는 Fas-Fc(R&D사)를 포착시키고, 다음에 AICD를 유도한 인

간 T세포의 6배 농축 배양 상청, 또는 스탠다드로서 Human His6 Fas Ligand/TNFSF6(Cell Signaling TECHNOLOGY 사)을 반응시키고, Human Fas Ligand ELISA Kit(Abcam사) 부속품의 비오틴화 항FasL 항체로 검출하였다.

[0605] 가용형 재조합 His6-FasL의 결과를 도 38e에, AICD 유도 인간 T세포의 배양 상청의 결과를 도 38f에 나타낸다. 도 38e에 있어서, 실선 및 X(X-)는 네거티브 대조군인 항DNP 항체, 실선 및 검정색 동그라미(●)는 키메라 A-Fc(Eg1S YTE), 실선 및 흰색 사각(-□-)은 키메라 A-Fc(Eg1S), 실선 및 흰색 삼각(-△-)은 E57K-Fc(Eg1S YTE), 실선 및 흰색 동그라미 「-○-」는 45-18-Fc(Eg1S YTE), 점선 및 검정색 동그라미(--●--)는 키메라 A-Fc(Eg1S LALAGANA), 점선 및 흰색 삼각(--△--)은 E57K-Fc(Eg1S LALAGANA), 점선 및 흰색 동그라미(--○--)는 45-18-Fc(Eg1S LALAGANA), 실선 및 흑색 삼각(-▲-)은 Fas-Fc를 나타낸다. 도 38f에 있어서, 검정색 막대로 나타내어지는 「6×sup.CD3」은, 항CD3 항체 OKT3 자극 조건 하에서AICD를 유도한 인간 T세포의 배양 상청을 사용한 것을, 흰색 막대로 나타내어지는 「6×sup.없음」은, AICD를 유도하고 있지 않은 인간 T세포의 배양 상청을 사용한 것을 각각 나타낸다. 도 38f에 나타내는 바와 같이, 키메라 A-Fc(Eg1S, Eg1S YTE, Eg1S LALAGANA)를 포착시킨 웰에서는, AICD를 유도한 인간 T세포의 배양 상청에 있어서만 FasL이 검출되었다. 한편, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)를 포착시킨 웰에서는, AICD를 유도한 인간 T세포의 배양 상청에 있어서 검출되는 FasL이 현저하게 감소되어 있어, 이들 개변체는, 인간 T세포 유래의 가용형 FasL에 대한 결합 활성이 감약되어 있는 것이 확인되었다.

[0606] [실시예 25] DcR3 개변체의 물성 평가

[0607] CHO-S의 일과성 발현에 의해 제작하고, 실시예 21과 마찬가지로 SEC에 의해 단량체 95% 이상으로 정제한 E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)에 대하여, 실시예 4와 마찬가지로의 방법으로, 소수성 상호 작용 크로마토그래피(HIC)에 의한 용출 시간(분)의 산출 및 차동 스캐닝 열량계(DSF)법에 의한 Tm값(℃)의 산출을 행하였다.

[0608] 그 결과, 어느 값도 실시예 17과 동등한 값을 나타낸 점에서, IgG1 Fc 서열로의 상기 아미노산 변이 도입 및 키메라 A 서열로의 상기 아미노산 치환을 조합한 경우에, 소수성 및 열안정성에 대한 영향은 없는 것이 확인되었다.

[0609] [실시예 26] DcR3 개변체의 마우스 체내 동태의 평가

[0610] CHO-S의 일과성 발현에 의해 제작하고, 실시예 21과 마찬가지로 SEC에 의해 단량체 95% 이상으로 정제한 키메라 A-Fc, E57K-Fc, 45-18-Fc(모두 Fc는 Eg1S YTE 또는 Eg1S LALAGANA)에 대하여, 실시예 6에 기재된 방법과 마찬가지로의 방법으로 마우스에 있어서의 체내 동태를 평가하였다. 결과를 도 39에 나타낸다.

[0611] 도 39에 나타내는 바와 같이, 실시예 6에 기재된 야생형 DcR3인 S195-Fc(IEGRMD g1S)의 AUC의 값 354와 비교하여, 어느 DcR3 개변체도 AUC가 대폭 개선되어 있었다.

[0612] [실시예 27] Fc를 융합하지 않는 DcR3 개변체의 응집성 평가

[0613] HBD 영역을 결손한 인간 야생형 DcR3(S195)의 C 말단에 His6 태그를 부가한 단백질(S195-His6)(염기 서열: 서열 번호 345, 아미노산 서열: 서열 번호 346), 키메라 A의 C 말단에 His6 태그를 부가한 단백질(키메라 A-His6)(염기 서열: 서열 번호 347, 아미노산 서열: 서열 번호 348), 키메라 A-E57K의 C 말단에 His6 태그를 부가한 단백질(키메라 A-E57K-His6)(염기 서열: 서열 번호 349, 아미노산 서열: 서열 번호 350), 45-18의 C 말단에 His6 태그를 부가한 단백질(45-18-His6)(염기 서열: 서열 번호 351, 아미노산 서열: 서열 번호 352)을 이하와 같이 제작하였다.

[0614] S195-His6은, HBD를 제외한 인간 DcR3의 DNA 단편(서열 번호 107)의 N 말단에 시그널 펩티드 서열의 DNA 단편, C 말단에 His6 태그 서열을 부가한 서열을 인공 합성(파스맥사)하였다. 키메라 A-His6, 키메라 A-E57K-His6, 45-18-His6은 각각, 키메라 A의 DNA 단편(서열 번호 353), 키메라 A-E57K의 DNA 단편(서열 번호 354), 또는 45-18의 DNA 단편(서열 번호 355)의 N 말단에 시그널 펩티드 서열의 DNA 단편, C 말단에 His6 태그 서열을 부가한 서열을 인공 합성하였다. 실시예 1에 기재된 방법으로 pCIPuro 벡터에 각 인공 합성 단편을 도입하고, Expi293 세포에 의한 일과성 발현을 행하였다. 멸균수로 프리린스한 분획 분자량 3kDa의 아미콘 울트라-0.5(Millipore사)를 사용하여, S195-His6을 발현시킨 배양 상청은 30배로 농축하고, 키메라 A-His6, 키메라 A-E57K-His6, 45-18-His6을 발현시킨 배양 상청은 각각 6배 희석하였다.

[0615] 이들 배양 상청을 사용하여, 비환원 조건 하 또는 100mM DTT의 환원 조건 하에 있어서 SDS-PAGE를 행하고, 다음에 1차 항체에 마우스 항6×His 태그 모노클로날 항체(Thermo Scientific사), 2차 항체에 염소 항마우스 IgG

항체(Southern Biotech사)를 사용하여 면역 블롯을 행하였다.

[0616] 결과를 도 40에 나타낸다. S195-His6을 일과성 발현시킨 배양 상정에서는, 레인 1의 환원 조건 하에 있어서는 예상 분자량인 20.9kDa 부근에 밴드가 검출되었지만, 레인 5의 비환원 조건 하에 있어서는 단량체의 밴드가 검출되지 않고, 전체가 스미어로 되어 있었다. 이 점에서, S195-His6은 배양 상정 중에서는 모두 응집체로서 존재하고 있는 것이 확인되었다. 한편, 키메라 A-His6, 키메라 A-E57K-His6 및 45-18-His6을 일과성으로 발현시킨 배양 상정은 모두 레인 2 내지 4 비환원 조건 하에 있어서, 레인 6 내지 8의 환원 조건 하와 마찬가지로 예상 분자량 22.2kDa 부근에 단량체의 밴드가 검출되었다. 이 점에서, 본 발명의 DcR3 개변체는, 야생형 DcR3과 비교하여 응집체 함유율이 대폭 감소되어 있는 것이 나타났다. 즉, DcR3의 CRD1 및 CRD4를 각각 OPG 유래의 CRD1 및 CRD4로 치환함으로써, 야생형 DcR3에서 보이는 응집을 감소시키는 효과가 있고, 이 효과는 FasL에 대한 결합성이 저하되어 있는지 여부에 상관없이 발휘되는 것이 나타났다.

[0617] <서열 목록 프리텍스트>

[0618] 서열 번호 1: 인간 DcR3cDNA의 염기 서열(엑세션 번호: NM_003823.3)

[0619] 서열 번호 2: 인간 DcR3의 아미노산 서열(엑세션 번호: NP_003814.1)

[0620] 서열 번호 3: 인간 DcR3(시그널 펩티드 없음)의 염기 서열

[0621] 서열 번호 4: 인간 DcR3(시그널 펩티드 없음)의 아미노산 서열

[0622] 서열 번호 5: 인간 DcR3의 CRD1의 염기 서열

[0623] 서열 번호 6: 인간 DcR3의 CRD1의 아미노산 서열

[0624] 서열 번호 7: 인간 DcR3의 CRD2의 염기 서열

[0625] 서열 번호 8: 인간 DcR3의 CRD2의 아미노산 서열

[0626] 서열 번호 9: 인간 DcR3의 CRD3의 염기 서열

[0627] 서열 번호 10: 인간 DcR3의 CRD3의 아미노산 서열

[0628] 서열 번호 11: 인간 DcR3의 CRD4의 염기 서열

[0629] 서열 번호 12: 인간 DcR3의 CRD4의 아미노산 서열

[0630] 서열 번호 13: 인간 OPG cDNA의 염기 서열(엑세션 번호: NM_002546.3)

[0631] 서열 번호 14: 인간 OPG의 아미노산 서열(엑세션 번호: NP_002537.3)

[0632] 서열 번호 15: 인간 OPG(시그널 펩티드 없음)의 염기 서열

[0633] 서열 번호 16: 인간 OPG(시그널 펩티드 없음)의 아미노산 서열

[0634] 서열 번호 17: 인간 OPG의 CRD1의 염기 서열

[0635] 서열 번호 18: 인간 OPG의 CRD1의 아미노산 서열

[0636] 서열 번호 19: 인간 OPG의 CRD2의 염기 서열

[0637] 서열 번호 20: 인간 OPG의 CRD2의 아미노산 서열

[0638] 서열 번호 21: 인간 OPG의 CRD3의 염기 서열

[0639] 서열 번호 22: 인간 OPG의 CRD3의 아미노산 서열

[0640] 서열 번호 23: 인간 OPG의 CRD4의 염기 서열

[0641] 서열 번호 24: 인간 OPG의 CRD4의 아미노산 서열

[0642] 서열 번호 25: 키메라 B-HBD의 염기 서열

[0643] 서열 번호 26: 키메라 B-HBD의 아미노산 서열

[0644] 서열 번호 27: 키메라 C-HBD의 염기 서열

- [0645] 서열 번호 28: 키메라 C-HBD의 아미노산 서열
- [0646] 서열 번호 29: 키메라 A-HBD의 염기 서열
- [0647] 서열 번호 30: 키메라 A-HBD의 아미노산 서열
- [0648] 서열 번호 31: 103-1230PG-HBD의 염기 서열
- [0649] 서열 번호 32: 103-1230PG-HBD의 아미노산 서열
- [0650] 서열 번호 33: N131S/N144S-HBD의 염기 서열
- [0651] 서열 번호 34: N131S/N144S-HBD의 아미노산 서열
- [0652] 서열 번호 35: T133A/S146A-HBD의 염기 서열
- [0653] 서열 번호 36: T133A/S146A-HBD의 아미노산 서열
- [0654] 서열 번호 37: N131S/N144S/N157S-HBD의 염기 서열
- [0655] 서열 번호 38: N131S/N144S/N157S-HBD의 아미노산 서열
- [0656] 서열 번호 39: T133A/S146A/T159A-HBD의 염기 서열
- [0657] 서열 번호 40: T133A/S146A/T159A-HBD의 아미노산 서열
- [0658] 서열 번호 41: 키메라 A-E57K-HBD의 염기 서열
- [0659] 서열 번호 42: 키메라 A-E57K-HBD의 아미노산 서열
- [0660] 서열 번호 43: 키메라 A-E57L-HBD의 염기 서열
- [0661] 서열 번호 44: 키메라 A-E57L-HBD의 아미노산 서열
- [0662] 서열 번호 45: 키메라 A-R60K-HBD의 염기 서열
- [0663] 서열 번호 46: 키메라 A-R60K-HBD의 아미노산 서열
- [0664] 서열 번호 47: 야생형 DcR3의 HBD의 염기 서열
- [0665] 서열 번호 48: 야생형 DcR3의 HBD의 아미노산 서열
- [0666] 서열 번호 49: 키메라 B의 염기 서열
- [0667] 서열 번호 50: 키메라 B의 아미노산 서열
- [0668] 서열 번호 51: 키메라 C의 염기 서열
- [0669] 서열 번호 52: 키메라 C의 아미노산 서열
- [0670] 서열 번호 53: 키메라 A의 염기 서열
- [0671] 서열 번호 54: 키메라 A의 아미노산 서열
- [0672] 서열 번호 55: 103-1230PG의 염기 서열
- [0673] 서열 번호 56: 103-1230PG의 아미노산 서열
- [0674] 서열 번호 57: N131S/N144S의 염기 서열
- [0675] 서열 번호 58: N131S/N144S의 아미노산 서열
- [0676] 서열 번호 59: T133A/S146A의 염기 서열
- [0677] 서열 번호 60: T133A/S146A의 아미노산 서열
- [0678] 서열 번호 61: N131S/N144S/N157S의 염기 서열
- [0679] 서열 번호 62: N131S/N144S/N157S의 아미노산 서열
- [0680] 서열 번호 63: T133A/S146A/T159A의 염기 서열

- [0681] 서열 번호 64: T133A/S146A/T159A의 아미노산 서열
- [0682] 서열 번호 65: 키메라 A-E57K의 염기 서열
- [0683] 서열 번호 66: 키메라 A-E57K의 아미노산 서열
- [0684] 서열 번호 67: 키메라 A-E57L의 염기 서열
- [0685] 서열 번호 68: 키메라 A-E57L의 아미노산 서열
- [0686] 서열 번호 69: 키메라 A-R60K의 염기 서열
- [0687] 서열 번호 70: 키메라 A-R60K의 아미노산 서열
- [0688] 서열 번호 71: Fc(g1S)의 염기 서열
- [0689] 서열 번호 72: Fc(g1S)의 아미노산 서열
- [0690] 서열 번호 73: Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0691] 서열 번호 74: Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0692] 서열 번호 75: 키메라 B-Fc(IEGRMD g1S)의 염기 서열
- [0693] 서열 번호 76: 키메라 B-Fc(IEGRMD g1S)의 아미노산 서열
- [0694] 서열 번호 77: 키메라 C-Fc(IEGRMD g1S)의 염기 서열
- [0695] 서열 번호 78: 키메라 C-Fc(IEGRMD g1S)의 아미노산 서열
- [0696] 서열 번호 79: 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S)의 염기 서열
- [0697] 서열 번호 80: 키메라 A-Fc(IEGRMD g1S)의 아미노산 서열
- [0698] 서열 번호 81: 키메라 A-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0699] 서열 번호 82: 키메라 A-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0700] 서열 번호 83: 103-1230PG-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0701] 서열 번호 84: 103-1230PG-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0702] 서열 번호 85: N131S/N144S-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0703] 서열 번호 86: N131S/N144S-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0704] 서열 번호 87: T133A/S146A-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0705] 서열 번호 88: T133A/S146A-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0706] 서열 번호 89: N131S/N144S/N157S-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0707] 서열 번호 90: N131S/N144S/N157S-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0708] 서열 번호 91: T133A/S146A/T159A-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0709] 서열 번호 92: T133A/S146A/T159A-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0710] 서열 번호 93: 키메라 A-E57K-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0711] 서열 번호 94: 키메라 A-E57K-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0712] 서열 번호 95: 키메라 A-E57L-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0713] 서열 번호 96: 키메라 A-E57L-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0714] 서열 번호 97: 키메라 A-R60K-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0715] 서열 번호 98: 키메라 A-R60K-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0716] 서열 번호 99: DcR3 FL-Fc의 염기 서열

- [0717] 서열 번호 100: DcR3 FL-Fc의 아미노산 서열
- [0718] 서열 번호 101: S195-Fc의 염기 서열
- [0719] 서열 번호 102: S195-Fc의 아미노산 서열
- [0720] 서열 번호 103: DcR3 FL-FLAG의 염기 서열
- [0721] 서열 번호 104: DcR3 FL-FLAG의 아미노산 서열
- [0722] 서열 번호 105: 링커 IEGRMD의 염기 서열
- [0723] 서열 번호 106: 링커 IEGRMD의 아미노산 서열
- [0724] 서열 번호 107: HBD가 삭제되어 있는 DcR3(시그널 펩티드 없음)의 염기 서열
- [0725] 서열 번호 108: HBD가 삭제되어 있는 DcR3(시그널 펩티드 없음)의 아미노산 서열
- [0726] 서열 번호 109: FLAG 태그의 염기 서열
- [0727] 서열 번호 110: FLAG 태그의 아미노산 서열
- [0728] 서열 번호 111: R218Q DcR3의 염기 서열
- [0729] 서열 번호 112: R218Q DcR3의 아미노산 서열
- [0730] 서열 번호 113: 인간 LIGHT의 가용형 재조합체의 염기 서열
- [0731] 서열 번호 114: 인간 LIGHT의 가용형 재조합체의 아미노산 서열
- [0732] 서열 번호 115: 인간 TL1A의 가용형 재조합체의 염기 서열
- [0733] 서열 번호 116: 인간 TL1A의 가용형 재조합체의 아미노산 서열
- [0734] 서열 번호 117: 인간 FasL의 가용형 재조합체의 염기 서열
- [0735] 서열 번호 118: 인간 FasL의 가용형 재조합체의 아미노산 서열
- [0736] 서열 번호 119: 게잡이원숭이 LIGHT의 가용형 재조합체의 염기 서열
- [0737] 서열 번호 120: 게잡이원숭이 LIGHT의 가용형 재조합체의 아미노산 서열
- [0738] 서열 번호 121: 게잡이원숭이 TL1A의 가용형 재조합체의 염기 서열
- [0739] 서열 번호 122: 게잡이원숭이 TL1A의 가용형 재조합체의 아미노산 서열
- [0740] 서열 번호 123: 게잡이원숭이 FasL의 가용형 재조합체의 염기 서열
- [0741] 서열 번호 124: 게잡이원숭이 FasL의 가용형 재조합체의 아미노산 서열
- [0742] 서열 번호 125: 마우스 LIGHT의 가용형 재조합체의 염기 서열
- [0743] 서열 번호 126: 마우스 LIGHT의 가용형 재조합체의 아미노산 서열
- [0744] 서열 번호 127: 마우스 TL1A의 가용형 재조합체의 염기 서열
- [0745] 서열 번호 128: 마우스 TL1A의 가용형 재조합체의 아미노산 서열
- [0746] 서열 번호 129: 마우스 FasL의 가용형 재조합체의 염기 서열
- [0747] 서열 번호 130: 마우스 FasL의 가용형 재조합체의 아미노산 서열
- [0748] 서열 번호 131: 인간 LIGHT의 세포 외 영역(Asp74-Val240)의 염기 서열
- [0749] 서열 번호 132: 인간 LIGHT의 세포 외 영역(Asp74-Val240)의 아미노산 서열
- [0750] 서열 번호 133: 게잡이원숭이 LIGHT의 세포 외 영역(Asp74-Val240)의 염기 서열
- [0751] 서열 번호 134: 게잡이원숭이 LIGHT의 세포 외 영역(Asp74-Val240)의 아미노산 서열
- [0752] 서열 번호 135: 마우스 LIGHT의 세포 외 영역(Asp72-Val239)의 염기 서열

- [0753] 서열 번호 136: 마우스 LIGHT의 세포 외 영역(Asp72-Val239)의 아미노산 서열
- [0754] 서열 번호 137: 인간 TL1A의 세포 외 영역(Leu72-Leu251)의 염기 서열
- [0755] 서열 번호 138: 인간 TL1A의 세포 외 영역(Leu72-Leu251)의 아미노산 서열
- [0756] 서열 번호 139: 게잡이원숭이 TL1A의 세포 외 영역(Leu72-Leu251)의 염기 서열
- [0757] 서열 번호 140: 게잡이원숭이 TL1A의 세포 외 영역(Leu72-Leu251)의 아미노산 서열
- [0758] 서열 번호 141: 마우스 TL1A의 세포 외 영역(Ile94-Leu270)의 염기 서열
- [0759] 서열 번호 142: 마우스 TL1A의 세포 외 영역(Ile94-Leu270)의 아미노산 서열
- [0760] 서열 번호 143: 인간 FasL의 세포 외 영역(Pro134-Leu281)의 염기 서열
- [0761] 서열 번호 144: 인간 FasL의 세포 외 영역(Pro134-Leu281)의 아미노산 서열
- [0762] 서열 번호 145: 게잡이원숭이 FasL의 세포 외 영역(Pro133-Leu280)의 염기 서열
- [0763] 서열 번호 146: 게잡이원숭이 FasL의 세포 외 영역(Pro133-Leu280)의 아미노산 서열
- [0764] 서열 번호 147: 마우스 FasL의 세포 외 영역(Pro132-Leu279)의 염기 서열
- [0765] 서열 번호 148: 마우스 FasL의 세포 외 영역(Pro132-Leu279)의 아미노산 서열
- [0766] 서열 번호 149: 키메라 A-Fc(g1S)의 염기 서열
- [0767] 서열 번호 150: 키메라 A-Fc(g1S)의 아미노산 서열
- [0768] 서열 번호 151: OPG K194-Fc의 염기 서열
- [0769] 서열 번호 152: OPG K194-Fc의 아미노산 서열
- [0770] 서열 번호 153: 인간 IgG1 중쇄의 정상 영역의 아미노산 서열
- [0771] 서열 번호 154: 인간 IgG4 중쇄의 정상 영역의 아미노산 서열
- [0772] 서열 번호 155: Fc(Eg1S)의 염기 서열
- [0773] 서열 번호 156: Fc(Eg1S)의 아미노산 서열
- [0774] 서열 번호 157: Fc(Eg1S-YTE)의 염기 서열
- [0775] 서열 번호 158: Fc(Eg1S-YTE)의 아미노산 서열
- [0776] 서열 번호 159: Fc(Eg1S-N434A)의 염기 서열
- [0777] 서열 번호 160: Fc(Eg1S-N434A)의 아미노산 서열
- [0778] 서열 번호 161: Fc(g1S-LALAGA)의 염기 서열
- [0779] 서열 번호 162: Fc(g1S-LALAGA)의 아미노산 서열
- [0780] 서열 번호 163: Fc(Eg1S-LALAGA)의 염기 서열
- [0781] 서열 번호 164: Fc(Eg1S-LALAGA)의 아미노산 서열
- [0782] 서열 번호 165: Fc(Eg1S-LALAGANA)의 염기 서열
- [0783] 서열 번호 166: Fc(Eg1S-LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0784] 서열 번호 167: 키메라 A-Fc(Eg1S)의 염기 서열
- [0785] 서열 번호 168: 키메라 A-Fc(Eg1S)의 아미노산 서열
- [0786] 서열 번호 169: 키메라 A-Fc(Eg1S-YTE)의 염기 서열
- [0787] 서열 번호 170: 키메라 A-Fc(Eg1S-YTE)의 아미노산 서열
- [0788] 서열 번호 171: 키메라 A-Fc(Eg1S-N434A)의 염기 서열

- [0789] 서열 번호 172: 키메라 A-Fc(Eg1S-N434A)의 아미노산 서열
- [0790] 서열 번호 173: 키메라 A-Fc(g1S-LALAGA)의 염기 서열
- [0791] 서열 번호 174: 키메라 A-Fc(g1S-LALAGA)의 아미노산 서열
- [0792] 서열 번호 175: 키메라 A-Fc(Eg1S-LALAGA)의 염기 서열
- [0793] 서열 번호 176: 키메라 A-Fc(Eg1S-LALAGA)의 아미노산 서열
- [0794] 서열 번호 177: 키메라 A-Fc(Eg1S-LALAGANA)의 염기 서열
- [0795] 서열 번호 178: 키메라 A-Fc(Eg1S-LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0796] 서열 번호 179: 키메라 A-E57R의 염기 서열
- [0797] 서열 번호 180: 키메라 A-E57R의 아미노산 서열
- [0798] 서열 번호 181: 키메라 A-E57V의 염기 서열
- [0799] 서열 번호 182: 키메라 A-E57V의 아미노산 서열
- [0800] 서열 번호 183: 키메라 A-E57K_R58D의 염기 서열
- [0801] 서열 번호 184: 키메라 A-E57K_R58D의 아미노산 서열
- [0802] 서열 번호 185: 키메라 A-E57K_R58E의 염기 서열
- [0803] 서열 번호 186: 키메라 A-E57K_R58E의 아미노산 서열
- [0804] 서열 번호 187: 키메라 A-E57R_R58D의 염기 서열
- [0805] 서열 번호 188: 키메라 A-E57R_R58D의 아미노산 서열
- [0806] 서열 번호 189: 키메라 A-E57R-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0807] 서열 번호 190: 키메라 A-E57R-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0808] 서열 번호 191: 키메라 A-E57V-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0809] 서열 번호 192: 키메라 A-E57V-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0810] 서열 번호 193: 키메라 A-E57K_R58D-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0811] 서열 번호 194: 키메라 A-E57K_R58D-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0812] 서열 번호 195: 키메라 A-E57K_R58E-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0813] 서열 번호 196: 키메라 A-E57K_R58E-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0814] 서열 번호 197: 키메라 A-E57R_R58D-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0815] 서열 번호 198: 키메라 A-E57R_R58D-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0816] 서열 번호 199: 키메라 A-E57K-Fc(Eg1S)의 염기 서열
- [0817] 서열 번호 200: 키메라 A-E57K-Fc(Eg1S)의 아미노산 서열
- [0818] 서열 번호 201: 키메라 A-E57L-Fc(Eg1S)의 염기 서열
- [0819] 서열 번호 202: 키메라 A-E57L-Fc(Eg1S)의 아미노산 서열
- [0820] 서열 번호 203: 키메라 A-E57R-Fc(Eg1S)의 염기 서열
- [0821] 서열 번호 204: 키메라 A-E57R-Fc(Eg1S)의 아미노산 서열
- [0822] 서열 번호 205: 키메라 A-E57V-Fc(Eg1S)의 염기 서열
- [0823] 서열 번호 206: 키메라 A-E57V-Fc(Eg1S)의 아미노산 서열
- [0824] 서열 번호 207: 키메라 A-E57K_R58D-Fc(Eg1S)의 염기 서열

- [0825] 서열 번호 208: 키메라 A-E57K_R58D-Fc(Eg1S)의 아미노산 서열
- [0826] 서열 번호 209: 키메라 A-E57K_R58E-Fc(Eg1S)의 염기 서열
- [0827] 서열 번호 210: 키메라 A-E57K_R58E-Fc(Eg1S)의 아미노산 서열
- [0828] 서열 번호 211: 키메라 A-E57R_R58D-Fc(Eg1S)의 염기 서열
- [0829] 서열 번호 212: 키메라 A-E57R_R58D-Fc(Eg1S)의 아미노산 서열
- [0830] 서열 번호 213: 키메라 A-E57K-Fc(Eg1S YTE)의 염기 서열
- [0831] 서열 번호 214: 키메라 A-E57K-Fc(Eg1S YTE)의 아미노산 서열
- [0832] 서열 번호 215: 키메라 A-E57L-Fc(Eg1S YTE)의 염기 서열
- [0833] 서열 번호 216: 키메라 A-E57L-Fc(Eg1S YTE)의 아미노산 서열
- [0834] 서열 번호 217: 키메라 A-E57R-Fc(Eg1S YTE)의 염기 서열
- [0835] 서열 번호 218: 키메라 A-E57R-Fc(Eg1S YTE)의 아미노산 서열
- [0836] 서열 번호 219: 키메라 A-E57V-Fc(Eg1S YTE)의 염기 서열
- [0837] 서열 번호 220: 키메라 A-E57V-Fc(Eg1S YTE)의 아미노산 서열
- [0838] 서열 번호 221: 키메라 A-E57K_R58D-Fc(Eg1S YTE)의 염기 서열
- [0839] 서열 번호 222: 키메라 A-E57K_R58D-Fc(Eg1S YTE)의 아미노산 서열
- [0840] 서열 번호 223: 키메라 A-E57K_R58E-Fc(Eg1S YTE)의 염기 서열
- [0841] 서열 번호 224: 키메라 A-E57K_R58E-Fc(Eg1S YTE)의 아미노산 서열
- [0842] 서열 번호 225: 키메라 A-E57R_R58D-Fc(Eg1S YTE)의 염기 서열
- [0843] 서열 번호 226: 키메라 A-E57R_R58D-Fc(Eg1S YTE)의 아미노산 서열
- [0844] 서열 번호 227: 키메라 A-E57K-Fc(Eg1S N434A)의 염기 서열
- [0845] 서열 번호 228: 키메라 A-E57K-Fc(Eg1S N434A)의 아미노산 서열
- [0846] 서열 번호 229: 키메라 A-E57L-Fc(Eg1S N434A)의 염기 서열
- [0847] 서열 번호 230: 키메라 A-E57L-Fc(Eg1S N434A)의 아미노산 서열
- [0848] 서열 번호 231: 키메라 A-E57R-Fc(Eg1S N434A)의 염기 서열
- [0849] 서열 번호 232: 키메라 A-E57R-Fc(Eg1S N434A)의 아미노산 서열
- [0850] 서열 번호 233: 키메라 A-E57V-Fc(Eg1S N434A)의 염기 서열
- [0851] 서열 번호 234: 키메라 A-E57V-Fc(Eg1S N434A)의 아미노산 서열
- [0852] 서열 번호 235: 키메라 A-E57K_R58D-Fc(Eg1S N434A)의 염기 서열
- [0853] 서열 번호 236: 키메라 A-E57K_R58D-Fc(Eg1S N434A)의 아미노산 서열
- [0854] 서열 번호 237: 키메라 A-E57K_R58E-Fc(Eg1S N434A)의 염기 서열
- [0855] 서열 번호 238: 키메라 A-E57K_R58E-Fc(Eg1S N434A)의 아미노산 서열
- [0856] 서열 번호 239: 키메라 A-E57R_R58D-Fc(Eg1S N434A)의 염기 서열
- [0857] 서열 번호 240: 키메라 A-E57R_R58D-Fc(Eg1S N434A)의 아미노산 서열
- [0858] 서열 번호 241: 키메라 A-E57K-Fc(Eg1S LALAGA)의 염기 서열
- [0859] 서열 번호 242: 키메라 A-E57K-Fc(Eg1S LALAGA)의 아미노산 서열
- [0860] 서열 번호 243: 키메라 A-E57L-Fc(Eg1S LALAGA)의 염기 서열

- [0861] 서열 번호 244: 키메라 A-E57L-Fc(Eg1S LALAGA)의 아미노산 서열
- [0862] 서열 번호 245: 키메라 A-E57R-Fc(Eg1S LALAGA)의 염기 서열
- [0863] 서열 번호 246: 키메라 A-E57R-Fc(Eg1S LALAGA)의 아미노산 서열
- [0864] 서열 번호 247: 키메라 A-E57V-Fc(Eg1S LALAGA)의 염기 서열
- [0865] 서열 번호 248: 키메라 A-E57V-Fc(Eg1S LALAGA)의 아미노산 서열
- [0866] 서열 번호 249: 키메라 A-E57K_R58D-Fc(Eg1S LALAGA)의 염기 서열
- [0867] 서열 번호 250: 키메라 A-E57K_R58D-Fc(Eg1S LALAGA)의 아미노산 서열
- [0868] 서열 번호 251: 키메라 A-E57K_R58E-Fc(Eg1S LALAGA)의 염기 서열
- [0869] 서열 번호 252: 키메라 A-E57K_R58E-Fc(Eg1S LALAGA)의 아미노산 서열
- [0870] 서열 번호 253: 키메라 A-E57R_R58D-Fc(Eg1S LALAGA)의 염기 서열
- [0871] 서열 번호 254: 키메라 A-E57R_R58D-Fc(Eg1S LALAGA)의 아미노산 서열
- [0872] 서열 번호 255: 키메라 A-E57K-Fc(Eg1S LALAGANA)의 염기 서열
- [0873] 서열 번호 256: 키메라 A-E57K-Fc(Eg1S LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0874] 서열 번호 257: 키메라 A-E57L-Fc(Eg1S LALAGANA)의 염기 서열
- [0875] 서열 번호 258: 키메라 A-E57L-Fc(Eg1S LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0876] 서열 번호 259: 키메라 A-E57R-Fc(Eg1S LALAGANA)의 염기 서열
- [0877] 서열 번호 260: 키메라 A-E57R-Fc(Eg1S LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0878] 서열 번호 261: 키메라 A-E57V-Fc(Eg1S LALAGANA)의 염기 서열
- [0879] 서열 번호 262: 키메라 A-E57V-Fc(Eg1S LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0880] 서열 번호 263: 키메라 A-E57K_R58D-Fc(Eg1S LALAGANA)의 염기 서열
- [0881] 서열 번호 264: 키메라 A-E57K_R58D-Fc(Eg1S LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0882] 서열 번호 265: 키메라 A-E57K_R58E-Fc(Eg1S LALAGANA)의 염기 서열
- [0883] 서열 번호 266: 키메라 A-E57K_R58E-Fc(Eg1S LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0884] 서열 번호 267: 키메라 A-E57R_R58D-Fc(Eg1S LALAGANA)의 염기 서열
- [0885] 서열 번호 268: 키메라 A-E57R_R58D-Fc(Eg1S LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0886] 서열 번호 269: 키메라 A-E57A의 염기 서열
- [0887] 서열 번호 270: 키메라 A-E57A의 아미노산 서열
- [0888] 서열 번호 271: 키메라 A-E57F의 염기 서열
- [0889] 서열 번호 272: 키메라 A-E57F의 아미노산 서열
- [0890] 서열 번호 273: 키메라 A-E57H의 염기 서열
- [0891] 서열 번호 274: 키메라 A-E57H의 아미노산 서열
- [0892] 서열 번호 275: 키메라 A-E57I의 염기 서열
- [0893] 서열 번호 276: 키메라 A-E57I의 아미노산 서열
- [0894] 서열 번호 277: 키메라 A-E57M의 염기 서열
- [0895] 서열 번호 278: 키메라 A-E57M의 아미노산 서열
- [0896] 서열 번호 279: 키메라 A-E57K_R58T의 염기 서열

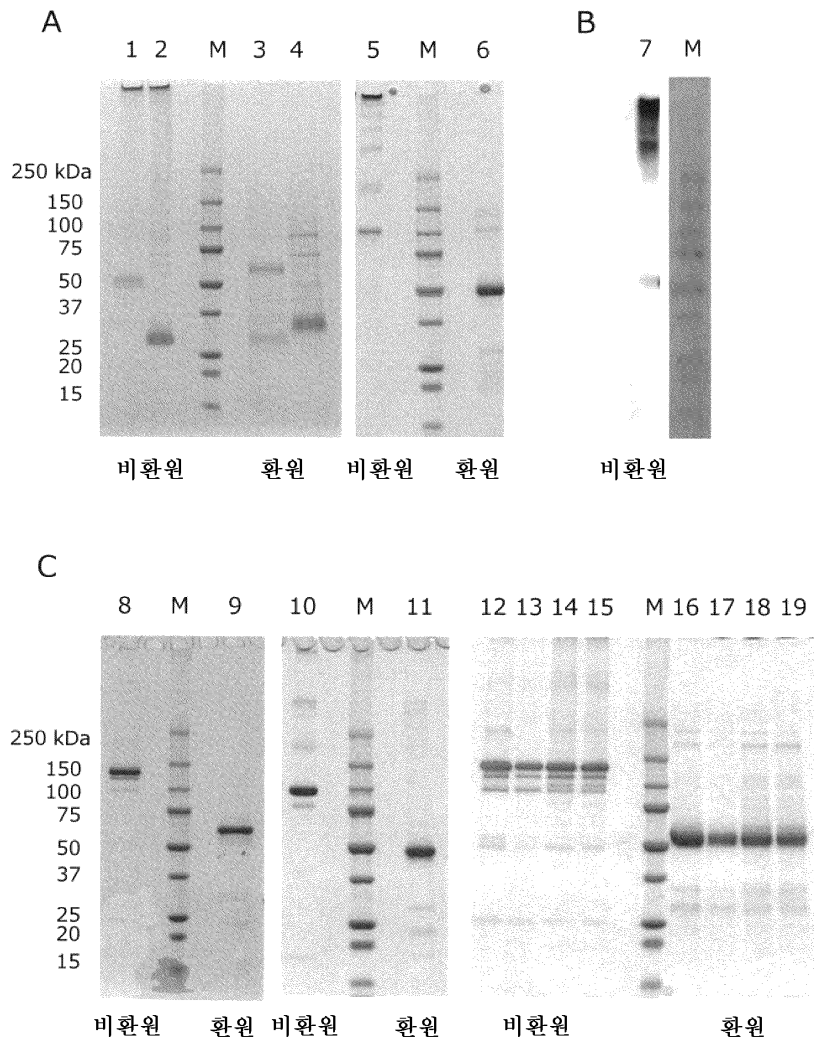
- [0897] 서열 번호 280: 키메라 A-E57K_R58T의 아미노산 서열
- [0898] 서열 번호 281: 키메라 A-E57L_R58E의 염기 서열
- [0899] 서열 번호 282: 키메라 A-E57L_R58E의 아미노산 서열
- [0900] 서열 번호 283: 키메라 A-E57V_R58T의 염기 서열
- [0901] 서열 번호 284: 키메라 A-E57V_R58T의 아미노산 서열
- [0902] 서열 번호 285: 키메라 A-E57V_R58E의 염기 서열
- [0903] 서열 번호 286: 키메라 A-E57V_R58E의 아미노산 서열
- [0904] 서열 번호 287: 키메라 A-E57A-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0905] 서열 번호 288: 키메라 A-E57A-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0906] 서열 번호 289: 키메라 A-E57F-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0907] 서열 번호 290: 키메라 A-E57F-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0908] 서열 번호 291: 키메라 A-E57H-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0909] 서열 번호 292: 키메라 A-E57H-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0910] 서열 번호 293: 키메라 A-E57I-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0911] 서열 번호 294: 키메라 A-E57I-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0912] 서열 번호 295: 키메라 A-E57M-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0913] 서열 번호 296: 키메라 A-E57M-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0914] 서열 번호 297: 키메라 A-E57K_R58T-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0915] 서열 번호 298: 키메라 A-E57K_R58T-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0916] 서열 번호 299: 키메라 A-E57L_R58E-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0917] 서열 번호 300: 키메라 A-E57L_R58E-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0918] 서열 번호 301: 키메라 A-E57V_R58T-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0919] 서열 번호 302: 키메라 A-E57V_R58T-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0920] 서열 번호 303: 키메라 A-E57V_R58E-Fc(g4PEK)의 염기 서열
- [0921] 서열 번호 304: 키메라 A-E57V_R58E-Fc(g4PEK)의 아미노산 서열
- [0922] 서열 번호 305: LIGHT의 가용형 재조합 FLAG 태그 부가체의 염기 서열
- [0923] 서열 번호 306: LIGHT의 가용형 재조합 FLAG 태그 부가체의 아미노산 서열
- [0924] 서열 번호 307: TL1A의 N 말단에 FLAG 태그가 삽입된 염기 서열
- [0925] 서열 번호 308: TL1A의 N 말단에 FLAG 태그가 삽입된 아미노산 서열
- [0926] 서열 번호 309: FasL의 N 말단에 FLAG 태그가 삽입된 염기 서열
- [0927] 서열 번호 310: FasL의 N 말단에 FLAG 태그가 삽입된 아미노산 서열
- [0928] 서열 번호 311: Fc(g1S YTE)의 아미노산 서열
- [0929] 서열 번호 312: Fc(g1S N434A)의 아미노산 서열
- [0930] 서열 번호 313: Fc(g1S LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0931] 서열 번호 314: 키메라 A-Fc(g1S YTE)의 아미노산 서열
- [0932] 서열 번호 315: 키메라 A-Fc(g1S N434A)의 아미노산 서열

- [0933] 서열 번호 316: 키메라 A-Fc(g1S LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0934] 서열 번호 317: 키메라 A-E57K-Fc(g1S YTE)의 아미노산 서열
- [0935] 서열 번호 318: 키메라 A-E57L-Fc(g1S YTE)의 아미노산 서열
- [0936] 서열 번호 319: 키메라 A-E57R-Fc(g1S YTE)의 아미노산 서열
- [0937] 서열 번호 320: 키메라 A-E57V-Fc(g1S YTE)의 아미노산 서열
- [0938] 서열 번호 321: 키메라 A-E57K_R58D-Fc(g1S YTE)의 아미노산 서열
- [0939] 서열 번호 322: 키메라 A-E57K_R58E-Fc(g1S YTE)의 아미노산 서열
- [0940] 서열 번호 323: 키메라 A-E57R_R58D-Fc(g1S YTE)의 아미노산 서열
- [0941] 서열 번호 324: 키메라 A-E57K-Fc(g1S N434A)의 아미노산 서열
- [0942] 서열 번호 325: 키메라 A-E57L-Fc(g1S N434A)의 아미노산 서열
- [0943] 서열 번호 326: 키메라 A-E57R-Fc(g1S N434A)의 아미노산 서열
- [0944] 서열 번호 327: 키메라 A-E57V-Fc(g1S N434A)의 아미노산 서열
- [0945] 서열 번호 328: 키메라 A-E57K_R58D-Fc(g1S N434A)의 아미노산 서열
- [0946] 서열 번호 329: 키메라 A-E57K_R58E-Fc(g1S N434A)의 아미노산 서열
- [0947] 서열 번호 330: 키메라 A-E57R_R58D-Fc(g1S N434A)의 아미노산 서열
- [0948] 서열 번호 331: 키메라 A-E57K-Fc(g1S LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0949] 서열 번호 332: 키메라 A-E57L-Fc(g1S LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0950] 서열 번호 333: 키메라 A-E57R-Fc(g1S LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0951] 서열 번호 334: 키메라 A-E57V-Fc(g1S LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0952] 서열 번호 335: 키메라 A-E57K_R58D-Fc(g1S LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0953] 서열 번호 336: 키메라 A-E57K_R58E-Fc(g1S LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0954] 서열 번호 337: 키메라 A-E57R_R58D-Fc(g1S LALAGANA)의 아미노산 서열
- [0955] 서열 번호 338: Fc(IEGRMD g1S)의 염기 서열
- [0956] 서열 번호 339: Fc(IEGRMD g1S)의 아미노산 서열
- [0957] 서열 번호 340: R218Q-Fc의 아미노산 서열
- [0958] 서열 번호 341: FLAG-cynoLIGHT의 염기 서열
- [0959] 서열 번호 342: FLAG-cynoLIGHT의 아미노산 서열
- [0960] 서열 번호 343: 인간 DcR3 리간드인 FasL로부터 절단 사이트와 세포 내 프롤린 리치 영역을 삭제하고, N 말단에 FLAG 태그가 삽입된 염기 서열
- [0961] 서열 번호 344: 인간 DcR3 리간드인 FasL로부터 절단 사이트와 세포 내 프롤린 리치 영역을 삭제하고, N 말단에 FLAG 태그가 삽입된 아미노산 서열
- [0962] 서열 번호 345: S195-His6의 염기 서열
- [0963] 서열 번호 346: S195-His6의 아미노산 서열
- [0964] 서열 번호 347: 키메라 A-His6의 염기 서열
- [0965] 서열 번호 348: 키메라 A-His6의 아미노산 서열
- [0966] 서열 번호 349: 키메라 A-E57K-His6의 염기 서열

- [0967] 서열 번호 350: 키메라 A-E57K-His6의 아미노산 서열
- [0968] 서열 번호 351: 키메라 A-E57K_R58E-His6의 염기 서열
- [0969] 서열 번호 352: 키메라 A-E57K_R58E-His6의 아미노산 서열
- [0970] 서열 번호 353: 키메라 A의 최적화 염기 서열
- [0971] 서열 번호 354: 키메라 A-E57K의 최적화 염기 서열
- [0972] 서열 번호 355: 키메라 A-E57K_R58E의 최적화 염기 서열

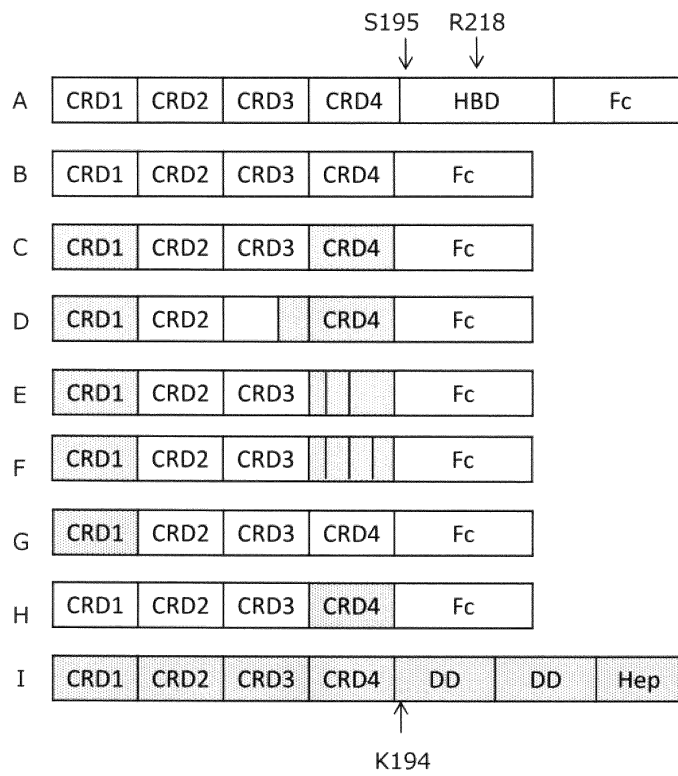
도면

도면1

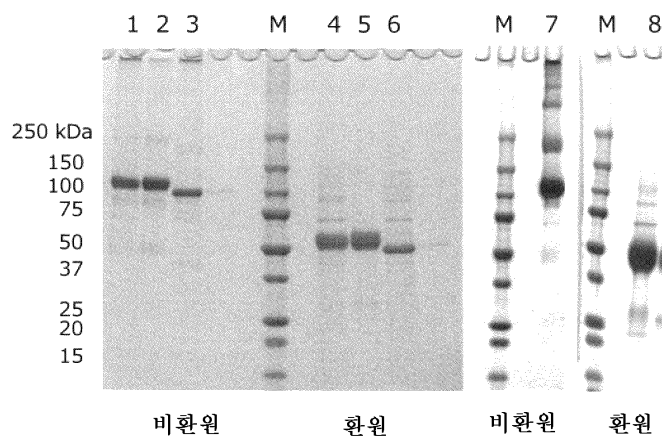


시그널 시퀀스		CRD1	
DcR3	1	MRALGPGLSLCLVIALPALLEVPVAVRGVAETPTYPMWDAETGERLVCAQCPRGTFVQPCRRDSP TTC	70
OPG	1	-----MNNLLCCALVFLDISIKWTTQETFPKYLHYDEETSHQLLCDKCPGTYLKQHTAKWKTVC	62
CRD2		CRD3	
DcR3	71	GCPRHYTQFMWNYLERCRVCNVLGGEREEEARACHATHNRACPCRTGFFAHAGFCLEHASCPGAGVIA	140
OPG	63	ACPDHYTDSWHTSDECLYCSPVCKELQYVKQECNRTNRCVCEKEGRYLEIEFCCLKHRSCEPGFGVVQ	132
CRD3		CRD4	
DcR3	141	PGTFSQNTQQCHCPPTGTFSSASSSSSEQCQPHRNCIALGLINVPSSSHDTLQNSCTGFP LSTRVGAEE	210
OPG	133	AGTPERNTVCCKCPDGFSSNETSSKAPCRKHTNCSVFGLLLTQGNATHDNIQSGNSESTQKCGIDVTLC	202
HBD		HBD	
DcR3	211	CERAVIDFVAFQDISIKRLQRLQALEAPEGWGPTPRAGRALQLKLRRLTELLGAQDGALLVRLQAL	280
OPG	203	EEAFRRFAVPTKFTPNWLSVLVDNLPGTKVNAESVERIKRQSSQEQTFQLKLMKHQNKQD I V K K I I Q	272
HBD		HBD	
DcR3	281	RVARMGGLERSVREERFLPVH	300
OPG	273	DIDLCENSVQRHIGHANLTFEQRLSMESLPGKKVGAEDI E K T I K A C K P S D Q I L K L S I M R I K N G D Q D T L	342
OPG	343	KGLMHALKHSKYTHFPKTVTQSLKKTIRFLHSFTMYKLYQKLFLEMIGNQVQSVKISCL	401

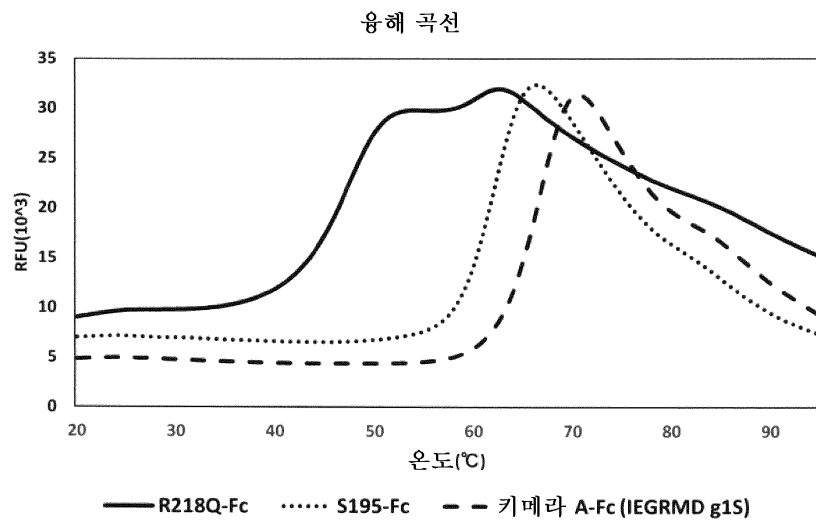
도면3



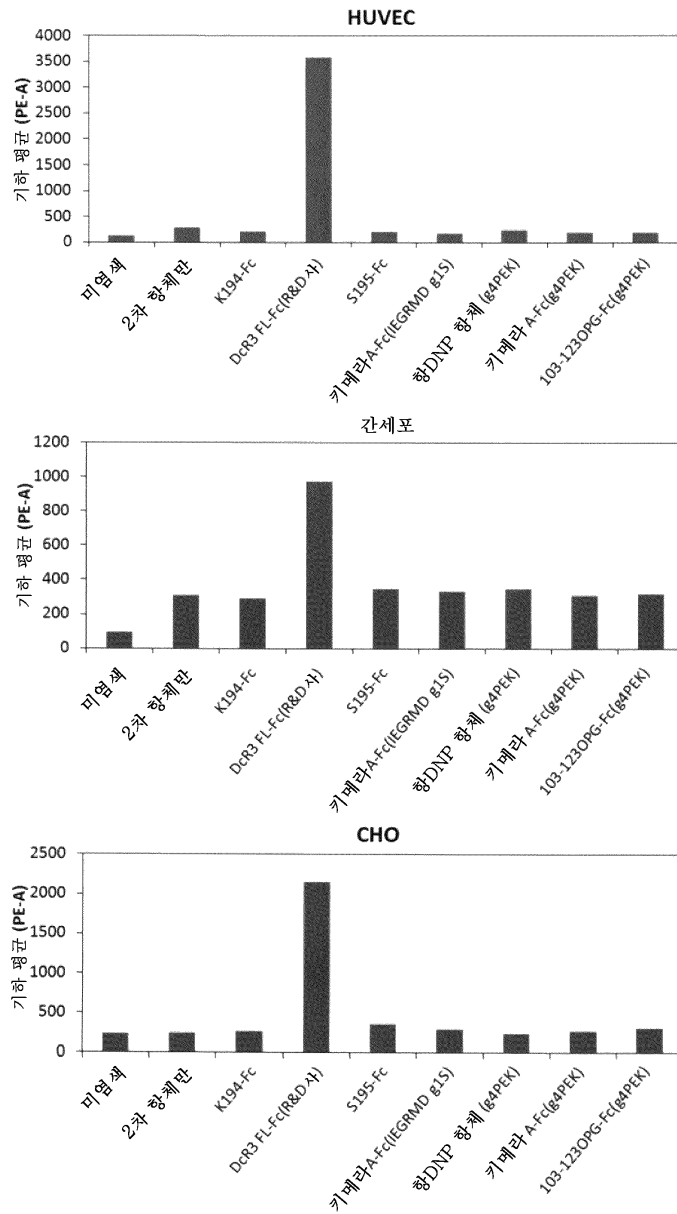
도면4



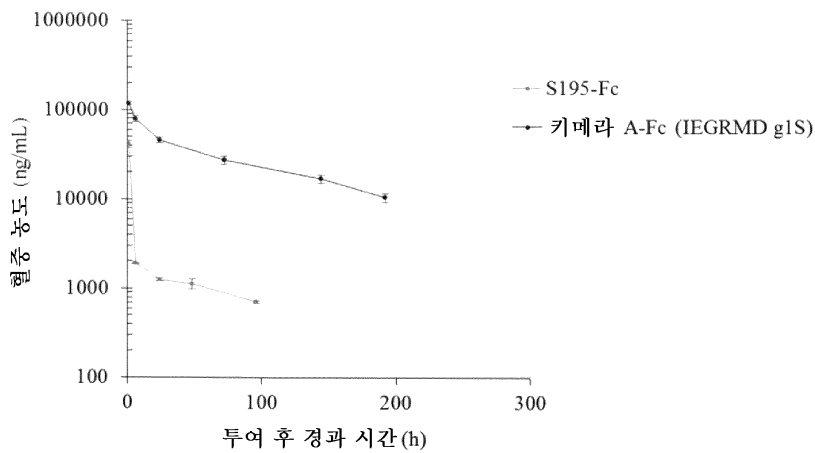
도면5



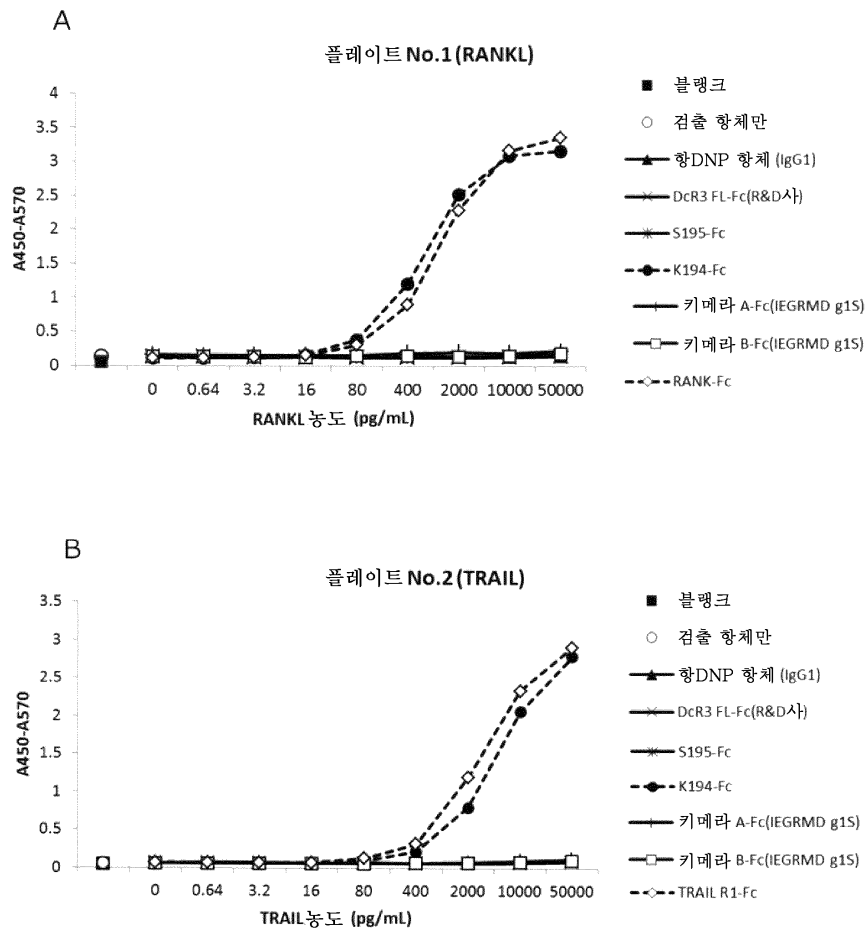
도면6



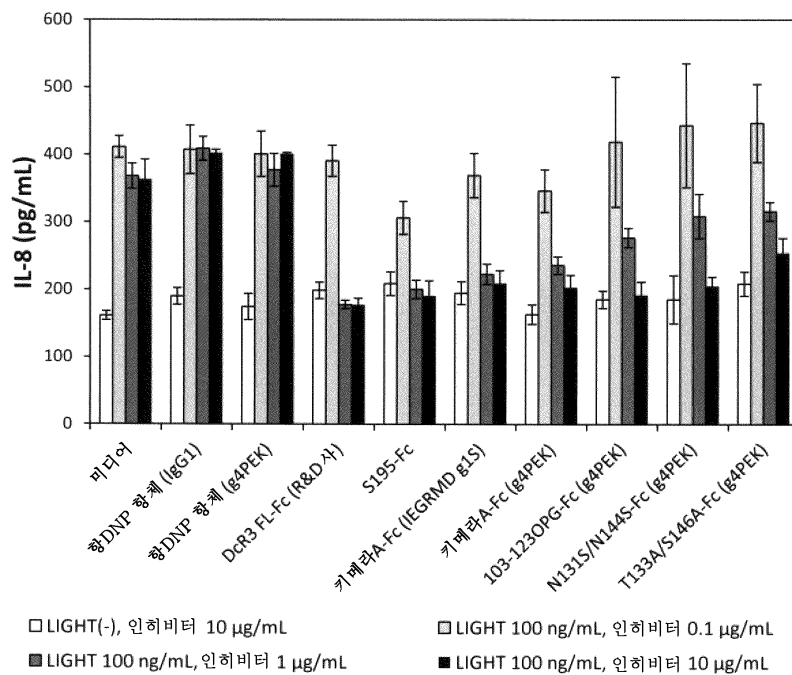
도면7



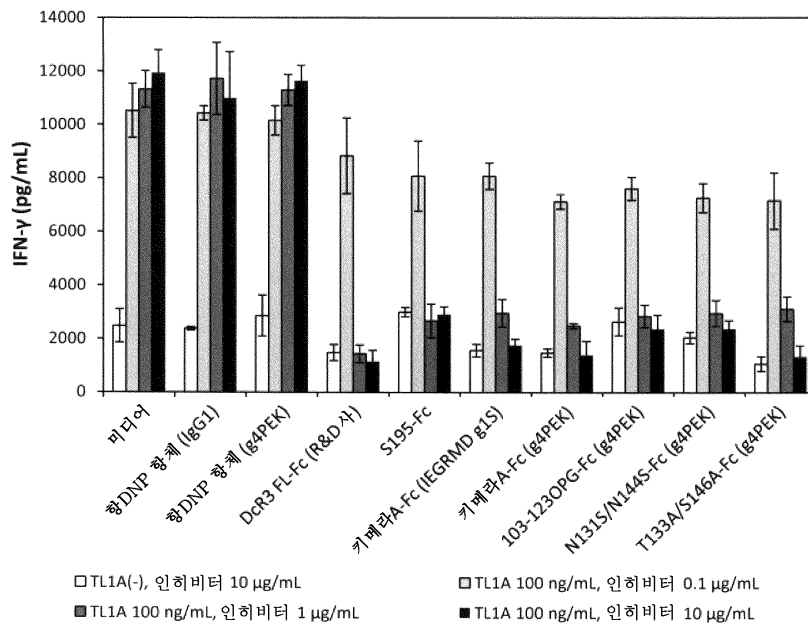
도면8



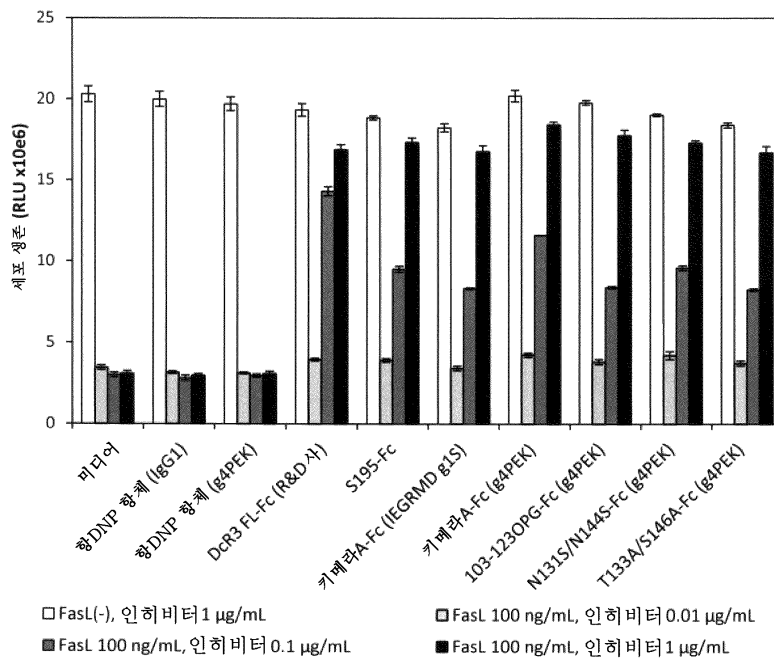
도면9



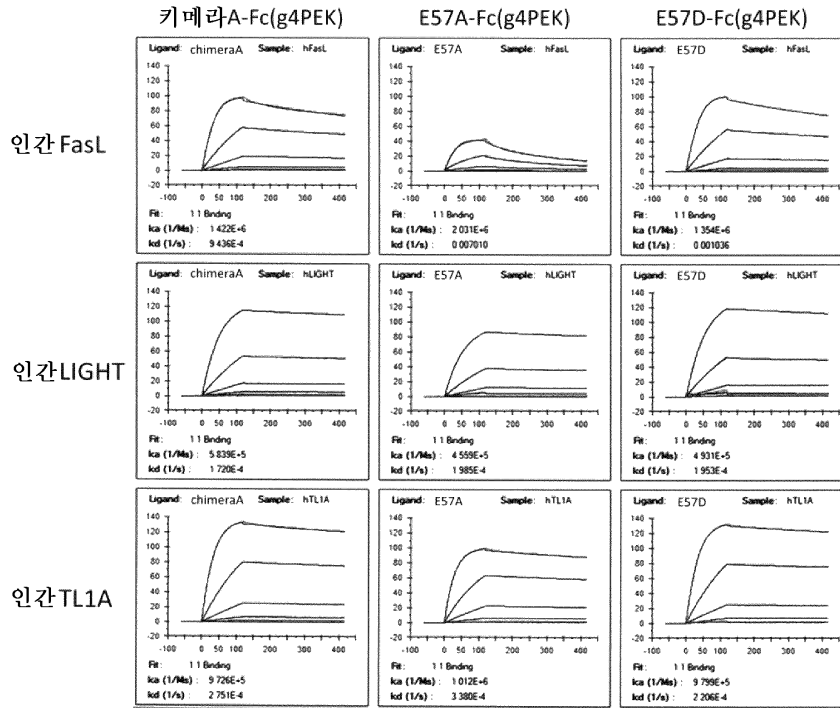
도면10



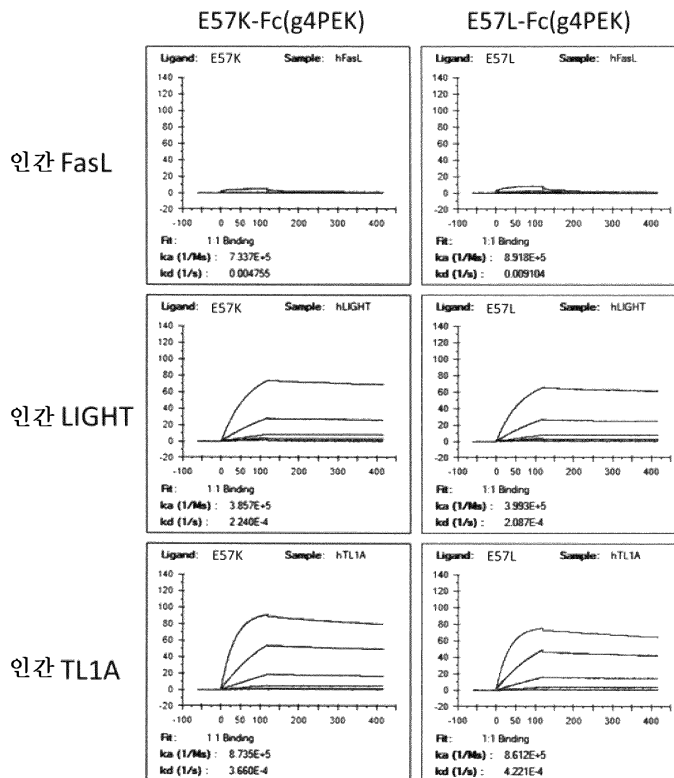
도면11



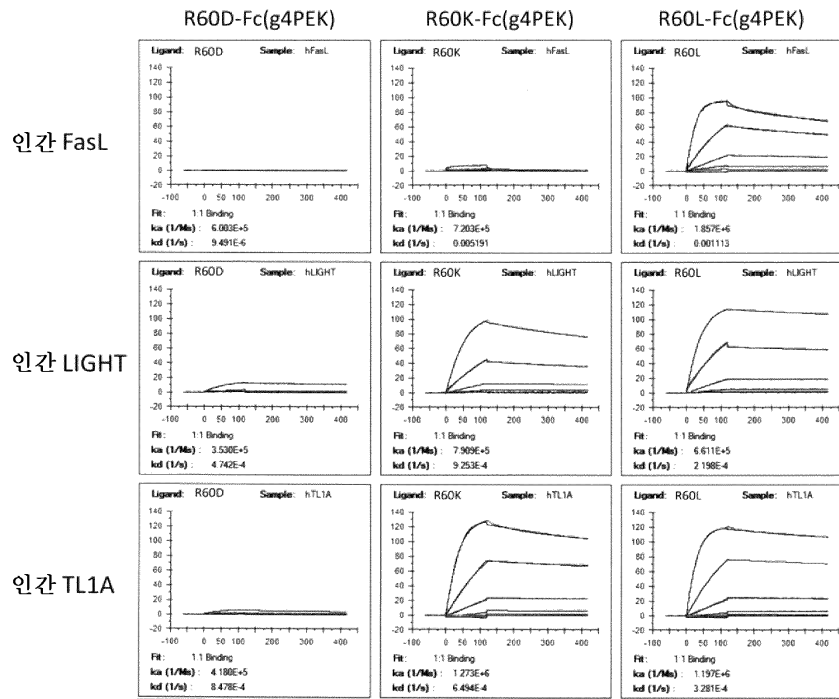
도면12a



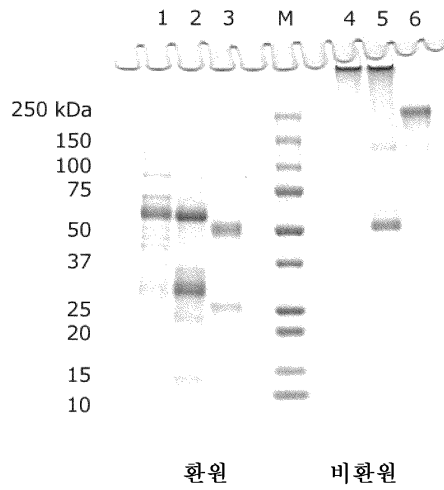
도면12b



도면12c



도면13



도면14c

DcR3개변체	Fc서열	단량체 (%)	응집체 (%)	분해물 (%)
키메라 A	Eg1S YTE	87.9	11.2	0.9
	Eg1S N434A	88.7	10.7	0.6
	Eg1S LALAGA	91.3	8.3	0.4
	Eg1S LALAGA N434A	87.6	12.0	0.5
	g1S YTE	78.9	21.1	0.0
	g1S N434A	79.2	20.8	0.0
	g1S LALAGA	79.6	20.4	0.0
	g1S LALAGA N434A	78.7	21.3	0.0

도면15a

	원단LIGHT			원단TLIA			원단Fast		
	K _a (1/Ms) 1xE+06	K _d (1/s) 1XE-04	K _D (nM) 0.21	K _a (1/Ms) 1XE+06	K _d (1/s) 1XE-04	K _D (nM) 0.21	K _a (1/Ms) 1XE+06	K _d (1/s) 1XE-04	K _D (nM) 0.93
DcR3-Fc	1.0	2.2	0.21	1.3	2.8	0.21	0.52	4.8	0.93
S195-g1S	1.3	5.5	0.42	3.6	1.4	0.38	0.73	9.9	1.4
키메라 A g4PEK	1.7	3.2	0.18	2.9	4.1	0.14	1.3	7.0	0.53
키메라 A g1Sb	1.6	2.9	0.18	2.9	3.6	0.13	1.2	8.0	0.65
키메라 A Eg1S	1.6	2.8	0.18	2.8	3.2	0.12	1.2	7.7	0.63

도면15b

	인간LIGHT			인간TL1A			인간FasL		
	k_d (1/Ms) 1xE+06	k_a (1/s) 1xE-04	K_D (nM)	k_d (1/Ms) 1xE+06	k_a (1/s) 1xE-04	K_D (nM)	k_d (1/Ms) 1xE+06	k_a (1/s) 1xE-04	K_D (nM)
E57K g4PEK	0.87	2.9	0.33	1.9	6.8	0.35	0.16	5.1	3.2
E57L g4PEK	1.1	3.1	0.28	2.4	6.7	0.27	0.23	5.8	2.6
E57R g4PEK	0.85	3.3	0.38	2.0	8.3	0.41	0.16	5.1	3.2
E57V g4PEK	1.2	3.7	0.31	2.7	6.7	0.25	0.25	5.9	2.3
45-10 g4PEK	1.5	3.7	0.24	3.1	6.8	0.22	0.16	3.3	2.1
45-18 g4PEK	1.4	3.2	0.22	2.7	5.2	0.19	0.14	3.4	2.5
82-5 g4PEK	1.5	4.1	0.28	2.9	6.9	0.24	0.17	3.8	2.2

도면16a

	인간 LIGHT	인간 TL1A	인간 FasL
키메라A-Fc (g4PEK)	+	+	+
E57A-Fc (g4PEK)	+	+	-
E57D-Fc (g4PEK)	+	+	+
E57K-Fc (g4PEK)	+	+	-
E57L-Fc (g4PEK)	+	+	-
E57C-Fc (g4PEK)	-	-	-
E57F-Fc (g4PEK)	+	+	-
E57G-Fc (g4PEK)	+	+	+
E57H-Fc (g4PEK)	+	+	-
E57I-Fc (g4PEK)	+	+	-
E57M-Fc (g4PEK)	+	+	-
E57N-Fc (g4PEK)	+	+	+
E57P-Fc (g4PEK)	+	+	+
E57Q-Fc (g4PEK)	+	+	+
E57R-Fc (g4PEK)	+	+	-
E57S-Fc (g4PEK)	+	+	+
E57T-Fc (g4PEK)	+	+	+
E57V-Fc (g4PEK)	+	+	-
E57W-Fc (g4PEK)	+	+	+
E57Y-Fc (g4PEK)	-	+	+

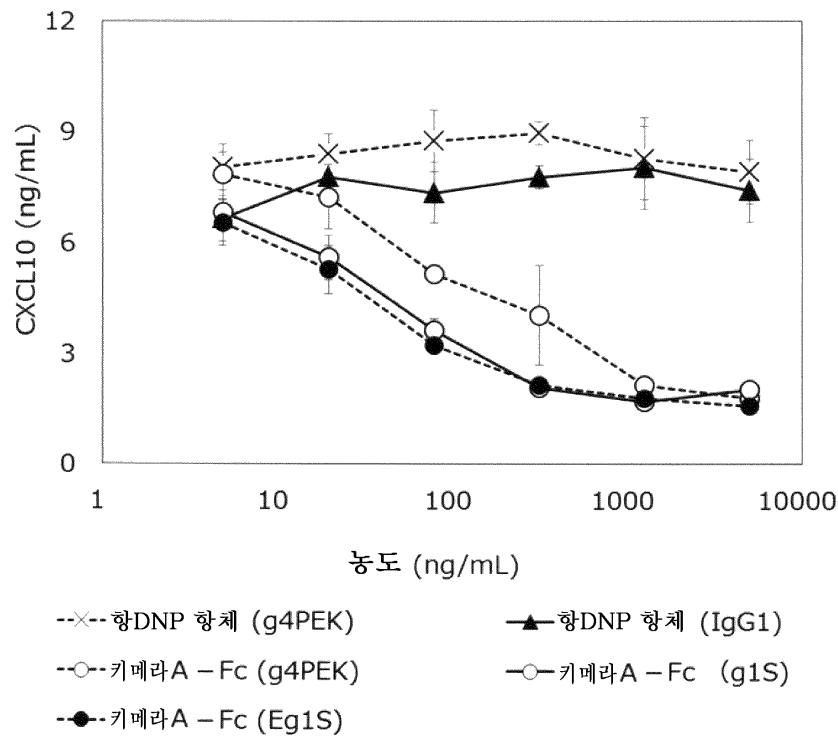
+ : KD값의 배율<3
- : KD값의 배율>3, 또는 Rmax<5
Fc 서열은 전부 g4PEK

도면16b

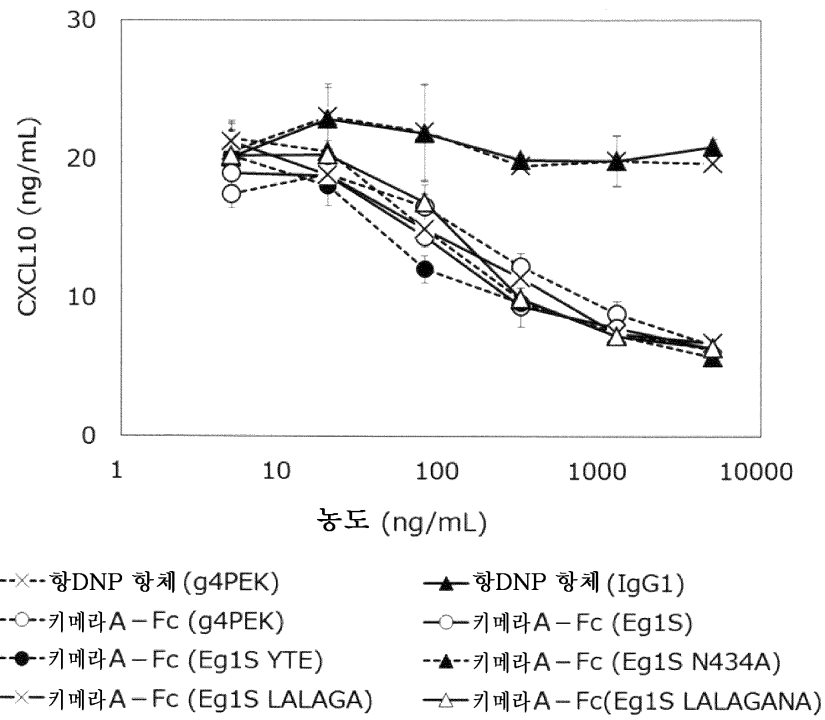
	인간 LIGHT	인간 TL1A	인간 FasL
키메라A-Fc (g4PEK)	+	+	+
45-1	-	-	-
45-2	-	-	+
45-3	-	-	-
45-4	-	+	-
45-5	-	+	-
45-6	-	-	-
45-7	-	+	-
45-8	-	-	-
45-9	-	+	-
45-10	+	+	-
45-11	+	+	-
45-12	-	-	+
45-13	-	-	-
45-14	-	+	-
45-15	-	+	-
45-16	-	-	-
45-17	-	-	-
45-18	+	+	-
46-1	-	-	-
46-2	-	+	-
46-3	-	-	-
46-4	+	+	-
82-1	-	-	-
82-2	-	-	-
82-3	-	+	-
82-4	-	-	-
82-5	+	+	-
85-1	-	-	-
85-2	-	-	-
85-3	-	+	-
85-4	-	+	-
85-5	-	+	-
85-6	+	+	-
85-7	-	+	-
85-8	+	+	-

+ : KD값의 배율<3
 - : KD값의 배율>3, 또는 Rmax<5
 Fc 서열은 전부 g4PEK

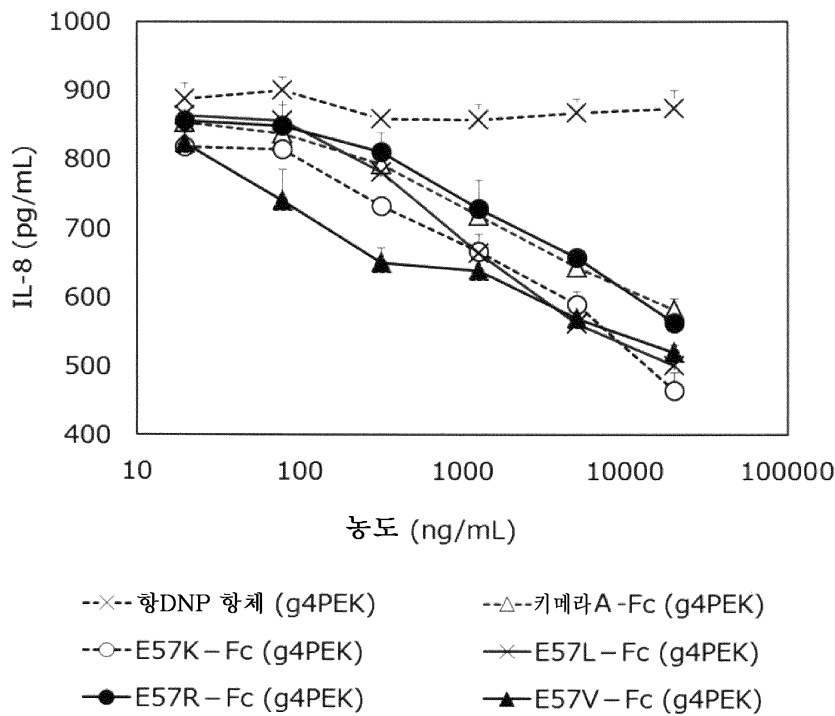
도면17a



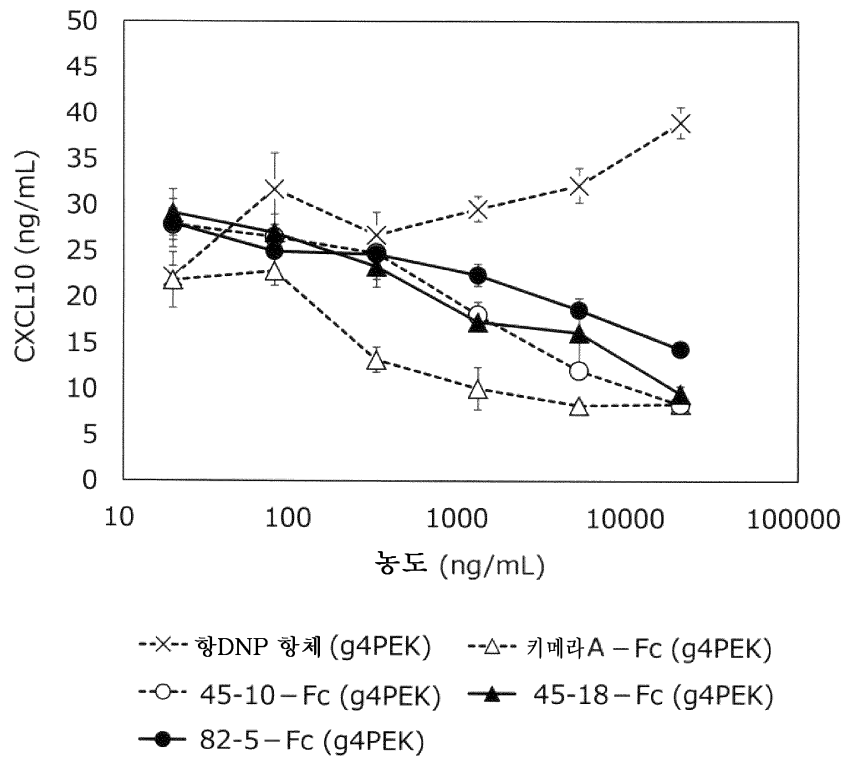
도면17b



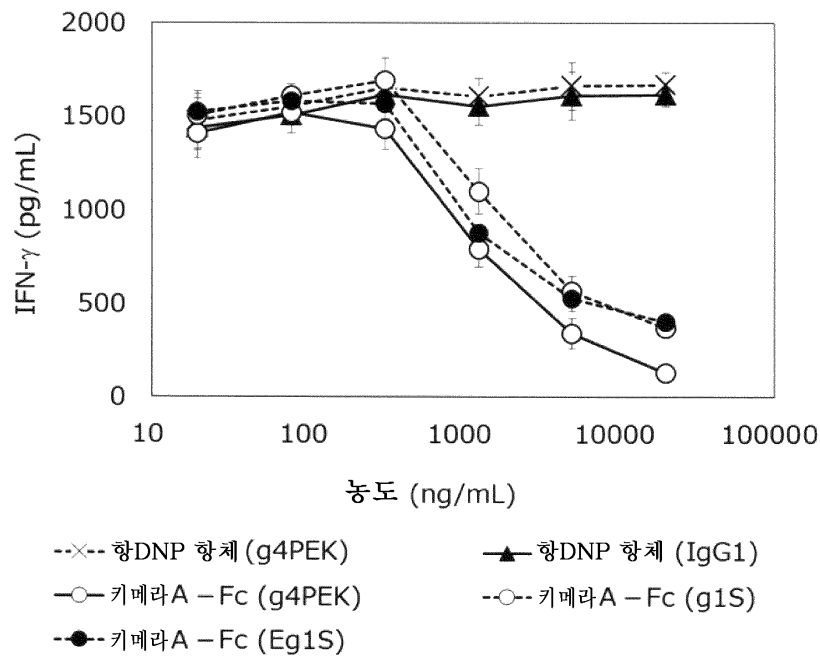
도면17c



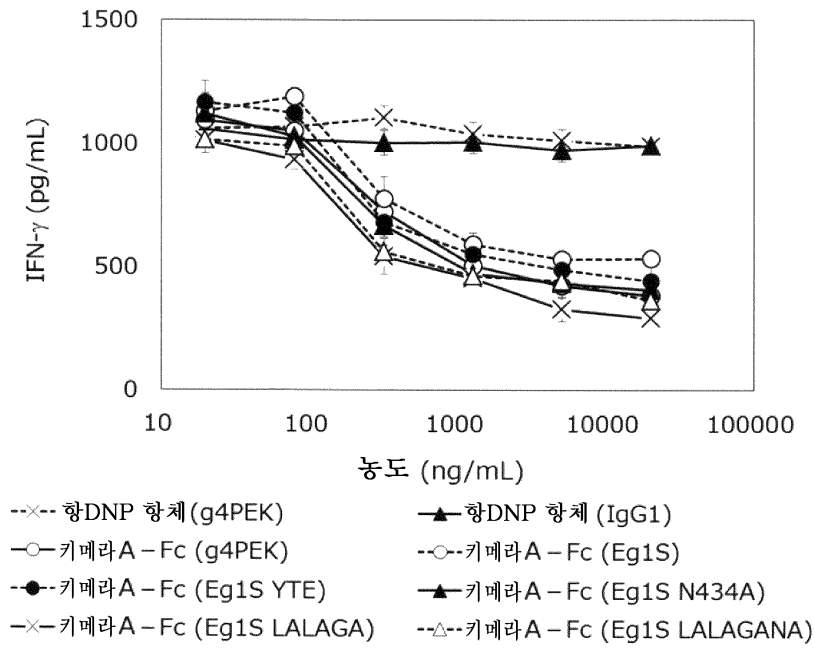
도면17d



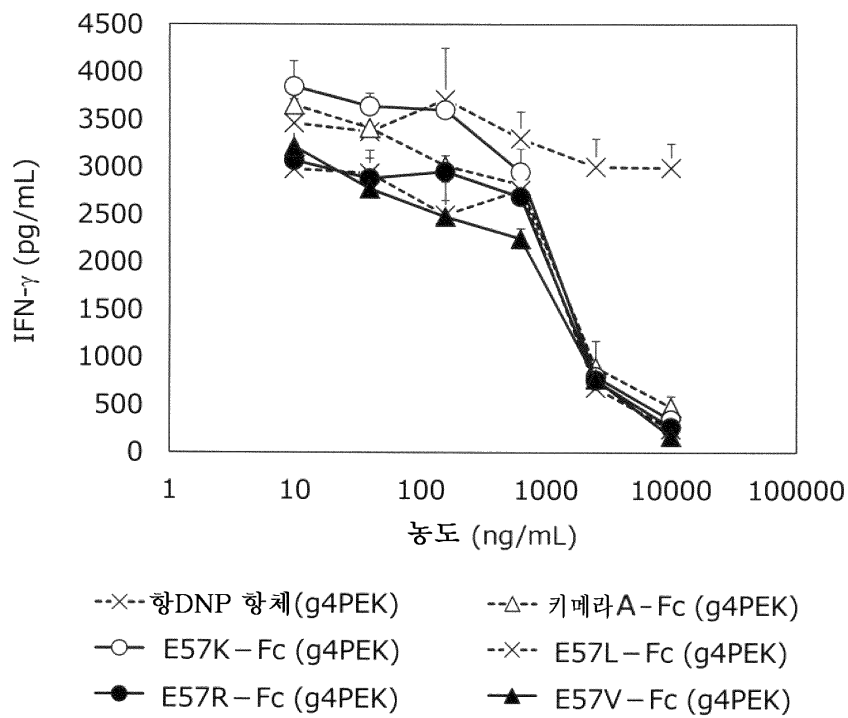
도면18a



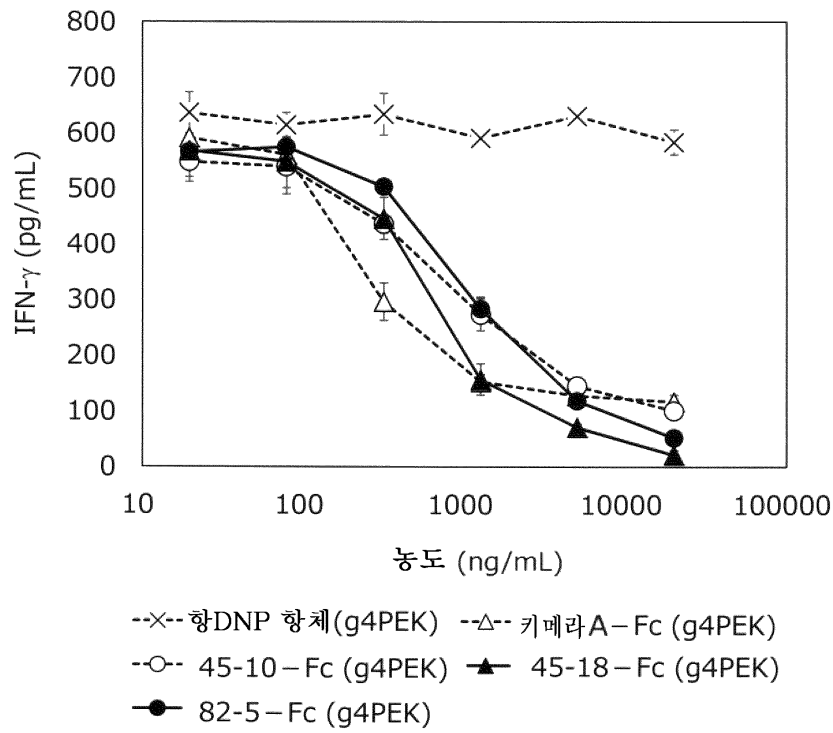
도면18b



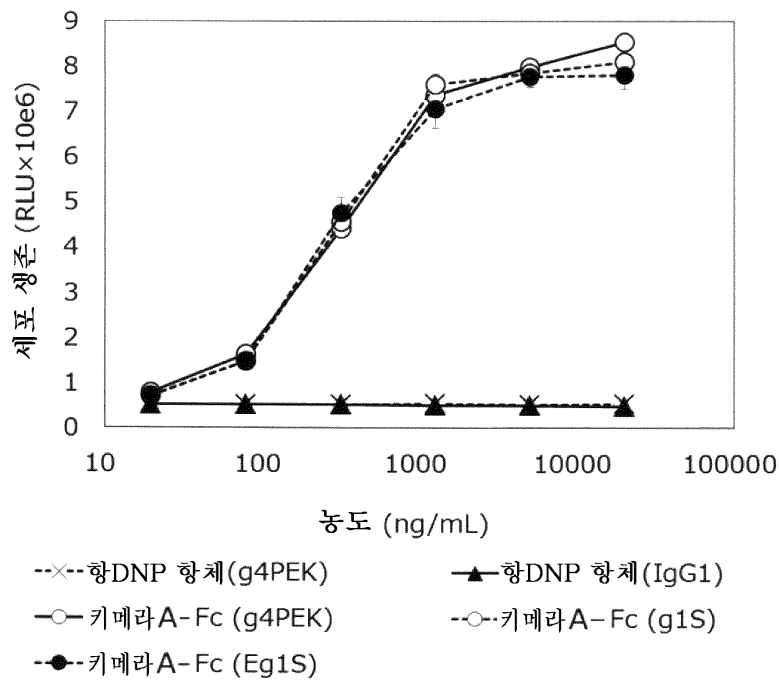
도면18c



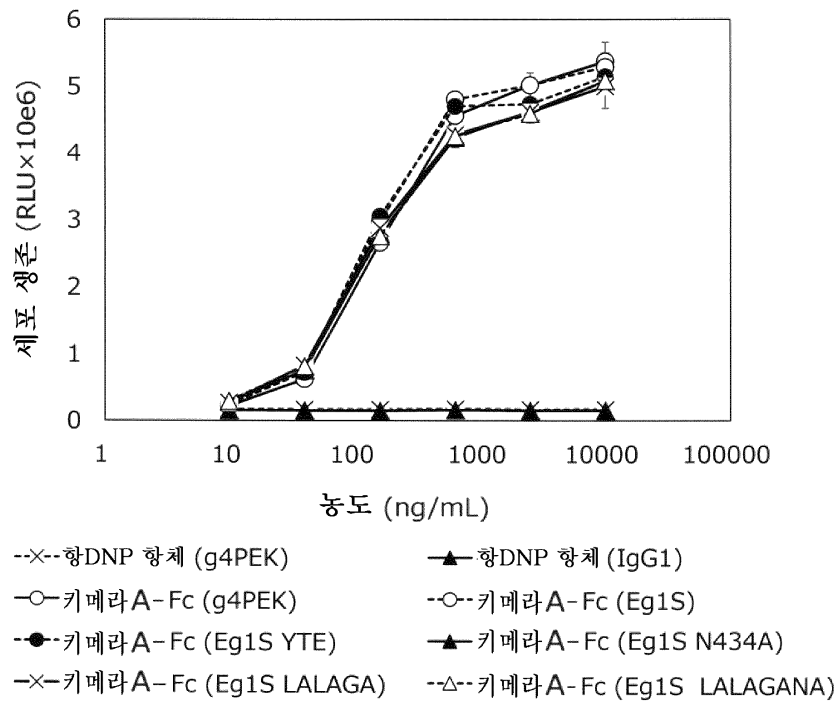
도면18d



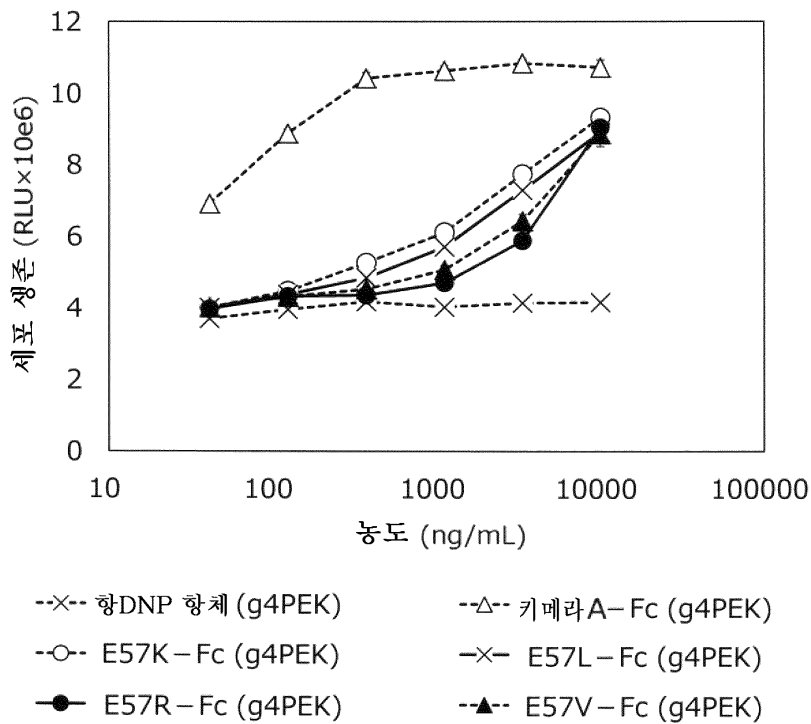
도면19a



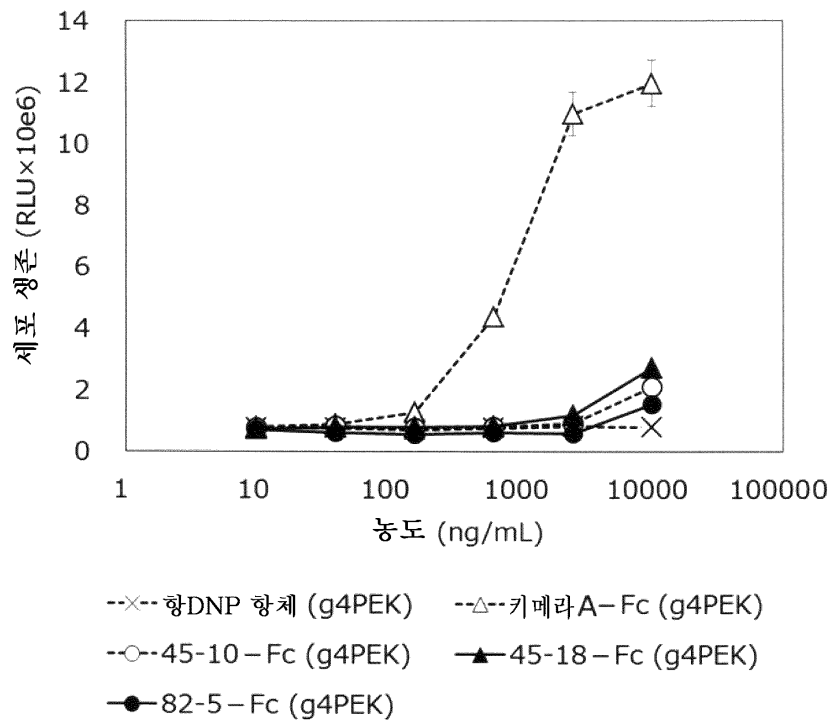
도면19b



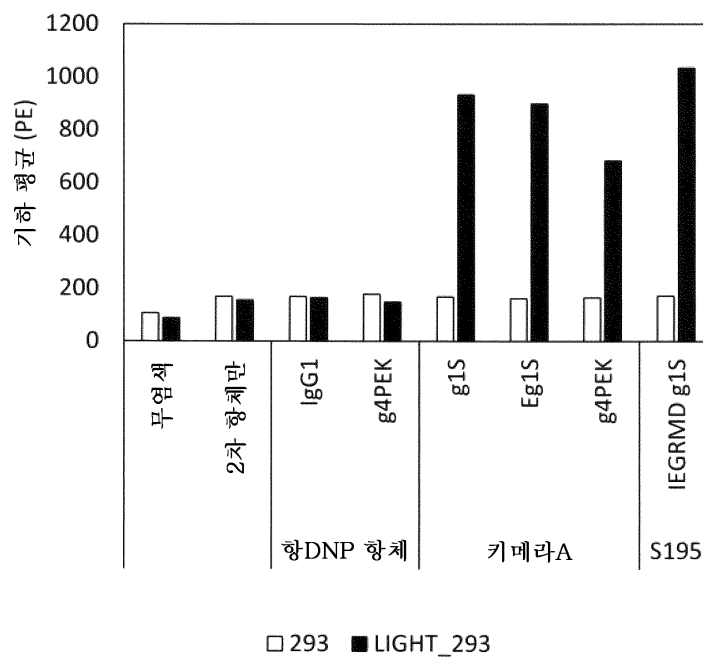
도면19c



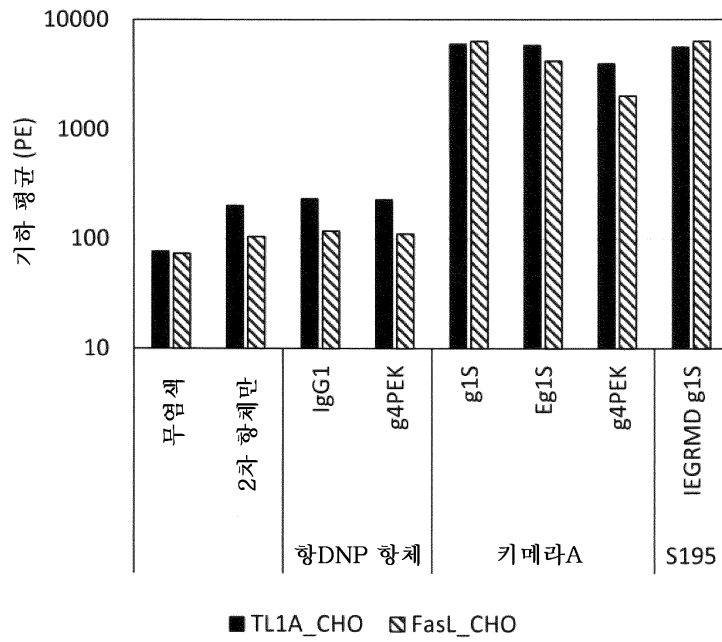
도면19d



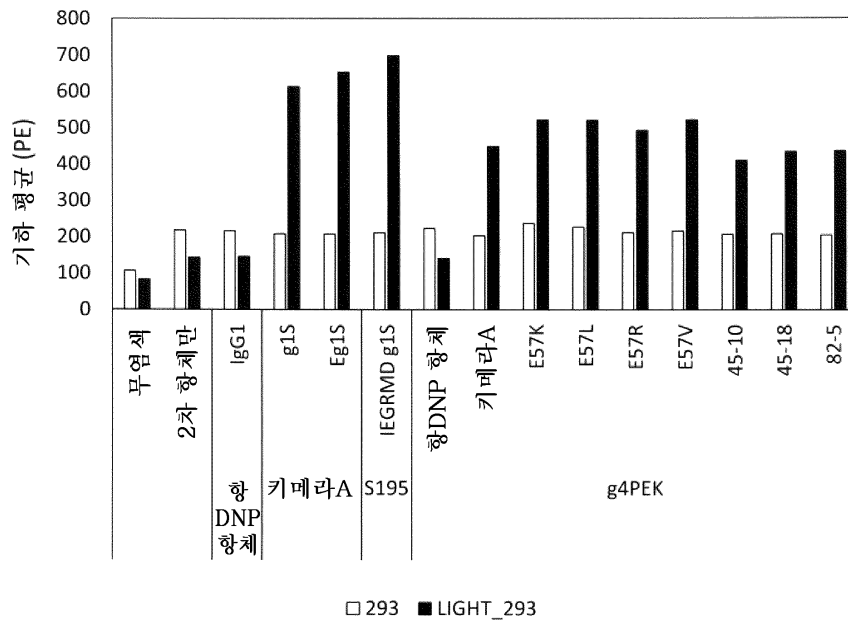
도면20a



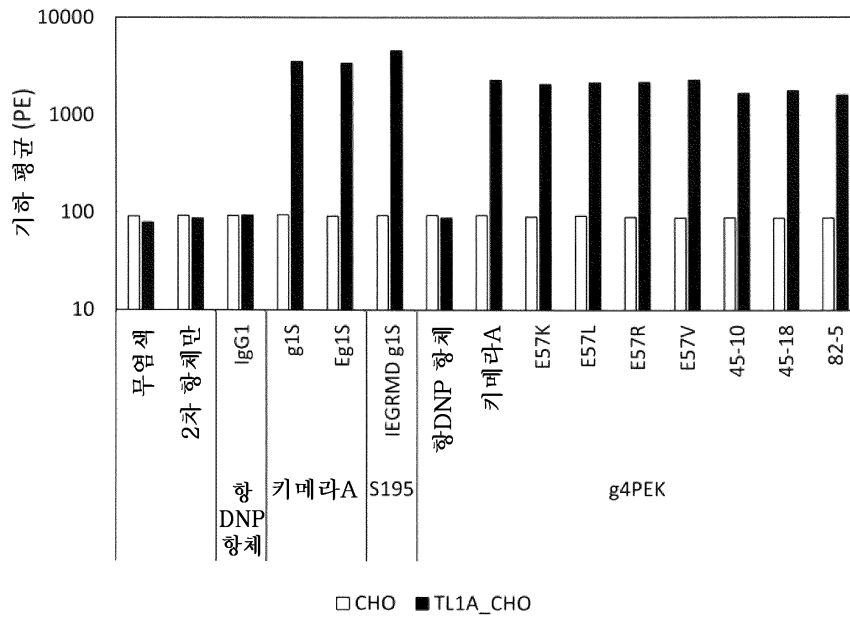
도면20b



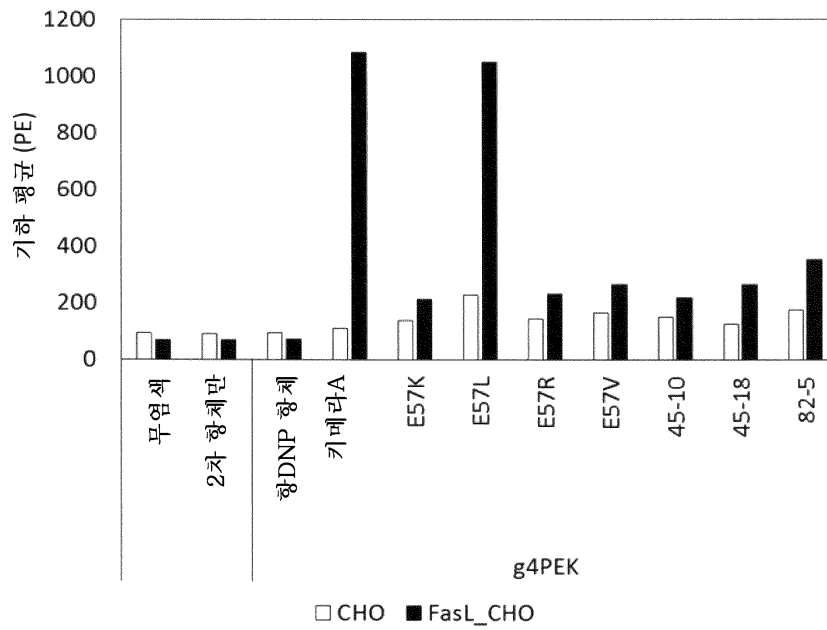
도면21a



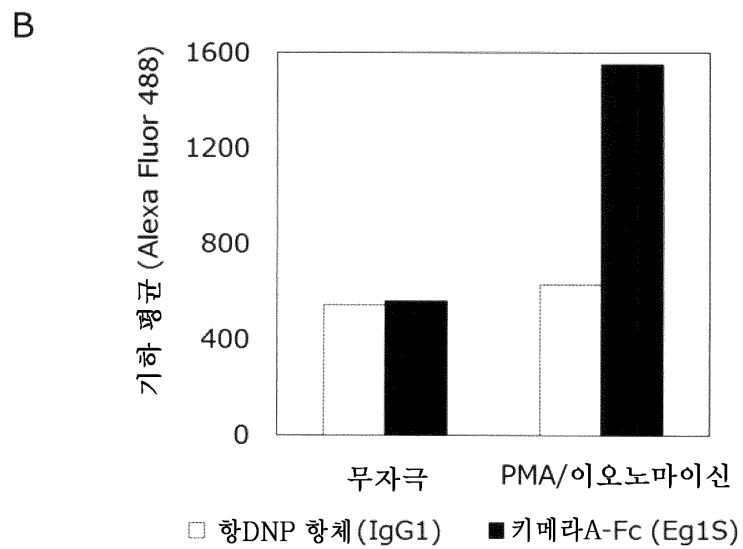
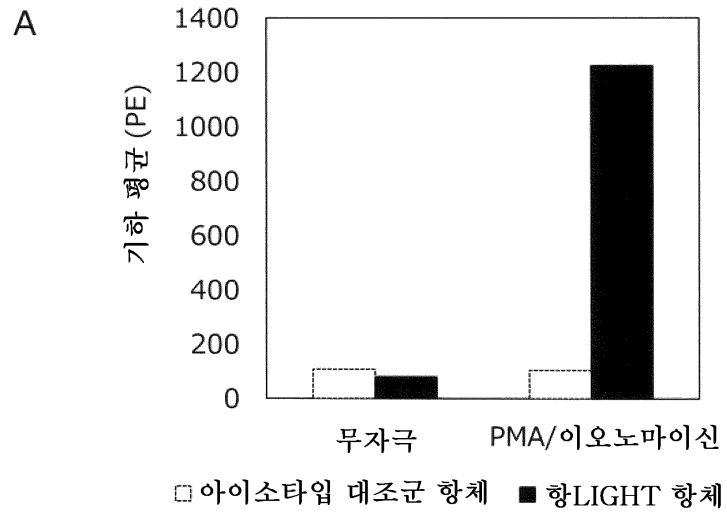
도면21b



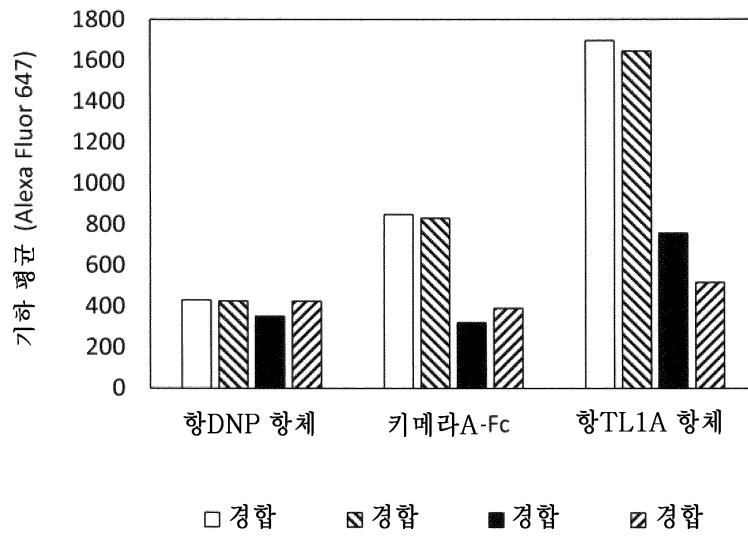
도면21c



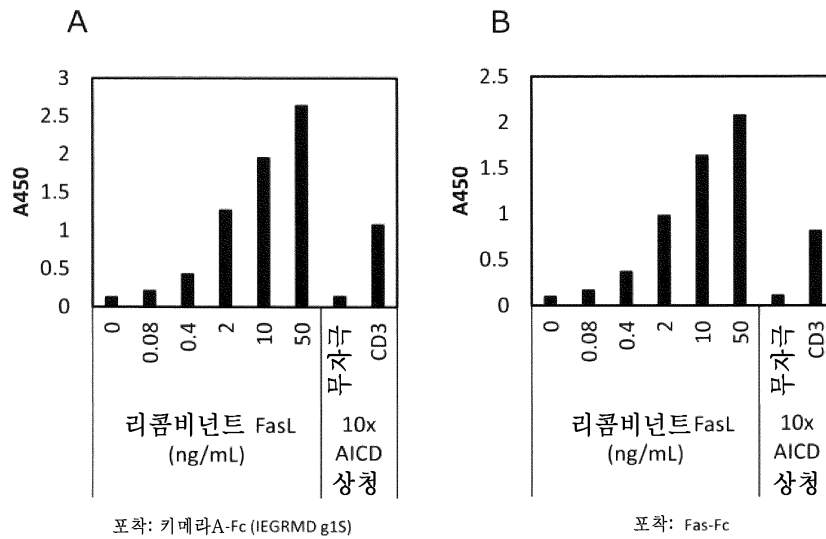
도면22



도면23



도면24



도면25

	용출 시간(분)
키메라A-Fc (g1S)	37.3
키메라A-Fc (Eg1S)	37.5
키메라A-Fc (Eg1S YTE)	37.8
키메라A-Fc (Eg1S N434A)	38.1
키메라A-Fc (Eg1S LALAGA)	37.5
키메라A-Fc (Eg1S LALAGANA)	38.1
키메라A-Fc (g4PEK)	38.2
E57K-Fc (g4PEK)	37.5
E57L-Fc (g4PEK)	38.5
E57R-Fc (g4PEK)	37.7
E57V-Fc (g4PEK)	38.4
45-10-Fc (g4PEK)	38.5
45-18-Fc (g4PEK)	38.3
82-5-Fc (g4PEK)	38.7

도면26

	Tm1	Tm2
키메라A-Fc (g1S)	67.3	82.5
키메라A-Fc (Eg1S)	66.5	82.0
키메라A-Fc (Eg1S YTE)	59.7	82.0
키메라A-Fc (Eg1S N434A)	66.0	80.0
키메라A-Fc (Eg1S LALAGA)	66.5	81.5
키메라A-Fc (Eg1S LALAGANA)	66.0	79.0
키메라A-Fc (g4PEK)	61.5	82.5
E57K-Fc (g4PEK)	61.2	83.0
E57L-Fc (g4PEK)	61.0	83.0
E57R-Fc (g4PEK)	61.5	83.0
E57V-Fc (g4PEK)	61.0	83.0
45-10-Fc (g4PEK)	62.0	82.5
45-18-Fc (g4PEK)	62.0	82.7
82-5-Fc (g4PEK)	61.7	83.0

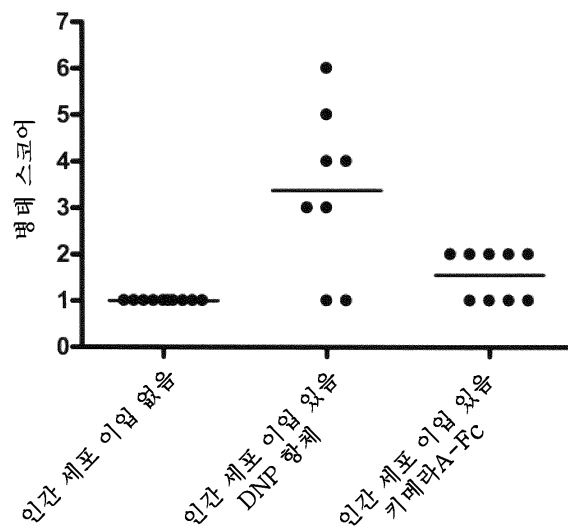
도면27

	혈중 반감기 (h)	AUC 0-∞ (μg*h/mL)
키메라A-Fc (Eg1S)	95.4	3070
E57K-Fc (g4PEK)	69.9	4490
E57L-Fc (g4PEK)	83.9	3390
E57R-Fc (g4PEK)	89.1	4460
E57V-Fc (g4PEK)	62.2	3580
45-10-Fc (g4PEK)	122	9990
45-18-Fc (g4PEK)	144	10800
82-5-Fc (g4PEK)	108	9410

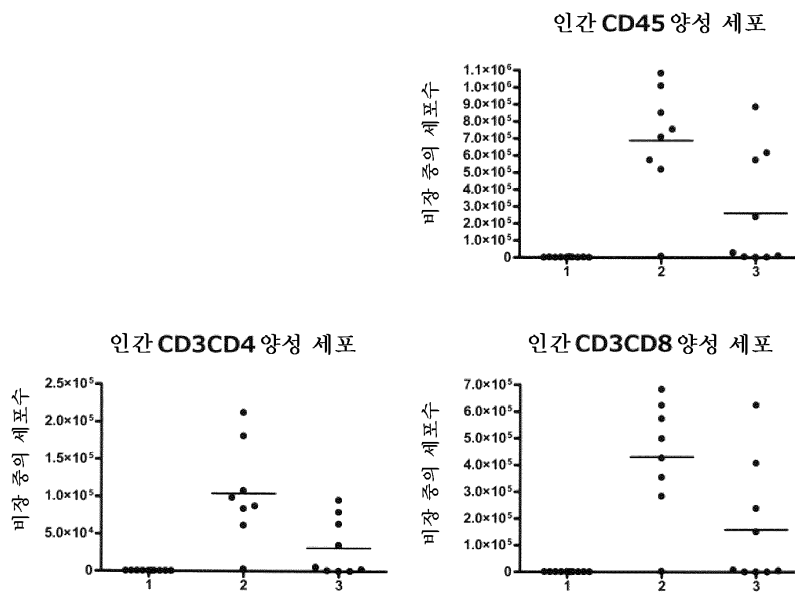
도면28a

스코어	털 모양	활동	장관 발적	체중 저하
0	이상 없음	이상 없음	없음	15% 미만
1	경증의 털 일어남	경증의 활동 저하	부분적으로 발적 (2cm 이내)	15~20%
2	중증의 털 일어남	중증의 활동 저하	광범위한 발적 (2cm 이상)	20% 이상

도면28b



도면29



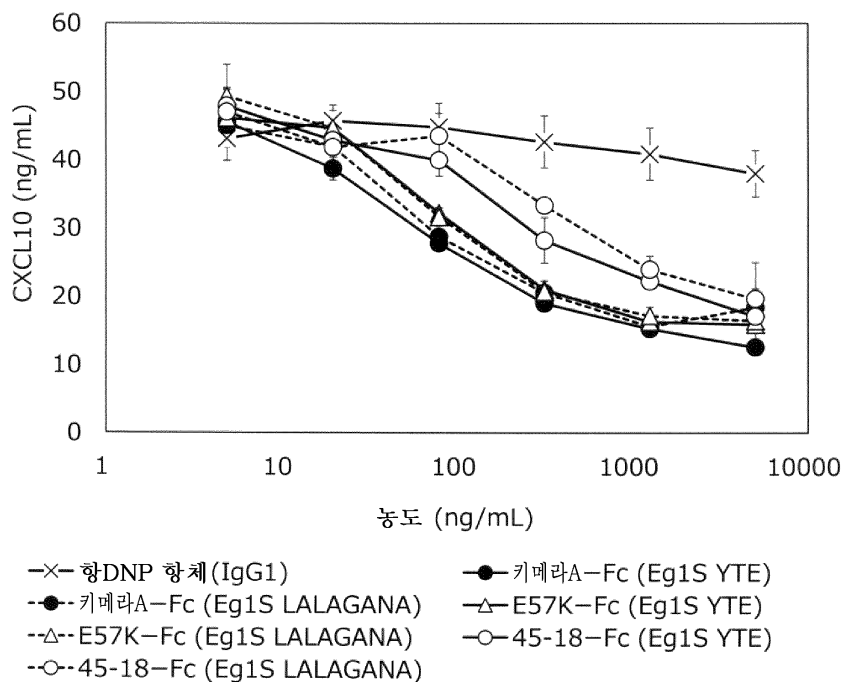
도면30a

	인간LIGHT			인간TL1A			인간FasL		
	k_a (1/Ms) 1xE+06	k_d (1/s) 1xE-04	K_D (nM)	k_a (1/Ms) 1xE+06	k_d (1/s) 1xE-04	K_D (nM)	k_a (1/Ms) 1xE+06	k_d (1/s) 1xE-04	K_D (nM)
키메라A-Fc (Eg1S)	0.88	1.8	0.21	2.1	2.5	0.12	2.3	21	0.93
키메라A-Fc (Eg1S YTE)	0.85	2.3	0.27	2.2	3.4	0.16	1.5	18	1.2
키메라A-Fc (Eg1S N434A)	0.90	1.8	0.20	2.2	2.9	0.13	2.3	19	0.82
키메라A-Fc (Eg1S LALAGANA)	0.88	1.7	0.19	2.1	2.4	0.12	2.5	21	0.83
키메라A-Fc (Eg1S LALAGANA)	0.89	1.8	0.20	2.2	2.5	0.12	2.5	19	0.75
E57K-Fc (Eg1S YTE)	0.52	2.0	0.38	1.5	4.3	0.28	0.57	25	4.3
E57K-Fc (Eg1S N434A)	0.54	2.0	0.37	1.6	3.9	0.24	0.63	24	3.8
E57K-Fc (Eg1S LALAGANA)	0.54	1.8	0.34	1.6	3.9	0.24	0.98	32	3.3
E57R-Fc (Eg1S YTE)	0.58	2.3	0.39	1.5	4.8	0.33	0.53	27	5.1
E57R-Fc (Eg1S N434A)	0.58	2.0	0.35	1.6	4.7	0.30	0.60	25	4.1
E57R-Fc (Eg1S LALAGANA)	0.58	2.2	0.38	1.6	4.8	0.31	0.54	25	4.6
E57V-Fc (Eg1S YTE)	0.76	2.6	0.35	2.1	4.9	0.24	0.48	25	5.3
E57V-Fc (Eg1S N434A)	0.62	2.0	0.33	1.8	4.3	0.23	0.51	29	5.6
E57V-Fc (Eg1S LALAGANA)	0.62	2.1	0.33	1.9	4.3	0.23	0.55	28	5.2
45-10-Fc (Eg1S YTE)	0.58	2.3	0.40	1.8	4.5	0.25	0.51	29	5.7
45-10-Fc (Eg1S N434A)	0.78	2.4	0.31	2.1	4.5	0.21	0.53	22	4.1
45-10-Fc (Eg1S LALAGANA)	0.78	2.3	0.30	2.1	4.3	0.20	0.49	22	4.6
45-18-Fc (Eg1S YTE)	0.76	2.5	0.33	2.1	4.1	0.20	0.41	23	5.6
45-18-Fc (Eg1S N434A)	0.80	2.1	0.26	2.1	3.7	0.18	0.51	20	3.9
45-18-Fc (Eg1S LALAGANA)	0.78	2.2	0.29	2.1	3.3	0.16	0.45	21	4.6

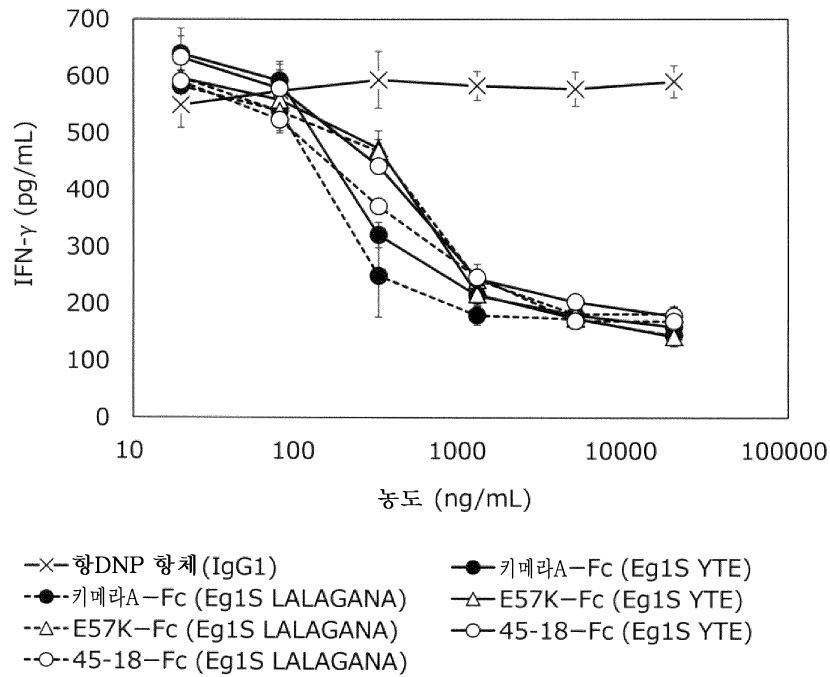
도면30b

	계장미원송이LIGHT			계장미원송이TL1A			계장미원송이FasL		
	k_a (1/Ms) 1xE+06	k_d (1/s) 1xE-04	K_D (nM)	k_a (1/Ms) 1xE+06	k_d (1/s) 1xE-04	K_D (nM)	k_a (1/Ms) 1xE+06	k_d (1/s) 1xE-04	K_D (nM)
키메라A-Fc (Eg1S)	0.81	1.7	0.21	2.6	2.8	0.11	1.9	4.1	0.22
키메라A-Fc (Eg1S YTE)	0.73	2.0	0.28	2.6	4.4	0.17	2.0	5.2	0.27
키메라A-Fc (Eg1S N434A)	0.81	1.7	0.21	2.7	3.1	0.12	2.0	4.4	0.22
키메라A-Fc (Eg1S LALAGANA)	0.81	1.6	0.20	2.6	2.8	0.11	2.0	4.2	0.21
키메라A-Fc (Eg1S LALAGANA)	0.81	1.7	0.21	2.6	3.0	0.11	2.1	4.4	0.22
E57K-Fc (Eg1S YTE)	0.77	2.0	0.26	1.5	4.6	0.31	3.3	35	1.1
E57K-Fc (Eg1S N434A)	0.51	2.0	0.39	1.6	4.3	0.27	3.9	39	1.0
E57K-Fc (Eg1S LALAGANA)	0.75	2.1	0.28	1.6	4.3	0.27	3.9	44	1.1
E57R-Fc (Eg1S YTE)	0.69	2.1	0.30	1.4	4.9	0.36	3.4	39	1.2
E57R-Fc (Eg1S N434A)	0.63	1.9	0.31	1.5	4.9	0.33	4.0	42	1.0
E57R-Fc (Eg1S LALAGANA)	0.81	2.4	0.29	1.5	4.8	0.32	3.9	45	1.1
E57V-Fc (Eg1S YTE)	0.66	2.2	0.34	2.4	5.4	0.22	3.5	37	1.1
E57V-Fc (Eg1S N434A)	0.59	1.8	0.30	2.0	4.2	0.21	3.2	35	1.1
E57V-Fc (Eg1S LALAGANA)	0.56	2.0	0.35	2.0	4.2	0.21	3.3	36	1.1
45-10-Fc (Eg1S YTE)	0.73	2.3	0.31	1.8	4.6	0.25	2.8	32	1.2
45-10-Fc (Eg1S N434A)	0.71	2.3	0.32	2.4	4.7	0.19	3.4	35	1.0
45-10-Fc (Eg1S LALAGANA)	0.71	2.1	0.30	2.5	4.8	0.19	3.5	34	0.96
45-18-Fc (Eg1S YTE)	0.65	2.3	0.35	2.3	4.9	0.21	3.4	40	1.2
45-18-Fc (Eg1S N434A)	0.74	1.9	0.25	2.4	3.9	0.16	5.4	60	1.1
45-18-Fc (Eg1S LALAGANA)	0.72	2.0	0.28	2.4	4.1	0.17	4.5	44	0.99

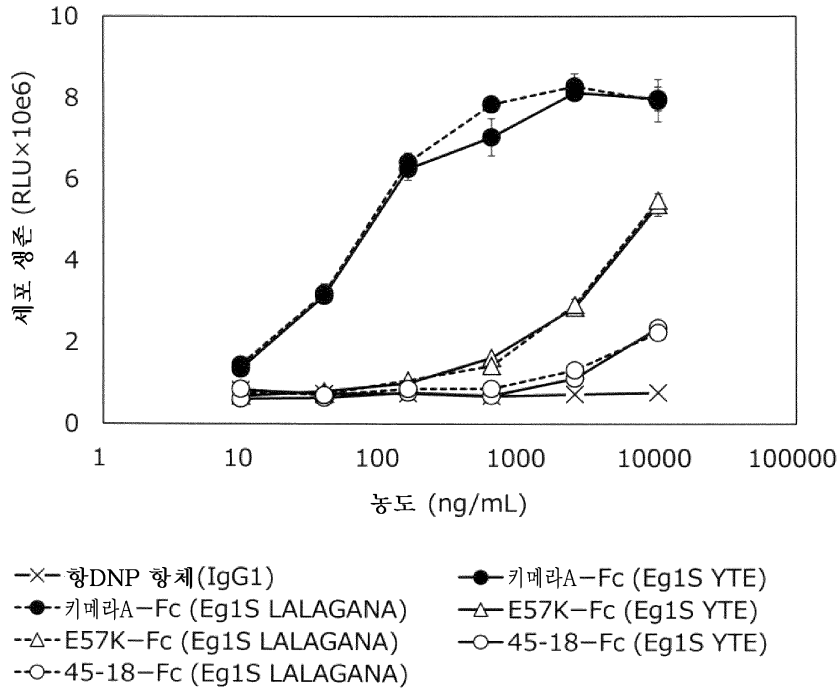
도면31



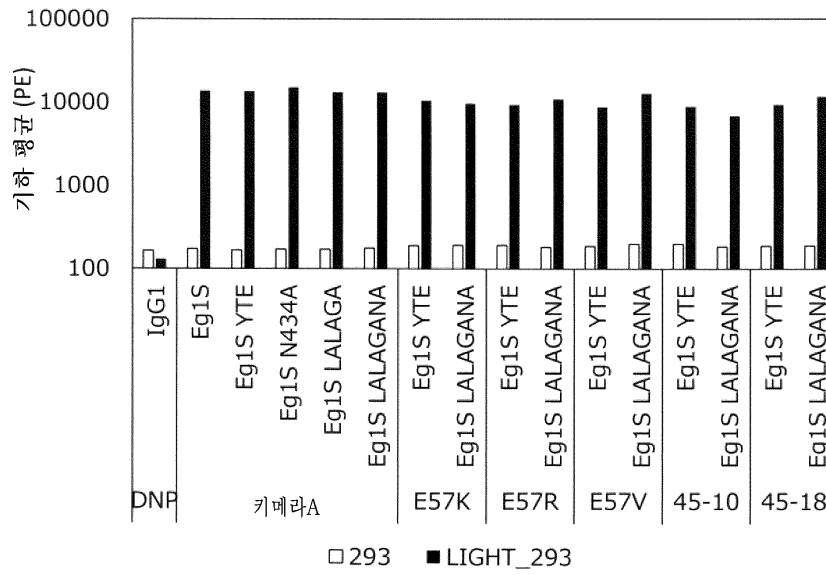
도면32



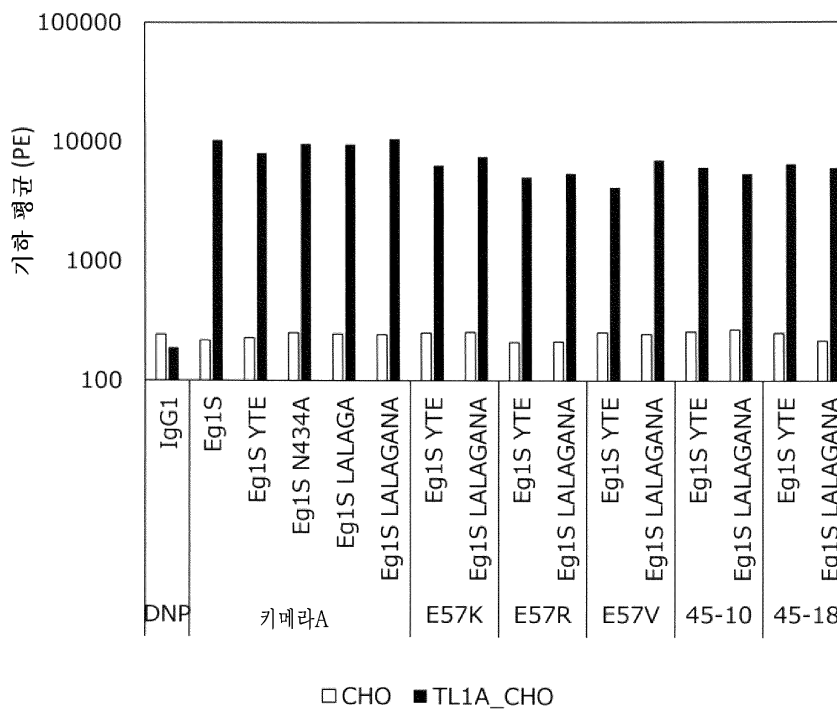
도면33



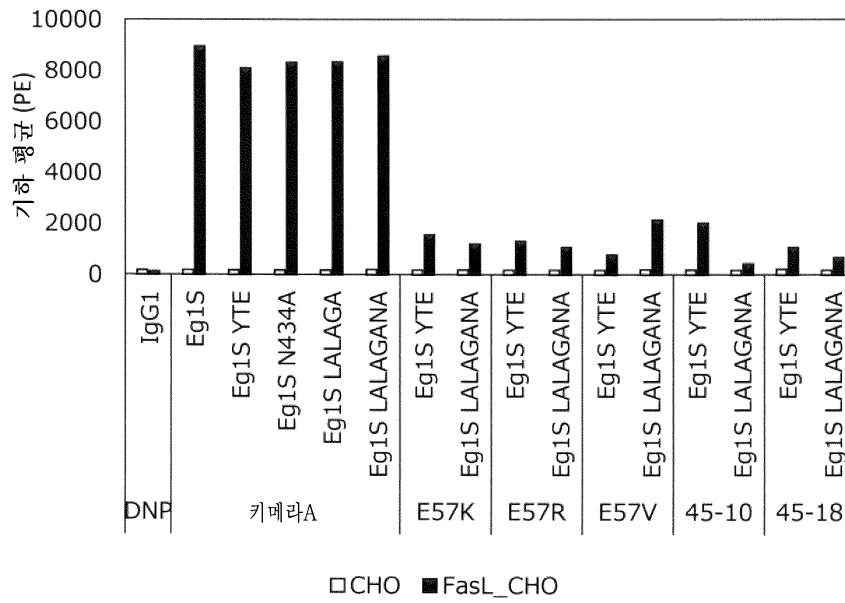
도면34a



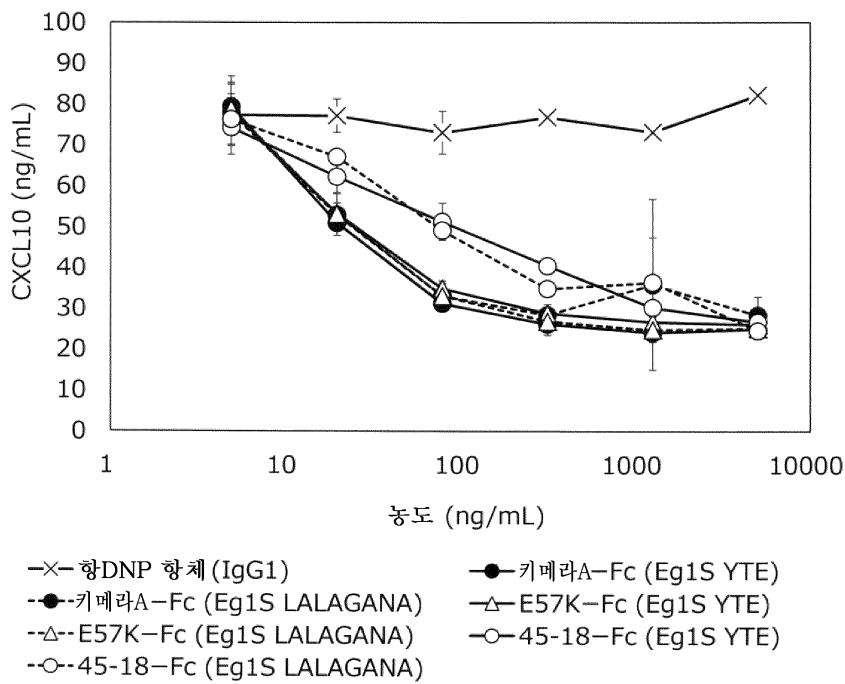
도면34b



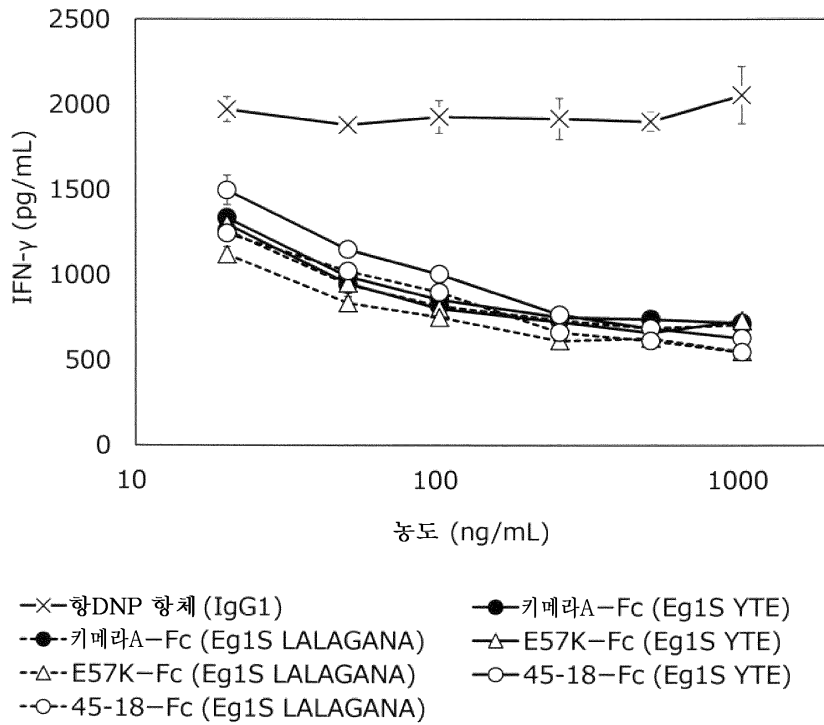
도면34c



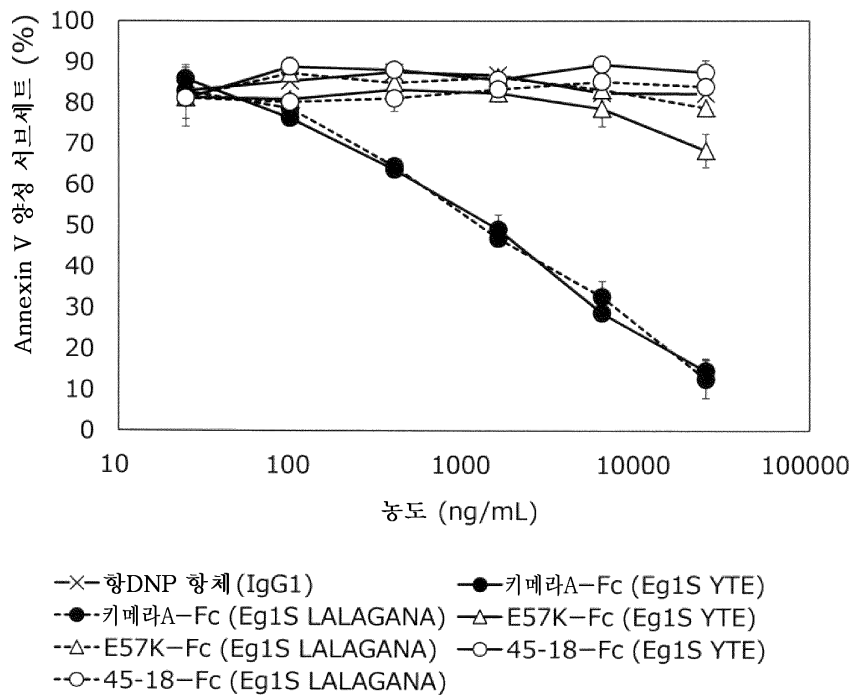
도면35



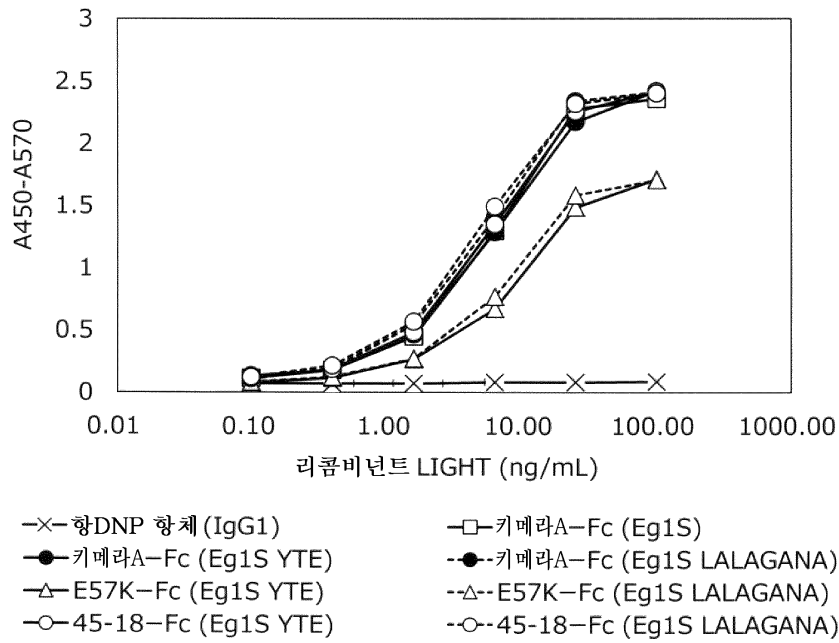
도면36



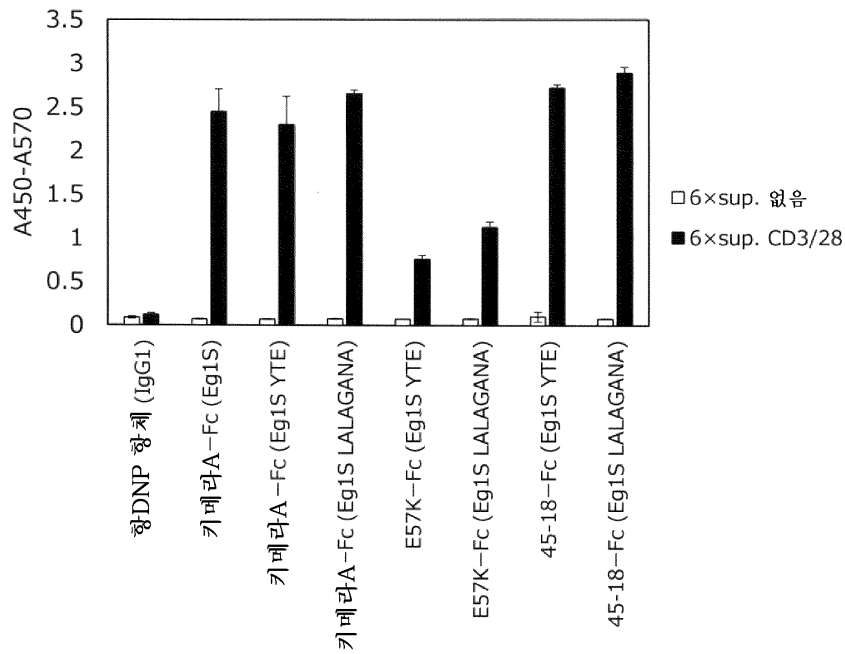
도면37



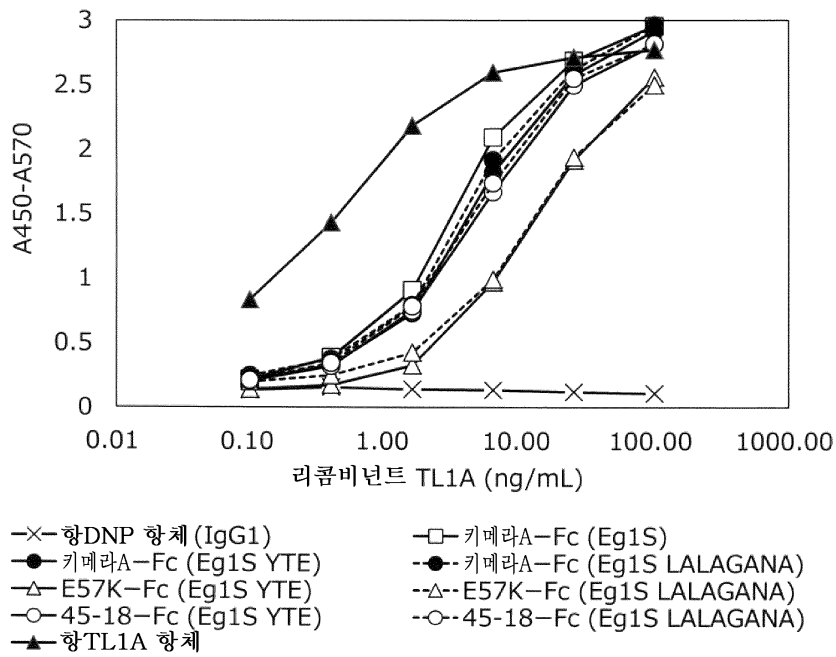
도면38a



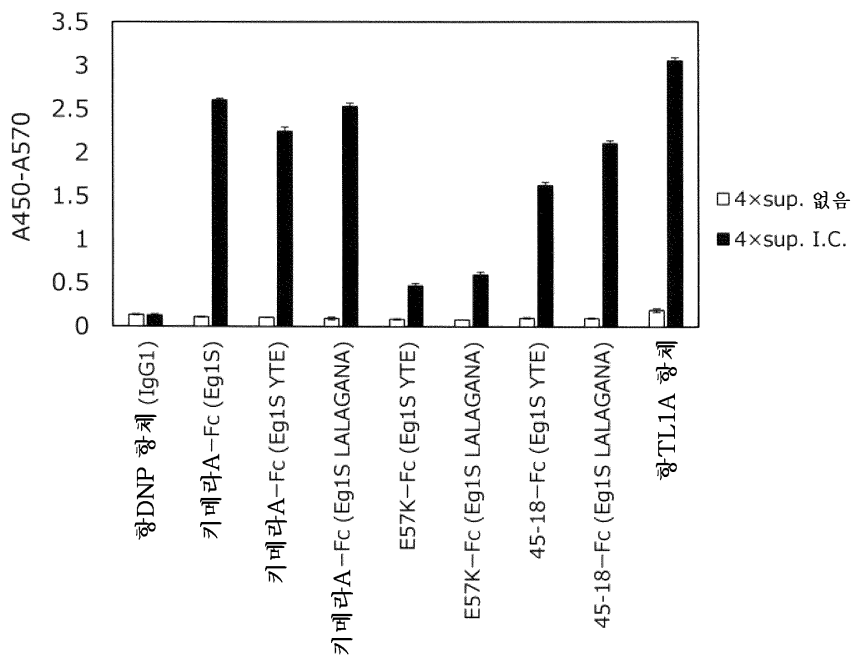
도면38b



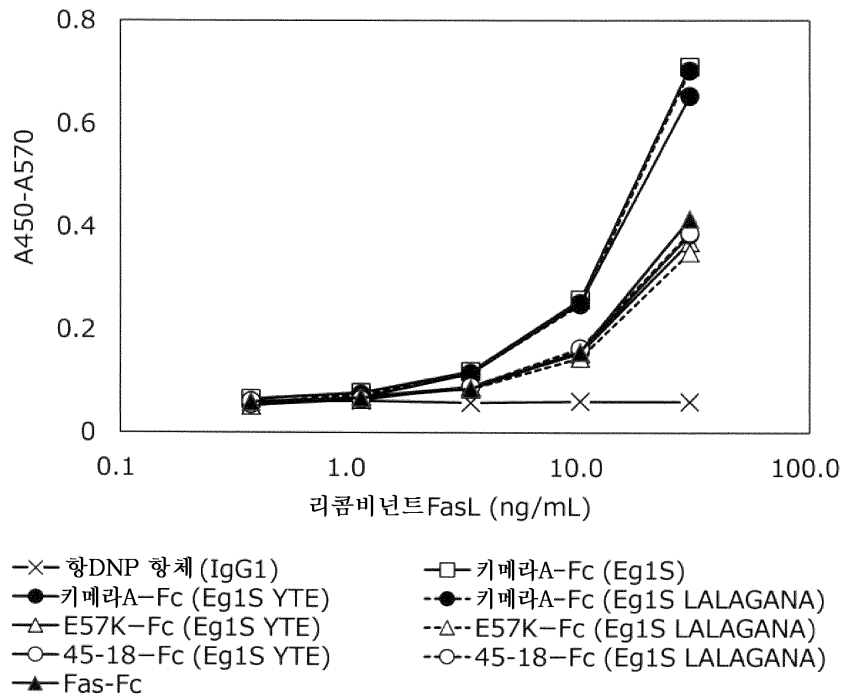
도면38c



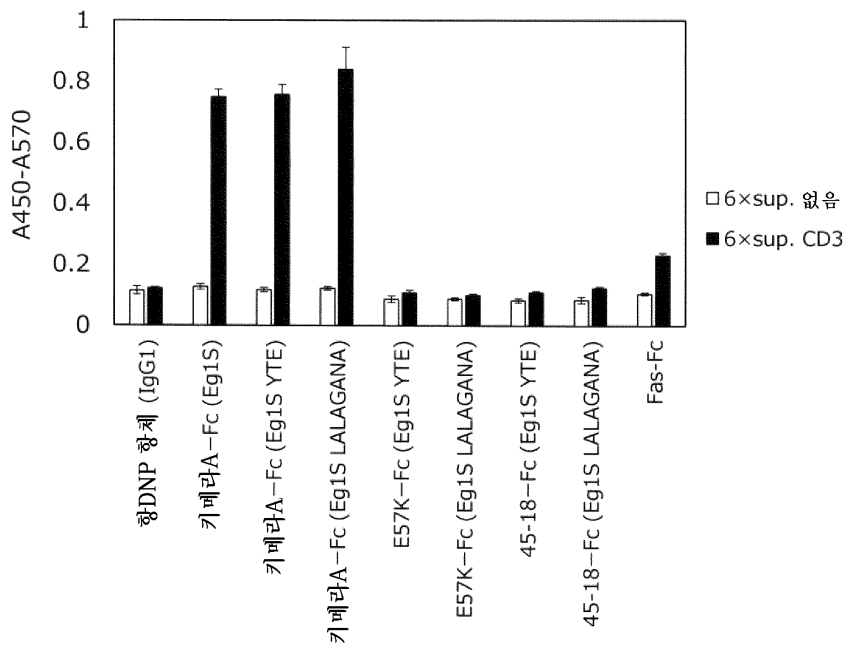
도면38d



도면38e



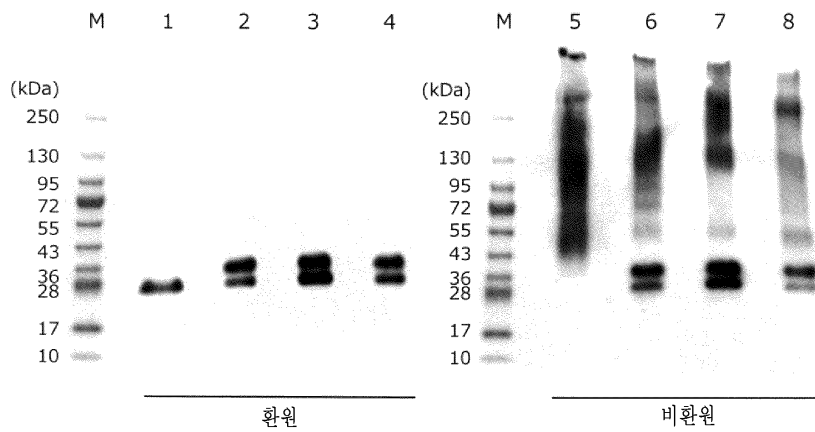
도면38f



도면39

	혈중 반감기 (h)	AUC 0-∞ (μg*h/mL)
키메라A-Fc (Eg1S YTE)	35.2	2430
키메라A-Fc (Eg1S LALAGANA)	85.4	9360
E57K-Fc (Eg1S YTE)	63.9	986
E57K-Fc (Eg1S LALAGANA)	74.3	4030
45-18-Fc (Eg1S YTE)	36.0	2480
45-18-Fc (Eg1S LALAGANA)	92.4	12100

도면40



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> KYOWA KIRIN CO., LTD.

<120> DcR3 variant

<130> 233864PX

<160> 355

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 900

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(900)

<220><223> Human DcR3 cDNA (Accession number: NM_003823.3)

<400> 1

atg agg gcg ctg gag ggg cca ggc ctg tcg ctg ctg tgc ctg gtg ttg 48

Met Arg Ala Leu Glu Gly Pro Gly Leu Ser Leu Leu Cys Leu Val Leu

1 5 10 15

gcg ctg cct gcc ctg ctg ccg gtg ccg gct gta cgc gga gtg gca gaa 96

Ala Leu Pro Ala Leu Leu Pro Val Pro Ala Val Arg Gly Val Ala Glu

20 25 30

aca ccc acc tac ccc tgg cgg gac gca gag aca ggg gag cgg ctg gtg 144

Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu Arg Leu Val

35 40 45

tgc gcc cag tgc ccc cca ggc acc ttt gtg cag cgg ccg tgc cgc cga 192

Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro Cys Arg Arg

50 55 60

gac agc ccc acg acg tgt ggc ccg tgt cca ccg cgc cac tac acg cag 240

Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His Tyr Thr Gln

65 70 75 80

ttc tgg aac tac cta gag cgc tgc cgc tac tgc aac gtc ctc tgc ggg 288

Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val Leu Cys Gly

85 90 95

gag cgt gag gag gag gca cgg gct tgc cac gcc acc cac aac cgt gcc 336

Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His Asn Arg Ala

100 105 110

tgc cgc tgc cgc acc ggc ttc ttc gcg cac gct ggt ttc tgc ttg gag 384

Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe Cys Leu Glu

115 120 125

cac gca tcg tgt cca cct ggt gcc ggc gtg att gcc ccg ggc acc ccc 432

His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro Gly Thr Pro

130 135 140

agc cag aac acg cag tgc cag ccg tgc ccc cca ggc acc ttc tca gcc 480

Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr Phe Ser Ala

145 150 155 160

agc agc tcc agc tca gag cag tgc cag ccc cac cgc aac tgc acg gcc 528

Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn Cys Thr Ala
165 170 175

ctg ggc ctg gcc ctc aat gtg cca ggc tct tcc tcc cat gac acc ctg 576

Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His Asp Thr Leu
180 185 190

tgc acc agc tgc act ggc ttc ccc ctc agc acc agg gta cca gga gct 624

Cys Thr Ser Cys Thr Gly Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala

195 200 205

gag gag tgt gag cgt gcc gtc atc gac ttt gtg gct ttc cag gac atc 672

Glu Glu Cys Glu Arg Ala Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile
210 215 220

tcc atc aag agg ctg cag cgg ctg ctg cag gcc ctc gag gcc ccg gag 720

Ser Ile Lys Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu
225 230 235 240

ggc tgg ggt ccg aca cca agg gcg ggc cgc gcg gcc ttg cag ctg aag 768

Gly Trp Gly Pro Thr Pro Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys
245 250 255

ctg cgt cgg cgg ctc acg gag ctc ctg ggg gcg cag gac ggg gcg ctg 816

Leu Arg Arg Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu
260 265 270

ctg gtg cgg ctg ctg cag gcg ctg cgc gtg gcc agg atg ccc ggg ctg 864

Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu
275 280 285

gag cgg agc gtc cgt gag cgc ttc ctc cct gtg cac 900

Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His
290 295 300

<210> 2

<211> 300

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of Human DcR3 (Accession number: NP_003814.1)

<400> 2

Met Arg Ala Leu Glu Gly Pro Gly Leu Ser Leu Leu Cys Leu Val Leu

1 5 10 15

Ala Leu Pro Ala Leu Leu Pro Val Pro Ala Val Arg Gly Val Ala Glu

20 25 30

Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu Arg Leu Val

35 40 45

Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro Cys Arg Arg

50 55 60

Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His Tyr Thr Gln

65 70 75 80

Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val Leu Cys Gly

85 90 95

Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His Asn Arg Ala

100 105 110

Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe Cys Leu Glu

115 120 125

His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro Gly Thr Pro

130 135 140

Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr Phe Ser Ala

145 150 155 160

Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn Cys Thr Ala

165 170 175

Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His Asp Thr Leu

180 185 190

Cys Thr Ser Cys Thr Gly Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala

195 200 205

Glu Glu Cys Glu Arg Ala Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile

210 215 220

Ser Ile Lys Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu

225											230											235											240				
Gly	Trp	Gly	Pro	Thr	Pro	Arg	Ala	Gly	Arg	Ala	Ala	Leu	Gln	Leu	Lys																						
															245											250											255
Leu	Arg	Arg	Arg	Leu	Thr	Glu	Leu	Leu	Gly	Ala	Gln	Asp	Gly	Ala	Leu																						
															260											265											270
Leu	Val	Arg	Leu	Leu	Gln	Ala	Leu	Arg	Val	Ala	Arg	Met	Pro	Gly	Leu																						
															275											280											285
Glu	Arg	Ser	Val	Arg	Glu	Arg	Phe	Leu	Pro	Val	His																										
															290											295											300
<210>	3																																				
<211>	813																																				
<212>	DNA																																				
<213>	Homo sapiens																																				
<220><221>	CDS																																				
<222>	(1)..(813)																																				
<220><223>	Nucleotide sequence of Human Dcr3 (without a signal peptide)																																				
<400>	3																																				
gtg	gca	gaa	aca	ccc	acc	tac	ccc	tgg	cgg	gac	gca	gag	aca	ggg	gag	48																					
Val	Ala	Glu	Thr	Pro	Thr	Tyr	Pro	Trp	Arg	Asp	Ala	Glu	Thr	Gly	Glu																						
1				5				10				15																									
cgg	ctg	gtg	tgc	gcc	cag	tgc	ccc	cca	ggc	acc	ttt	gtg	cag	cgg	cgc	96																					
Arg	Leu	Val	Cys	Ala	Gln	Cys	Pro	Pro	Gly	Thr	Phe	Val	Gln	Arg	Pro																						
															20						25						30										
tgc	cgc	cga	gac	agc	ccc	acg	acg	tgt	ggc	ccg	tgt	cca	ccg	cgc	cac	144																					
Cys	Arg	Arg	Asp	Ser	Pro	Thr	Thr	Cys	Gly	Pro	Cys	Pro	Pro	Arg	His																						
															35						40						45										
tac	acg	cag	ttc	tgg	aac	tac	cta	gag	cgc	tgc	cgc	tac	tgc	aac	gtc	192																					
Tyr	Thr	Gln	Phe	Trp	Asn	Tyr	Leu	Glu	Arg	Cys	Arg	Tyr	Cys	Asn	Val																						
															50						55						60										
ctc	tgc	ggg	gag	cgt	gag	gag	gag	gca	cgg	gct	tgc	cac	gcc	acc	cac	240																					
Leu	Cys	Gly	Glu	Arg	Glu	Glu	Glu	Ala	Arg	Ala	Cys	His	Ala	Thr	His																						

65	70	75	80	
aac cgt gcc tgc cgc tgc cgc acc ggc ttc ttc gcg cac gct ggt ttc				288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe				
	85	90	95	
tgc ttg gag cac gca tgc tgt cca cct ggt gcc ggc gtg att gcc ccg				336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro				
	100	105	110	
ggc acc ccc agc cag aac acg cag tgc cag ccg tgc ccc cca ggc acc				384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr				
	115	120	125	
ttc tca gcc agc agc tcc agc tca gag cag tgc cag ccc cac cgc aac				432
Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn				
	130	135	140	
tgc acg gcc ctg ggc ctg gcc ctc aat gtg cca ggc tct tcc tcc cat				480
Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His				
	145	150	155	160
gac acc ctg tgc acc agc tgc act ggc ttc ccc ctc agc acc agg gta				528
Asp Thr Leu Cys Thr Ser Cys Thr Gly Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val				
	165	170	175	
cca gga gct gag gag tgt gag cgt gcc gtc atc gac ttt gtg gct ttc				576
Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala Val Ile Asp Phe Val Ala Phe				
	180	185	190	
cag gac atc tcc atc aag agg ctg cag cgg ctg ctg cag gcc ctc gag				624
Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu				
	195	200	205	
gcc ccg gag ggc tgg ggt ccg aca cca agg gcg ggc cgc gcg gcc ttg				672
Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu				
	210	215	220	
cag ctg aag ctg cgt cgg cgg ctc acg gag ctc ctg ggg gcg cag gac				720
Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp				
	225	230	235	240

ggg gcg ctg ctg gtg cgg ctg ctg cag gcg ctg cgc gtg gcc agg atg 768
 Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met
 245 250 255

ccc ggg ctg gag cgg agc gtc cgt gag cgc ttc ctc cct gtg cac 813

Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His
 260 265 270

<210> 4
 <211> 271
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> Amino acid sequence of Human DcR3 (without a signal peptide)
 <400> 4

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

Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr
 115 120 125

Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn
 130 135 140

Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His

145 150 155 160

Asp Thr Leu Cys Thr Ser Cys Thr Gly Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val

 165 170 175

Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala Val Ile Asp Phe Val Ala Phe

 180 185 190

Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu

 195 200 205

Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu

 210 215 220

Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp

225 230 235 240

Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met

 245 250 255

Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His

 260 265 270

<210> 5

<211> 123

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(123)

<220><223> Nucleotide sequence of CRD1 of Human DcR3

<400> 5

gtg gca gaa aca ccc acc tac ccc tgg cgg gac gca gag aca ggg gag 48

Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu

1 5 10 15

cgg ctg gtg tgc gcc cag tgc ccc cca ggc acc ttt gtg cag cgg ccg 96

Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro

 20 25 30

tgc cgc cga gac agc ccc acg acg tgt 123

Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys

35 40

<210> 6

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of CRD1 of Human DcR3

<400> 6

Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu

1 5 10 15

Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro

20 25 30

Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys

35 40

<210> 7

<211> 123

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(123)

<220><223> Nucleotide sequence of CRD2 of Human DcR3

<400> 7

tgt cca ccg cgc cac tac acg cag ttc tgg aac tac cta gag cgc tgc 48

Cys Pro Pro Arg His Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys

1 5 10 15

cgc tac tgc aac gtc ctc tgc ggg gag cgt gag gag gag gca cgg gct 96

Arg Tyr Cys Asn Val Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala

20 25 30

tgc cac gcc acc cac aac cgt gcc tgc 123

Cys His Ala Thr His Asn Arg Ala Cys

35 40

<210> 8

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of CRD2 of Human DcR3

<400> 8

Cys Pro Pro Arg His Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys

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

20 25 30
Cys His Ala Thr His Asn Arg Ala Cys

35 40

<210> 9

<211> 108

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(108)

<220><223> Nucleotide sequence of CRD3 of Human DcR3

<400> 9

tgc cgc acc ggc ttc ttc gcg cac gct ggt ttc tgc ttg gag cac gca 48

Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe Cys Leu Glu His Ala

1 5 10 15
tcg tgt cca cct ggt gcc ggc gtg att gcc ccg ggc acc ccc agc cag 96

Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro Gly Thr Pro Ser Gln

20 25 30
aac acg cag tgc 108

Asn Thr Gln Cys

35

<210> 10

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of CRD3 of Human DcR3

<400> 10

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

35

<210> 11

<211> 123

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(123)

<220><223> Nucleotide sequence of CRD4 of Human DcR3

<400> 11

tgc ccc cca ggc acc ttc tca gcc agc agc tcc agc tca gag cag tgc 48

Cys Pro Pro Gly Thr Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys

1 5 10 15

cag ccc cac cgc aac tgc acg gcc ctg ggc ctg gcc ctc aat gtg cca 96

Gln Pro His Arg Asn Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro

20 25 30

ggc tct tcc tcc cat gac acc ctg tgc 123

Gly Ser Ser Ser His Asp Thr Leu Cys

35 40

<210> 12

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of CRD4 of Human DcR3

<400> 12

Cys Pro Pro Gly Thr Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys

1 5 10 15

Gln Pro His Arg Asn Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro

20 25 30
 Gly Ser Ser Ser His Asp Thr Leu Cys
 35 40
 <210> 13
 <211> 1203
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(1203)
 <220><223> Nucleotide sequence of Human OPG (Accession number: NM_002546.3)
 <400> 13
 atg aac aac ttg ctg tgc tgc gcg ctc gtg ttt ctg gac atc tcc att 48
 Met Asn Asn Leu Leu Cys Cys Ala Leu Val Phe Leu Asp Ile Ser Ile
 1 5 10 15
 aag tgg acc acc cag gaa acg ttt cct cca aag tac ctt cat tat gac 96
 Lys Trp Thr Thr Gln Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp
 20 25 30
 gaa gaa acc tct cat cag ctg ttg tgt gac aaa tgt cct cct ggt acc 144
 Glu Glu Thr Ser His Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr
 35 40 45
 tac cta aaa caa cac tgt aca gca aag tgg aag acc gtg tgc gcc cct 192
 Tyr Leu Lys Gln His Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro
 50 55 60
 tgc cct gac cac tac tac aca gac agc tgg cac acc agt gac gag tgt 240
 Cys Pro Asp His Tyr Tyr Thr Asp Ser Trp His Thr Ser Asp Glu Cys
 65 70 75 80
 cta tac tgc agc ccc gtg tgc aag gag ctg cag tac gtc aag cag gag 288
 Leu Tyr Cys Ser Pro Val Cys Lys Glu Leu Gln Tyr Val Lys Gln Glu
 85 90 95
 tgc aat cgc acc cac aac cgc gtg tgc gaa tgc aag gaa ggg cgc tac 336
 Cys Asn Arg Thr His Asn Arg Val Cys Glu Cys Lys Glu Gly Arg Tyr
 100 105 110

ctt gag ata gag ttc tgc ttg aaa cat agg agc tgc cct cct gga ttt 384
 Leu Glu Ile Glu Phe Cys Leu Lys His Arg Ser Cys Pro Pro Gly Phe

 115 120 125
 gga gtg gtg caa gct gga acc cca gag cga aat aca gtt tgc aaa aga 432
 Gly Val Val Gln Ala Gly Thr Pro Glu Arg Asn Thr Val Cys Lys Arg
 130 135 140
 tgt cca gat ggg ttc ttc tca aat gag acg tca tct aaa gca ccc tgt 480
 Cys Pro Asp Gly Phe Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys
 145 150 155 160

 aga aaa cac aca aat tgc agt gtc ttt ggt ctc ctg cta act cag aaa 528
 Arg Lys His Thr Asn Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys
 165 170 175
 gga aat gca aca cac gac aac ata tgt tcc gga aac agt gaa tca act 576
 Gly Asn Ala Thr His Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr
 180 185 190
 caa aaa tgt gga ata gat gtt acc ctg tgt gag gag gca ttc ttc agg 624

 Gln Lys Cys Gly Ile Asp Val Thr Leu Cys Glu Glu Ala Phe Phe Arg
 195 200 205
 ttt gct gtt cct aca aag ttt acg cct aac tgg ctt agt gtc ttg gta 672
 Phe Ala Val Pro Thr Lys Phe Thr Pro Asn Trp Leu Ser Val Leu Val
 210 215 220
 gac aat ttg cct ggc acc aaa gta aac gca gag agt gta gag agg ata 720
 Asp Asn Leu Pro Gly Thr Lys Val Asn Ala Glu Ser Val Glu Arg Ile

 225 230 235 240
 aaa cgg caa cac agc tca caa gaa cag act ttc cag ctg ctg aag tta 768
 Lys Arg Gln His Ser Ser Gln Glu Gln Thr Phe Gln Leu Leu Lys Leu
 245 250 255
 tgg aaa cat caa aac aaa gac caa gat ata gtc aag aag atc atc caa 816
 Trp Lys His Gln Asn Lys Asp Gln Asp Ile Val Lys Lys Ile Ile Gln

260	265	270	
gat att gac ctc tgt gaa aac agc gtg cag cgg cac att gga cat gct			864
Asp Ile Asp Leu Cys Glu Asn Ser Val Gln Arg His Ile Gly His Ala			
275	280	285	
aac ctc acc ttc gag cag ctt cgt agc ttg atg gaa agc tta ccg gga			912
Asn Leu Thr Phe Glu Gln Leu Arg Ser Leu Met Glu Ser Leu Pro Gly			
290	295	300	
aag aaa gtg gga gca gaa gac att gaa aaa aca ata aag gca tgc aaa			960
Lys Lys Val Gly Ala Glu Asp Ile Glu Lys Thr Ile Lys Ala Cys Lys			
305	310	315	320
ccc agt gac cag atc ctg aag ctg ctc agt ttg tgg cga ata aaa aat			1008
Pro Ser Asp Gln Ile Leu Lys Leu Leu Ser Leu Trp Arg Ile Lys Asn			
325	330	335	
ggc gac caa gac acc ttg aag ggc cta atg cac gca cta aag cac tca			1056
Gly Asp Gln Asp Thr Leu Lys Gly Leu Met His Ala Leu Lys His Ser			
340	345	350	
aag acg tac cac ttt ccc aaa act gtc act cag agt cta aag aag acc			1104
Lys Thr Tyr His Phe Pro Lys Thr Val Thr Gln Ser Leu Lys Lys Thr			
355	360	365	
atc agg ttc ctt cac agc ttc aca atg tac aaa ttg tat cag aag tta			1152
Ile Arg Phe Leu His Ser Phe Thr Met Tyr Lys Leu Tyr Gln Lys Leu			
370	375	380	
ttt tta gaa atg ata ggt aac cag gtc caa tca gta aaa ata agc tgc			1200
Phe Leu Glu Met Ile Gly Asn Gln Val Gln Ser Val Lys Ile Ser Cys			
385	390	395	400
tta			1203
Leu			

<210> 14

<211> 401

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of Human OPG (Accession number: NP_002537.3)

<400> 14

Met Asn Asn Leu Leu Cys Cys Ala Leu Val Phe Leu Asp Ile Ser Ile

1 5 10 15

Lys Trp Thr Thr Gln Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp

20 25 30

Glu Glu Thr Ser His Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr

35 40 45

Tyr Leu Lys Gln His Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro

50 55 60

Cys Pro Asp His Tyr Tyr Thr Asp Ser Trp His Thr Ser Asp Glu Cys

65 70 75 80

Leu Tyr Cys Ser Pro Val Cys Lys Glu Leu Gln Tyr Val Lys Gln Glu

85 90 95

Cys Asn Arg Thr His Asn Arg Val Cys Glu Cys Lys Glu Gly Arg Tyr

100 105 110

Leu Glu Ile Glu Phe Cys Leu Lys His Arg Ser Cys Pro Pro Gly Phe

115 120 125

Gly Val Val Gln Ala Gly Thr Pro Glu Arg Asn Thr Val Cys Lys Arg

130 135 140

Cys Pro Asp Gly Phe Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys

145 150 155 160

Arg Lys His Thr Asn Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys

165 170 175

Gly Asn Ala Thr His Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr

180 185 190

Gln Lys Cys Gly Ile Asp Val Thr Leu Cys Glu Glu Ala Phe Phe Arg

195 200 205

Phe Ala Val Pro Thr Lys Phe Thr Pro Asn Trp Leu Ser Val Leu Val

210 215 220

Asp Asn Leu Pro Gly Thr Lys Val Asn Ala Glu Ser Val Glu Arg Ile
 225 230 235 240
 Lys Arg Gln His Ser Ser Gln Glu Gln Thr Phe Gln Leu Leu Lys Leu

245 250 255
 Trp Lys His Gln Asn Lys Asp Gln Asp Ile Val Lys Lys Ile Ile Gln
 260 265 270

Asp Ile Asp Leu Cys Glu Asn Ser Val Gln Arg His Ile Gly His Ala
 275 280 285
 Asn Leu Thr Phe Glu Gln Leu Arg Ser Leu Met Glu Ser Leu Pro Gly

290 295 300
 Lys Lys Val Gly Ala Glu Asp Ile Glu Lys Thr Ile Lys Ala Cys Lys

305 310 315 320
 Pro Ser Asp Gln Ile Leu Lys Leu Leu Ser Leu Trp Arg Ile Lys Asn
 325 330 335

Gly Asp Gln Asp Thr Leu Lys Gly Leu Met His Ala Leu Lys His Ser
 340 345 350
 Lys Thr Tyr His Phe Pro Lys Thr Val Thr Gln Ser Leu Lys Lys Thr

355 360 365
 Ile Arg Phe Leu His Ser Phe Thr Met Tyr Lys Leu Tyr Gln Lys Leu

370 375 380
 Phe Leu Glu Met Ile Gly Asn Gln Val Gln Ser Val Lys Ile Ser Cys
 385 390 395 400

Leu

<210> 15

<211> 1140

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(1140)

<220><223> Nucleotide sequence of Human OPG (without a signal peptide)

<400> 15

gaa acg ttt cct cca aag tac ctt cat tat gac gaa gaa acc tct cat	48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His	
1 5 10 15	
cag ctg ttg tgt gac aaa tgt cct cct ggt acc tac cta aaa caa cac	96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His	
20 25 30	
tgt aca gca aag tgg aag acc gtg tgc gcc cct tgc cct gac cac tac	144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Asp His Tyr	
35 40 45	
tac aca gac agc tgg cac acc agt gac gag tgt cta tac tgc agc ccc	192
Tyr Thr Asp Ser Trp His Thr Ser Asp Glu Cys Leu Tyr Cys Ser Pro	
50 55 60	
gtg tgc aag gag ctg cag tac gtc aag cag gag tgc aat cgc acc cac	240
Val Cys Lys Glu Leu Gln Tyr Val Lys Gln Glu Cys Asn Arg Thr His	
65 70 75 80	
aac cgc gtg tgc gaa tgc aag gaa ggg cgc tac ctt gag ata gag ttc	288
Asn Arg Val Cys Glu Cys Lys Glu Gly Arg Tyr Leu Glu Ile Glu Phe	
85 90 95	
tgc ttg aaa cat agg agc tgc cct cct gga ttt gga gtg gtg caa gct	336
Cys Leu Lys His Arg Ser Cys Pro Pro Gly Phe Gly Val Val Gln Ala	
100 105 110	
gga acc cca gag cga aat aca gtt tgc aaa aga tgt cca gat ggg ttc	384
Gly Thr Pro Glu Arg Asn Thr Val Cys Lys Arg Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tca aat gag acg tca tct aaa gca ccc tgt aga aaa cac aca aat	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgc agt gtc ttt ggt ctc ctg cta act cag aaa gga aat gca aca cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	

145	150	155	160	
gac aac ata tgt tcc gga aac agt gaa tca act caa aaa tgt gga ata				528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Gly Ile				
	165	170	175	
gat gtt acc ctg tgt gag gag gca ttc ttc agg ttt gct gtt cct aca				576
Asp Val Thr Leu Cys Glu Glu Ala Phe Phe Arg Phe Ala Val Pro Thr				
	180	185	190	
aag ttt acg cct aac tgg ctt agt gtc ttg gta gac aat ttg cct ggc				624
Lys Phe Thr Pro Asn Trp Leu Ser Val Leu Val Asp Asn Leu Pro Gly				
	195	200	205	
acc aaa gta aac gca gag agt gta gag agg ata aaa cgg caa cac agc				672
Thr Lys Val Asn Ala Glu Ser Val Glu Arg Ile Lys Arg Gln His Ser				
	210	215	220	
tca caa gaa cag act ttc cag ctg ctg aag tta tgg aaa cat caa aac				720
Ser Gln Glu Gln Thr Phe Gln Leu Leu Lys Leu Trp Lys His Gln Asn				
225	230	235	240	
aaa gac caa gat ata gtc aag aag atc atc caa gat att gac ctc tgt				768
Lys Asp Gln Asp Ile Val Lys Lys Ile Ile Gln Asp Ile Asp Leu Cys				
	245	250	255	
gaa aac agc gtg cag cgg cac att gga cat gct aac ctc acc ttc gag				816
Glu Asn Ser Val Gln Arg His Ile Gly His Ala Asn Leu Thr Phe Glu				
	260	265	270	
cag ctt cgt agc ttg atg gaa agc tta ccg gga aag aaa gtg gga gca				864
Gln Leu Arg Ser Leu Met Glu Ser Leu Pro Gly Lys Lys Val Gly Ala				
	275	280	285	
gaa gac att gaa aaa aca ata aag gca tgc aaa ccc agt gac cag atc				912
Glu Asp Ile Glu Lys Thr Ile Lys Ala Cys Lys Pro Ser Asp Gln Ile				
	290	295	300	
ctg aag ctg ctc agt ttg tgg cga ata aaa aat ggc gac caa gac acc				960

Leu Lys Leu Leu Ser Leu Trp Arg Ile Lys Asn Gly Asp Gln Asp Thr
 305 310 315 320
 ttg aag ggc cta atg cac gca cta aag cac tca aag acg tac cac ttt 1008
 Leu Lys Gly Leu Met His Ala Leu Lys His Ser Lys Thr Tyr His Phe
 325 330 335
 ccc aaa act gtc act cag agt cta aag aag acc atc agg ttc ctt cac 1056
 Pro Lys Thr Val Thr Gln Ser Leu Lys Lys Thr Ile Arg Phe Leu His
 340 345 350
 agc ttc aca atg tac aaa ttg tat cag aag tta ttt tta gaa atg ata 1104
 Ser Phe Thr Met Tyr Lys Leu Tyr Gln Lys Leu Phe Leu Glu Met Ile
 355 360 365
 ggt aac cag gtc caa tca gta aaa ata agc tgc tta 1140
 Gly Asn Gln Val Gln Ser Val Lys Ile Ser Cys Leu
 370 375 380

<210> 16

<211> 380

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of Human OPG (without a signal peptide)

<400> 16

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

Cys Leu Lys His Arg Ser Cys Pro Pro Gly Phe Gly Val Val Gln Ala
 100 105 110

 Gly Thr Pro Glu Arg Asn Thr Val Cys Lys Arg Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Gly Ile
 165 170 175

 Asp Val Thr Leu Cys Glu Glu Ala Phe Phe Arg Phe Ala Val Pro Thr
 180 185 190
 Lys Phe Thr Pro Asn Trp Leu Ser Val Leu Val Asp Asn Leu Pro Gly
 195 200 205
 Thr Lys Val Asn Ala Glu Ser Val Glu Arg Ile Lys Arg Gln His Ser
 210 215 220
 Ser Gln Glu Gln Thr Phe Gln Leu Leu Lys Leu Trp Lys His Gln Asn
 225 230 235 240

 Lys Asp Gln Asp Ile Val Lys Lys Ile Ile Gln Asp Ile Asp Leu Cys
 245 250 255
 Glu Asn Ser Val Gln Arg His Ile Gly His Ala Asn Leu Thr Phe Glu
 260 265 270
 Gln Leu Arg Ser Leu Met Glu Ser Leu Pro Gly Lys Lys Val Gly Ala
 275 280 285
 Glu Asp Ile Glu Lys Thr Ile Lys Ala Cys Lys Pro Ser Asp Gln Ile
 290 295 300

 Leu Lys Leu Leu Ser Leu Trp Arg Ile Lys Asn Gly Asp Gln Asp Thr
 305 310 315 320
 Leu Lys Gly Leu Met His Ala Leu Lys His Ser Lys Thr Tyr His Phe
 325 330 335
 Pro Lys Thr Val Thr Gln Ser Leu Lys Lys Thr Ile Arg Phe Leu His

340 345 350
 Ser Phe Thr Met Tyr Lys Leu Tyr Gln Lys Leu Phe Leu Glu Met Ile
 355 360 365

 Gly Asn Gln Val Gln Ser Val Lys Ile Ser Cys Leu
 370 375 380
 <210> 17
 <211> 123
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(123)
 <220><223> Nucleotide sequence of CRD1 of Human OPG
 <400> 17
 gaa acg ttt cct cca aag tac ctt cat tat gac gaa gaa acc tct cat 48
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 cag ctg ttg tgt gac aaa tgt cct cct ggt acc tac cta aaa caa cac 96

 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 tgt aca gca aag tgg aag acc gtg tgc 123
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys
 35 40
 <210> 18
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><223> Amino acid sequence of CRD1 of Human OPG
 <400> 18
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

 1 5 10 15
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys

35

40

<210> 19

<211> 123

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(123)

<220><223> Nucleotide sequence of CRD2 of Human OPG

<400> 19

tgc cct gac cac tac tac aca gac agc tgg cac acc agt gac gag tgt 48

Cys Pro Asp His Tyr Tyr Thr Asp Ser Trp His Thr Ser Asp Glu Cys

1

5

10

15

cta tac tgc agc ccc gtg tgc aag gag ctg cag tac gtc aag cag gag 96

Leu Tyr Cys Ser Pro Val Cys Lys Glu Leu Gln Tyr Val Lys Gln Glu

20

25

30

tgc aat cgc acc cac aac cgc gtg tgc 123

Cys Asn Arg Thr His Asn Arg Val Cys

35

40

<210> 20

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of CRD2 of Human OPG

<400> 20

Cys Pro Asp His Tyr Tyr Thr Asp Ser Trp His Thr Ser Asp Glu Cys

1

5

10

15

Leu Tyr Cys Ser Pro Val Cys Lys Glu Leu Gln Tyr Val Lys Gln Glu

20

25

30

Cys Asn Arg Thr His Asn Arg Val Cys

35

40

<210> 21

<211> 108

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(108)

<220><223> Nucleotide sequence of CRD3 of Human OPG

<400> 21

tgc aag gaa ggg cgc tac ctt gag ata gag ttc tgc ttg aaa cat agg 48

Cys Lys Glu Gly Arg Tyr Leu Glu Ile Glu Phe Cys Leu Lys His Arg

1 5 10 15

agc tgc cct cct gga ttt gga gtg gtg caa gct gga acc cca gag cga 96

Ser Cys Pro Pro Gly Phe Gly Val Val Gln Ala Gly Thr Pro Glu Arg

20 25 30

aat aca gtt tgc 108

Asn Thr Val Cys

35

<210> 22

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of CRD3 of Human OPG

<400> 22

Cys Lys Glu Gly Arg Tyr Leu Glu Ile Glu Phe Cys Leu Lys His Arg

1 5 10 15

Ser Cys Pro Pro Gly Phe Gly Val Val Gln Ala Gly Thr Pro Glu Arg

20 25 30

Asn Thr Val Cys

35

<210> 23

<211> 123

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(123)

<220><223> Nucleotide sequence of CRD4 of Human OPG

<400> 23

tgt cca gat ggg ttc ttc tca aat gag acg tca tct aaa gca ccc tgt 48

Cys Pro Asp Gly Phe Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys

1 5 10 15

aga aaa cac aca aat tgc agt gtc ttt ggt ctc ctg cta act cag aaa 96

Arg Lys His Thr Asn Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys

20 25 30

gga aat gca aca cac gac aac ata tgt 123

Gly Asn Ala Thr His Asp Asn Ile Cys

35 40

<210> 24

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of CRD4 of Human OPG

<400> 24

Cys Pro Asp Gly Phe Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys

1 5 10 15

Arg Lys His Thr Asn Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys

20 25 30

Gly Asn Ala Thr His Asp Asn Ile Cys

35 40

<210> 25

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(813)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera B-HBD

<400> 25

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac																	48
Glu	Thr	Phe	Pro	Pro	Lys	Tyr	Leu	His	Tyr	Asp	Glu	Glu	Thr	Ser	His		
1			5			10			15								
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac																	96
Gln	Leu	Leu	Cys	Asp	Lys	Cys	Pro	Pro	Gly	Thr	Tyr	Leu	Lys	Gln	His		
20				25				30									
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac																	144
Cys	Thr	Ala	Lys	Trp	Lys	Thr	Val	Cys	Ala	Pro	Cys	Pro	Pro	Arg	His		
35			40			45											
tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt																	192
Tyr	Thr	Gln	Phe	Trp	Asn	Tyr	Leu	Glu	Arg	Cys	Arg	Tyr	Cys	Asn	Val		
50			55			60											
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac																	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His																	
65			70			75			80								
aat cgt get tgc egg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc																	288
Asn	Arg	Ala	Cys	Arg	Cys	Arg	Thr	Gly	Phe	Phe	Ala	His	Ala	Gly	Phe		
85				90				95									
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc																	336
Cys	Leu	Glu	His	Ala	Ser	Cys	Pro	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Ile	Ala	Pro		
100				105				110									
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct ccc ggc act																	384
Gly	Thr	Pro	Ser	Gln	Asn	Thr	Gln	Cys	Gln	Pro	Cys	Pro	Pro	Gly	Thr		
115			120			125											
ttt tct gcc tct tcc agt tca tca gag caa tgc cag cct cac aga aac																	432
Phe	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Glu	Gln	Cys	Gln	Pro	His	Arg	Asn		
130			135			140											
tgt acc get ctg ggg ctc gcc ctg aat gtc ccc ggc tct tca agt cac																	480
Cys	Thr	Ala	Leu	Gly	Leu	Ala	Leu	Asn	Val	Pro	Gly	Ser	Ser	Ser	His		
145			150			155			160								
gat acc ctg tgc acc agc tgc act ggc ttc ccc ctc agc acc agg gta																	528

Asp Thr Leu Cys Thr Ser Cys Thr Gly Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val
165 170 175
cca gga gct gag gag tgt gag cgt gcc gtc atc gac ttt gtg gct ttc 576

Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala Val Ile Asp Phe Val Ala Phe
180 185 190
cag gac atc tcc atc aag agg ctg cag cgg ctg ctg cag gcc ctc gag 624
Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu
195 200 205
gcc ccg gag ggc tgg ggt ccg aca cca agg gcg ggc cgc gcg gcc ttg 672
Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu
210 215 220
cag ctg aag ctg cgt cgg cgg ctc acg gag ctc ctg ggg gcg cag gac 720
Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp
225 230 235 240
ggg gcg ctg ctg gtg cgg ctg ctg cag gcg ctg cgc gtg gcc agg atg 768
Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met
245 250 255

ccc ggg ctg gag cgg agc gtc cgt gag cgc ttc ctc cct gtg cac 813
Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His
260 265 270

<210> 26
<211> 271
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of Chimera B-HBD
<400> 26

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

35 40 45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

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

145 150 155 160
Asp Thr Leu Cys Thr Ser Cys Thr Gly Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val
165 170 175
Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala Val Ile Asp Phe Val Ala Phe
180 185 190
Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu
195 200 205
Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu

210 215 220
Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp
225 230 235 240
Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met
245 250 255
Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His
260 265 270

<210> 27
<211> 834
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(834)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera C-HBD

<400> 27

gta gca gag aca ccc acc tat cca tgg agg gac gct gag acc ggt gag 48

Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu

1 5 10 15

cgg ctc gtt tgc gcc caa tgt cca cca ggg acc ttc gtt cag cgg ccc 96

Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro

20 25 30

tgc cga cgg gac agt cca aca aca tgt ggc cca tgc cca cca aga cac 144

Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag tgc act ggc			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly			
	165	170	175
ttc ccc ctc agc acc agg gta cca gga gct gag gag tgt gag cgt gcc			576
Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala			
	180	185	190
gtc atc gac ttt gtg gct ttc cag gac atc tcc atc aag agg ctg cag			624
Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln			
	195	200	205
cgg ctg ctg cag gcc ctc gag gcc ccg gag ggc tgg ggt ccg aca cca			672
Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro			
210	215	220	
agg gcg ggc cgc gcg gcc ttg cag ctg aag ctg cgt cgg cgg ctc acg			720
Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr			
225	230	235	240
gag ctc ctg ggg gcg cag gac ggg gcg ctg ctg gtg cgg ctg ctg cag			768
Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln			
	245	250	255
gcg ctg cgc gtg gcc agg atg ccc ggg ctg gag cgg agc gtc cgt gag			816
Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu			
	260	265	270
cgc ttc ctc cct gtg cac			834
Arg Phe Leu Pro Val His			
	275		
<210> 28			
<211> 278			
<212> PRT			

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera C-HBD

<400> 28

Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu

1 5 10 15

Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro

20 25 30

Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly

165 170 175

Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala

180 185 190

Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln

195 200 205

Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro

210 215 220

Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln

245 250 255
 Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu
 260 265 270

Arg Phe Leu Pro Val His

275

<210> 29

<211> 834

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(834)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-HBD

<400> 29

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
 caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
 tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45
 tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
 ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag tgc act ggc	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly	
165 170 175	
ttc ccc ctc agc acc agg gta cca gga gct gag gag tgt gag cgt gcc	576
Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala	
180 185 190	
gtc atc gac ttt gtg gct ttc cag gac atc tcc atc aag agg ctg cag	624
Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln	
195 200 205	
cgg ctg ctg cag gcc ctc gag gcc ccg gag ggc tgg ggt ccg aca cca	672
Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro	
210 215 220	
agg gcg ggc cgc gcg gcc ttg cag ctg aag ctg cgt cgg cgg ctc acg	720
Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr	

225 230 235 240
gag ctc ctg ggg gcg cag gac ggg gcg ctg ctg gtg cgg ctg ctg cag 768
Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln
245 250 255
gcg ctg cgc gtg gcc agg atg ccc ggg ctg gag cgg agc gtc cgt gag 816
Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu
260 265 270

cgc ttc ctc cct gtg cac 834
Arg Phe Leu Pro Val His
275
<210> 30
<211> 278
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-HBD
<400> 30
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly
 165 170 175
 Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala
 180 185 190
 Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln
 195 200 205
 Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro

210 215 220
 Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln
 245 250 255
 Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu
 260 265 270
 Arg Phe Leu Pro Val His
 275

<210> 31

<211> 834

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(834)

<220><223> Nucleotide sequence of 103-1230PG-HBD

<400> 31

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt cct cca gga ttt ggg gtg gtc caa gca 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Phe Gly Val Val Gln Ala

100 105 110

ggg aca ccc gag cgg aac acc gta tgc aaa cga tgt cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Glu Arg Asn Thr Val Cys Lys Arg Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag tgc act ggc 528

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly

165 170 175

ttc ccc ctc agc acc agg gta cca gga gct gag gag tgt gag cgt gcc 576
 Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala
 180 185 190
 gtc atc gac ttt gtg gct ttc cag gac atc tcc atc aag agg ctg cag 624
 Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln
 195 200 205
 cgg ctg ctg cag gcc ctc gag gcc ccg gag ggc tgg ggt ccg aca cca 672

 Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro
 210 215 220
 agg gcg ggc cgc gcg gcc ttg cag ctg aag ctg cgt cgg cgg ctc acg 720
 Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr
 225 230 235 240
 gag ctc ctg ggg gcg cag gac ggg gcg ctg ctg gtg cgg ctg ctg cag 768
 Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln

 245 250 255
 gcg ctg cgc gtg gcc agg atg ccc ggg ctg gag cgg agc gtc cgt gag 816
 Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu
 260 265 270
 cgc ttc ctc cct gtg cac 834
 Arg Phe Leu Pro Val His
 275

<210> 32

<211> 278

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of 103-1230PG-HBD

<400> 32

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

35 40 45
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Phe Gly Val Val Gln Ala
 100 105 110

 Gly Thr Pro Glu Arg Asn Thr Val Cys Lys Arg Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly
 165 170 175

 Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala
 180 185 190
 Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln
 195 200 205
 Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro
 210 215 220
 Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr
 225 230 235 240

 Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln
 245 250 255
 Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu
 260 265 270
 Arg Phe Leu Pro Val His
 275

<210> 33

<211> 834

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(834)

<220><223> Nucleotide sequence of N131S/N144S-HBD

<400> 33

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115	120	125	
ttc tct agt gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc agc			432
Phe Ser Ser Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Ser			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag tgc act ggc			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly			
165	170	175	
ttc ccc ctc agc acc agg gta cca gga gct gag gag tgt gag cgt gcc			576
Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala			
180	185	190	
gtc atc gac ttt gtg gct ttc cag gac atc tcc atc aag agg ctg cag			624
Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln			
195	200	205	
cgg ctg ctg cag gcc ctc gag gcc ccg gag ggc tgg ggt ccg aca cca			672
Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro			
210	215	220	
agg gcg ggc cgc gcg gcc ttg cag ctg aag ctg cgt cgg cgg ctc acg			720
Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr			
225	230	235	240
gag ctc ctg ggg gcg cag gac ggg gcg ctg ctg gtg cgg ctg ctg cag			768
Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln			
245	250	255	
gcg ctg cgc gtg gcc agg atg ccc ggg ctg gag cgg agc gtc cgt gag			816
Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu			
260	265	270	
cgc ttc ctc cct gtg cac			834
Arg Phe Leu Pro Val His			
275			

<210> 34

<211> 278

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of N131S/N144S-HBD

<400> 34

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

Phe Ser Ser Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Ser
130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly
165 170 175

Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala
180 185 190

Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln

195	200	205	
Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro			
210	215	220	
Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr			
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln			
245	250	255	
Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu			
260	265	270	
Arg Phe Leu Pro Val His			
275			
<210>	35		
<211>	834		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><221>	CDS		
<222>	(1)..(834)		
<220><223>	Nucleotide sequence of T133A/S146A-HBD		
<400>	35		
gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac			48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His			
1	5	10	15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac			96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His			
20	25	30	
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac			144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His			
35	40	45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt			192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val			

Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr
 225 230 235 240
 gag ctc ctg ggg gcg cag gac ggg gcg ctg ctg gtg cgg ctg ctg cag 768

Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln
 245 250 255
 gcg ctg cgc gtg gcc agg atg ccc ggg ctg gag cgg agc gtc cgt gag 816
 Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu
 260 265 270
 cgc ttc ctc cct gtg cac 834
 Arg Phe Leu Pro Val His

275
 <210> 36
 <211> 278
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence of T133A/S146A-HBD
 <400> 36
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125
Phe Ser Asn Glu Ala Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140
Cys Ala Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly
165 170 175
Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala
180 185 190
Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln
195 200 205
Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro
210 215 220
Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr
225 230 235 240
Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln
245 250 255
Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu
260 265 270
Arg Phe Leu Pro Val His
275

<210> 37

<211> 834

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(834)

<220><223> Nucleotide sequence of N131S/N144S/N157S-HBD

<400> 37

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

48

1	5	10	15	
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac				96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His				
	20	25	30	
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac				144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His				
	35	40	45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt				192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val				
	50	55	60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac				240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His				
65	70	75	80	
aat cgt gct tgc egg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc				288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe				
	85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc				336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro				
	100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt				384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe				
	115	120	125	
ttc tct agt gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc agc				432
Phe Ser Ser Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Ser				
	130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg agc gca act cac				480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Ser Ala Thr His				
145	150	155	160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag tgc act ggc				528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly				
	165	170	175	

ttc ccc ctc agc acc agg gta cca gga gct gag gag tgt gag cgt gcc 576
Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala

180 185 190
gtc atc gac ttt gtg gct ttc cag gac atc tcc atc aag agg ctg cag 624
Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln

195 200 205
cgg ctg ctg cag gcc ctc gag gcc ccg gag ggc tgg ggt ccg aca cca 672
Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro

210 215 220
agg gcg ggc cgc gcg gcc ttg cag ctg aag ctg cgt cgg cgg ctc acg 720
Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr

225 230 235 240
gag ctc ctg ggg gcg cag gac ggg gcg ctg ctg gtg cgg ctg ctg cag 768
Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln

245 250 255
gcg ctg cgc gtg gcc agg atg ccc ggg ctg gag cgg agc gtc cgt gag 816

Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu
260 265 270
cgc ttc ctc cct gtg cac 834

Arg Phe Leu Pro Val His

275

<210> 38

<211> 278

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of N131S/N144S/N157S-HBD

<400

> 38

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60

 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125

 Phe Ser Ser Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Ser
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Ser Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly
 165 170 175
 Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala
 180 185 190

 Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln
 195 200 205
 Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro
 210 215 220
 Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln
 245 250 255

 Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu
 260 265 270
 Arg Phe Leu Pro Val His

275

<210> 39

<211> 834

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(834)

<220><223> Nucleotide sequence of T133A/S146A/T159A-HBD

<400> 39

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag gct tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Ala Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

tgt gct gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca gct cac 480

Cys Ala Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Ala His

145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag tgc act ggc 528

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly

165 170 175

ttc ccc ctc agc acc agg gta cca gga gct gag gag tgt gag cgt gcc 576

Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala

180 185 190

gtc atc gac ttt gtg gct ttc cag gac atc tcc atc aag agg ctg cag 624

Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln

195 200 205

cgg ctg ctg cag gcc ctc gag gcc ccg gag ggc tgg ggt ccg aca cca 672

Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro

210 215 220

agg gcg ggc cgc gcg gcc ttg cag ctg aag ctg cgt cgg cgg ctc acg 720

Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr

225 230 235 240

gag ctc ctg ggg gcg cag gac ggg gcg ctg ctg gtg cgg ctg ctg cag 768

Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln

245 250 255

gcg ctg cgc gtg gcc agg atg ccc ggg ctg gag cgg agc gtc cgt gag 816

Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu

260 265 270

cgc ttc ctc cct gtg cac

834

Arg Phe Leu Pro Val His

275

<210> 40

<211> 278

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of T133A/S146A/T159A-HBD

<400> 40

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Ala Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ala Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Ala His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly

165 170 175

Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala

180 185 190
Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln
195 200 205
Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro

210 215 220
Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr
225 230 235 240
Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln
245 250 255
Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu
260 265 270

Arg Phe Leu Pro Val His
275

<210> 41
<211> 834
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> CDS
<222> (1)..(834)
<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K-HBD
<400> 41

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45
tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50	55	60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac			240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His			
65	70	75	80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc			288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe			
	85	90	95
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
	100	105	110
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
	115	120	125
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
	130	135	140
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag tgc act ggc			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly			
	165	170	175
ttc ccc ctc agc acc agg gta cca gga gct gag gag tgt gag cgt gcc			576
Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala			
	180	185	190
gtc atc gac ttt gtg gct ttc cag gac atc tcc atc aag agg ctg cag			624
Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln			
	195	200	205
cgg ctg ctg cag gcc ctc gag gcc ccg gag ggc tgg ggt ccg aca cca			672

Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro
 210 215 220
 agg gcg ggc cgc gcg gcc ttg cag ctg aag ctg cgt cgg cgg ctc acg 720
 Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr
 225 230 235 240
 gag ctc ctg ggg gcg cag gac ggg gcg ctg ctg gtg cgg ctg ctg cag 768
 Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln
 245 250 255
 gcg ctg cgc gtg gcc agg atg ccc ggg ctg gag cgg agc gtc cgt gag 816
 Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu
 260 265 270
 cgc ttc ctc cct gtg cac 834
 Arg Phe Leu Pro Val His
 275

<210> 42

<211> 278

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K-HBD

<400> 42

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

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly
165 170 175

Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala
180 185 190

Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln
195 200 205

Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro
210 215 220

Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln
245 250 255

Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu
260 265 270

Arg Phe Leu Pro Val His
275

<210> 43

<211> 834

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(834)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57L-HBD

<400> 43

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg ctg aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145	150	155	160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag tgc act ggc				528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly				
	165	170	175	
ttc ccc ctc agc acc agg gta cca gga gct gag gag tgt gag cgt gcc				576
Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala				
	180	185	190	
gtc atc gac ttt gtg gct ttc cag gac atc tcc atc aag agg ctg cag				624
Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln				
	195	200	205	
cgg ctg ctg cag gcc ctc gag gcc ccg gag ggc tgg ggt ccg aca cca				672
Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro				
	210	215	220	
agg gcg ggc cgc gcg gcc ttg cag ctg aag ctg cgt cgg cgg ctc acg				720
Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr				
	225	230	235	240
gag ctc ctg ggg gcg cag gac ggg gcg ctg ctg gtg cgg ctg ctg cag				768
Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln				
	245	250	255	
gcg ctg cgc gtg gcc agg atg ccc ggg ctg gag cgg agc gtc cgt gag				816
Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu				
	260	265	270	
cgc ttc ctc cct gtg cac				834
Arg Phe Leu Pro Val His				
	275			
<210> 44				
<211> 278				
<212> PRT				
<213> Artificial Sequence				
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57L-HBD				
<400> 44				
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His				

1 5 10 15

 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80

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

 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly
 165 170 175
 Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala
 180 185 190
 Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln
 195 200 205

 Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro
 210 215 220
 Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln
 245 250 255

Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu
260 265 270

Arg Phe Leu Pro Val His
275

<210> 45

<211> 834

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(834)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-R60K-HBD

<400> 45

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc aag tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Lys Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag tgc act ggc	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly	
165 170 175	
ttc ccc ctc agc acc agg gta cca gga gct gag gag tgt gag cgt gcc	576
Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala	
180 185 190	
gtc atc gac ttt gtg gct ttc cag gac atc tcc atc aag agg ctg cag	624
Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln	
195 200 205	
cgg ctg ctg cag gcc ctc gag gcc ccg gag ggc tgg ggt ccg aca cca	672
Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro	
210 215 220	
agg gcg ggc cgc gcg gcc ttg cag ctg aag ctg cgt cgg cgg ctc acg	720
Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr	
225 230 235 240	
gag ctc ctg ggg gcg cag gac ggg gcg ctg ctg gtg cgg ctg ctg cag	768
Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln	
245 250 255	
gcg ctg cgc gtg gcc agg atg ccc ggg ctg gag cgg agc gtc cgt gag	816
Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu	

260 265 270
 cgc ttc ctc cct gtg cac 834
 Arg Phe Leu Pro Val His

275
 <210> 46
 <211> 278
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence of Chimera A-R60K-HBD
 <400> 46
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Lys Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Cys Thr Gly

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

225 230 235 240
Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln
245 250 255
Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu
260 265 270
Arg Phe Leu Pro Val His

275
<210> 47
<211> 315
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> CDS
<222> (1)..(315)
<220><223> Nucleotide sequence of HBD of Wild type DcR3

<400> 47
tgc act ggc ttc ccc ctc agc acc agg gta cca gga gct gag gag tgt 48
Cys Thr Gly Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys
1 5 10 15
gag cgt gcc gtc atc gac ttt gtg gct ttc cag gac atc tcc atc aag 96
Glu Arg Ala Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys
20 25 30
agg ctg cag cgg ctg ctg cag gcc ctc gag gcc ccg gag ggc tgg ggt 144

Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly
35 40 45

ccg aca cca agg gcg ggc cgc gcg gcc ttg cag ctg aag ctg cgt cgg 192
Pro Thr Pro Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg
50 55 60
cgg ctc acg gag ctc ctg ggg gcg cag gac ggg gcg ctg ctg gtg cgg 240
Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg
65 70 75 80
ctg ctg cag gcg ctg cgc gtg gcc agg atg ccc ggg ctg gag cgg agc 288
Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser
85 90 95
gtc cgt gag cgc ttc ctc cct gtg cac 315
Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His
100 105

<210> 48

<211> 105

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of HBD of Wild type DcR3

<400> 48

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

Pro Thr Pro Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg
50 55 60
Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg
65 70 75 80
Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser
85 90 95
Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His
100 105

<210> 49

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(498)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera B

<400> 49

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct ccc ggc act 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr

115 120 125
 ttt tct gcc tct tcc agt tca tca gag caa tgc cag cct cac aga aac 432
 Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn

130 135 140
 tgt acc gct ctg ggg ctc gcc ctg aat gtc ccc ggc tct tca agt cac 480
 Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His

145 150 155 160
 gat acc ctg tgc acc agc 498
 Asp Thr Leu Cys Thr Ser

165

<210> 50

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera B

<400> 50

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr

115 120 125
Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn
130 135 140
Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His
145 150 155 160
Asp Thr Leu Cys Thr Ser

165

<210> 51

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera C

<400> 51

gta gca gag aca ccc acc tat cca tgg agg gac gct gag acc ggt gag 48

Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu

1 5 10 15

cgg ctc gtt tgc gcc caa tgt cca cca ggg acc ttc gtt cag cgg ccc 96

Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro

20 25 30

tgc cga cgg gac agt cca aca aca tgt ggc cca tgc cca cca aga cac 144

Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggc aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160
gac aac att tgt agc ggc aat tca gaa agc acc caa aag 519
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170
<210> 52
<211> 173
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of Chimera C
<400> 52

Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu

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

65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys
 165 170

<210> 53

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A

<400> 53

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50	55	60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac			240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His			
65	70	75	80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc			288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe			
85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag			519
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys			
165	170		
<210> 54			
<211> 173			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A			
<400> 54			
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His			
1	5	10	15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His			

20 25 30
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

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

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys
165 170

<210> 55

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of 103-1230PG

<400> 55

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20	25	30	
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac			144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His			
35	40	45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt			192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val			
50	55	60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac			240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His			
65	70	75	80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc			288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe			
85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt cct cca gga ttt ggg gtg gtc caa gca			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Phe Gly Val Val Gln Ala			
100	105	110	
ggg aca ccc gag cgg aac acc gta tgc aaa cga tgt cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Glu Arg Asn Thr Val Cys Lys Arg Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag			519
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys			
165	170		
<210> 56			
<211> 173			
<212> PRT			

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of 103-1230PG

<400> 56

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Phe Gly Val Val Gln Ala

100 105 110

Gly Thr Pro Glu Arg Asn Thr Val Cys Lys Arg Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 57

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of N131S/N144S

<400> 57

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct agt gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc agc 432

Phe Ser Ser Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Ser

130 135 140

tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag

519

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165

170

<210> 58

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of N131S/N144S

<400> 58

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1

5

10

15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20

25

30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35

40

45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50

55

60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65

70

75

80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85

90

95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100

105

110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115

120

125

Phe Ser Ser Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Ser

130

135

140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145

150

155

160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165

170

<210> 59

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of T133A/S146A

<400> 59

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag gct tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Ala Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

tgt gct gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ala Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag 519

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 60

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of T133A/S146A

<400> 60

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

Phe Ser Asn Glu Ala Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ala Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170
 <210> 61
 <211> 519
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(519)
 <220><223> Nucleotide sequence of N131S/N144S/N157S
 <400> 61

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45
 tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
 ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct agt gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc agc			432
Phe Ser Ser Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Ser			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg agc gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Ser Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag			519
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys			
165	170		
<210> 62			
<211> 173			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Amino acid sequence of N131S/N144S/N157S			
<400> 62			
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His			
1	5	10	15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His			
20	25	30	
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His			
35	40	45	
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val			
50	55	60	
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His			

65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Ser Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Ser
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Ser Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

 165 170
 <210> 63
 <211> 519
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(519)
 <220><223> Nucleotide sequence of T133A/S146A/T159A

<400> 63
 gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45
 tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag gct tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Ala Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

tgt gct gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca gct cac 480

Cys Ala Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Ala His

145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag 519

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 64

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of T133A/S146A/T159A

<400> 64

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Ala Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ala Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Ala His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 65

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K

<400> 65

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag 519

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 66

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K

<400> 66

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 67

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57L

<400> 67

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg ctg aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag 519
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170
<210> 68
<211> 173
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57L
<400> 68
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145	150	155	160	
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys				
	165	170		
<210> 69				
<211> 519				
<212> DNA				
<213> Artificial Sequence				
<220><221> CDS				
<222> (1)..(519)				
<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-R60K				
<400> 69				
gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac				48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His				
1	5	10	15	
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac				96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His				
	20	25	30	
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac				144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His				
	35	40	45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc aag tat tgt aac gtt				192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Lys Tyr Cys Asn Val				
	50	55	60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac				240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His				
65	70	75	80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc				288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe				
	85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc				336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro				

100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag			519
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys			

165	170	
<210> 70		
<211> 173		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-R60K		
<400> 70		
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His		
1	5	10 15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His		
20	25	30
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His		

35	40	45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Lys Tyr Cys Asn Val		
50	55	60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His		
65	70	75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe		
85	90	95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170
<210> 71
<211> 693
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> CDS
<222> (1)..(693)
<220><223> Nucleotide sequence of Fc(g1S)
<400> 71

ccc aaa tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct 48
Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15
gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag 96

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30
gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg 144
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45
gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac 192
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60
ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac 240

Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	
65				70				75				80				
aac	agc	acg	tac	cgt	gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	gtc	ctg	cac	cag	gac	288
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
85				90				95								
tgg	ctg	aat	ggc	aag	gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	gcc	ctc	336
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	
100				105				110								
cca	gcc	ccc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	aaa	ggg	cag	ccc	cga	384
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
115				120				125								
gaa	cca	cag	gtg	tac	acc	ctg	ccc	cca	tcc	cgg	gat	gag	ctg	acc	aag	432
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	
130				135				140								
aac	cag	gtc	agc	ctg	acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	ttc	tat	ccc	agc	gac	480
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
145				150				155				160				
atc	gcc	gtg	gag	tgg	gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	gag	aac	aac	tac	aag	528
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
165				170				175								
acc	acg	cct	ccc	gtg	ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc	ctc	tac	agc	576
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	
180				185				190								
aag	ctc	acc	gtg	gac	aag	agc	agg	tgg	cag	cag	ggg	aac	gtc	ttc	tca	624
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
195				200				205								
tgc	tcc	gtg	atg	cat	gag	gct	ctg	cac	aac	cac	tac	acg	cag	aag	agc	672
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	
210				215				220								
ctc	tcc	ctg	tct	ccg	ggt	aaa										693
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										

225 230

<210> 72

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Fc(g1S)

<400> 72

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 73

<211> 687

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(687)

<220><223> Nucleotide sequence of Fc(g4PEK)

<400> 73

gag tcc aaa tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc 48

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

gag ggg gga cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act 96

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

20 25 30

ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg 144

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

agc cag gaa gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg 192

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc 240

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 288

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

aac ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc 336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

tcc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca 384
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag 432
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc 480

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta 576
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
180 185 190

acc gtg gac aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc 624
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc 672
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

ctg tct ctg ggt aaa 687
Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 74
<211> 229
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Fc(g4PEK)

<400> 74

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 75

<211> 1209

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1209)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera B-Fc(IEGRMD-g1S)

<400> 75

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct ccc ggc act 384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr

115	120	125	
ttt tct gcc tct tcc agt tca tca gag caa tgc cag cct cac aga aac Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn			432
130	135	140	
tgt acc gct ctg ggg ctc gcc ctg aat gtc ccc ggc tct tca agt cac Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His			480
145	150	155	160
gat acc ctg tgc acc agc atc gag ggg cgc atg gat ccc aaa tct tcc			528
Asp Thr Leu Cys Thr Ser Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Ser			
165	170	175	
gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly			576
180	185	190	
gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			624
195	200	205	
atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			672
210	215	220	
gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			720
225	230	235	240
cat aat gcc aag aca aag cgg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr			768
245	250	255	
cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			816
260	265	270	
aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc			864

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
275 280 285
gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg 912
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
290 295 300
tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc 960
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
305 310 315 320
ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag 1008
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
325 330 335
tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc 1056
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
340 345 350
gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg 1104
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
355 360 365
gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg 1152
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
370 375 380
cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct 1200
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
385 390 395 400
ccg ggt aaa 1209
Pro Gly Lys

<210> 76

<211> 403

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera B-Fc(IEGRMD-g1S)

<400> 76

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr
115 120 125

Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn
130 135 140

Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His
145 150 155 160

Asp Thr Leu Cys Thr Ser Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Ser
165 170 175

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
180 185 190

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
195 200 205

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
210 215 220

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
225 230 235 240

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

245 250 255

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

260 265 270

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

275 280 285

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

290 295 300

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

305 310 315 320

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

325 330 335

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

340 345 350

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

355 360 365

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

370 375 380

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

385 390 395 400

Pro Gly Lys

<210> 77

<211> 1230

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1230)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera C-Fc(IEGRMD-g1S)

<400> 77

gta gca gag aca ccc acc tat cca tgg agg gac gct gag acc ggt gag

Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu

48

1	5	10	15	
cgg ctc gtt tgc gcc caa tgt cca cca ggg acc ttc gtt cag cgg ccc				96
Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro				
20	25	30		
tgc cga cgg gac agt cca aca aca tgt ggc cca tgc cca cca aga cac				144
Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His				
35	40	45		
tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt				192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val				
50	55	60		
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac				240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His				
65	70	75	80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc				288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe				
85	90	95		
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc				336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro				
100	105	110		
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt				384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe				
115	120	125		
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac				432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn				
130	135	140		
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac				480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His				
145	150	155	160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag atc gag ggg				528

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Ile Glu Gly	
165 170 175	
cgc atg gat ccc aaa tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc	576
Arg Met Asp Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys	
180 185 190	
cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca	624
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
195 200 205	
aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc	672
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
210 215 220	
gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg	720
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp	
225 230 235 240	
tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag	768
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
245 250 255	
gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg	816
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu	
260 265 270	
cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac	864
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
275 280 285	
aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg	912
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
290 295 300	
cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag	960
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu	
305 310 315 320	
ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat	1008
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	

325 330 335
ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac 1056
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
340 345 350
aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc 1104
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
355 360 365
ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac 1152
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
370 375 380
gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg 1200
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
385 390 395 400
cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa 1230
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
405 410
<210> 78
<211> 410
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of Chimera C-Fc(IEGRMD-g1S)
<400> 78
Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu
1 5 10 15
Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro
20 25 30
Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

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

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 325 330 335
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 340 345 350
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 355 360 365
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 370 375 380

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 385 390 395 400
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 405 410

<210> 79

<211> 1230

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1230)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-Fc(IEGRMD-g1S)

<400> 79

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
 caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
 tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg	tgt	ggt	gag	cg	gag	gaa	gaa	gct	cga	gca	tgc	cat	gct	act	cac	240
Leu	Cys	Gly	Glu	Arg	Glu	Glu	Glu	Ala	Arg	Ala	Cys	His	Ala	Thr	His	
65			70				75				80					
aat	cg	gct	tgc	egg	tgt	aga	acc	ggt	ttt	ttt	gcc	cat	gca	ggc	ttc	288
Asn	Arg	Ala	Cys	Arg	Cys	Arg	Thr	Gly	Phe	Phe	Ala	His	Ala	Gly	Phe	
85				90				95								
tgc	ctg	gaa	cat	gca	agc	tgt	ccc	cct	ggc	gct	ggc	gtt	atc	gca	ccc	336
Cys	Leu	Glu	His	Ala	Ser	Cys	Pro	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Ile	Ala	Pro	
100			105				110									
gga	act	cct	agc	cag	aat	aca	caa	tgt	cag	cct	tgc	cct	gac	ggc	ttt	384
Gly	Thr	Pro	Ser	Gln	Asn	Thr	Gln	Cys	Gln	Pro	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	
115				120				125								
ttc	tct	aat	gag	act	tca	agt	aaa	gct	ccc	tgc	cg	aag	cac	acc	aac	432
Phe	Ser	Asn	Glu	Thr	Ser	Ser	Lys	Ala	Pro	Cys	Arg	Lys	His	Thr	Asn	
130			135				140									
tgt	agt	gtg	ttt	ggg	ttg	ttg	ctg	acc	cag	aag	ggg	aac	gca	act	cac	480
Cys	Ser	Val	Phe	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Gln	Lys	Gly	Asn	Ala	Thr	His	
145			150				155				160					
gac	aac	att	tgt	agc	ggg	aat	tca	gaa	agc	acc	caa	aag	atc	gag	ggg	528
Asp	Asn	Ile	Cys	Ser	Gly	Asn	Ser	Glu	Ser	Thr	Gln	Lys	Ile	Glu	Gly	
165				170				175								
cg	atg	gat	ccc	aaa	tct	tcc	gac	aaa	act	cac	aca	tgc	cca	ccg	tgc	576
Arg	Met	Asp	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
180			185				190									
cca	gca	cct	gaa	ctc	ctg	ggg	gga	ccg	tca	gtc	ttc	ctc	ttc	ccc	cca	624
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
195			200				205									
aaa	ccc	aag	gac	acc	ctc	atg	atc	tcc	egg	acc	cct	gag	gtc	aca	tgc	672
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
210			215				220									
gtg	gtg	gtg	gac	gtg	agc	cac	gaa	gac	cct	gag	gtc	aag	ttc	aac	tgg	720

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

225 230 235 240

tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag 768

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

245 250 255

gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg 816

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

260 265 270

cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac 864

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

275 280 285

aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg 912

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

290 295 300

cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag 960

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

305 310 315 320

ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat 1008

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

325 330 335

ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac 1056

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

340 345 350

aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc 1104

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

355 360 365

ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac 1152

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

370 375 380

gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg 1200
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
385 390 395 400

cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa 1230
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
405 410

<210> 80

<211> 410

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-Fc(IEGRMD-g1S)

<400> 80

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Ile Glu Gly
 165 170 175
 Arg Met Asp Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 180 185 190
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 195 200 205
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 210 215 220
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 225 230 235 240
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 245 250 255
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 260 265 270
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 275 280 285
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 290 295 300
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 305 310 315 320
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 325 330 335
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 340 345 350
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 355 360 365
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 370 375 380
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 385 390 395 400
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

405

410

<210> 81

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-Fc(g4PEK)

<400> 81

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys	
165 170 175	
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga	576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly	
180 185 190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc	624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	
195 200 205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa	672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu	
210 215 220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat	720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	
225 230 235 240	
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt	768
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg	
245 250 255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag	816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	
260 265 270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag	864
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu	

275	280	285	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac			912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
290	295	300	
acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg			960
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
305	310	315	320
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg			1008
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
325	330	335	
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg			1056
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
340	345	350	
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac			1104
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			
355	360	365	
aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat			1152
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			
370	375	380	
gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg			1200
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu			
385	390	395	400
ggt aaa			1206
Gly Lys			

<210> 82

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-Fc(g4PEK)

<400> 82

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

 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110

 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys
 165 170 175

 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
 180 185 190
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 195 200 205
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 210 215 220
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240

 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

245 250 255
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
260 265 270
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
275 280 285
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
290 295 300

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
305 310 315 320
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
325 330 335
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400
Gly Lys

<210> 83

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of 103-1230PG-Fc(g4PEK)

<400> 83

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac	96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His	
20 25 30	
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac	144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His	
35 40 45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt	192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val	
50 55 60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His	
65 70 75 80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt cct cca gga ttt ggg gtg gtc caa gca	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Phe Gly Val Val Gln Ala	
100 105 110	
ggg aca ccc gag cgg aac acc gta tgc aaa cga tgt cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Glu Arg Asn Thr Val Cys Lys Arg Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys	
165 170 175	
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga	576

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly	
180	185
190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc	624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	
195	200
205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa	672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu	
210	215
220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat	720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	
225	230
235	240
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt	768
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg	
245	250
255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag	816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	
260	265
270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag	864
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu	
275	280
285	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac	912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	
290	295
300	
acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg	960
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	
305	310
315	320
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg	1008
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	
325	330
335	

gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg 1056

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

340 345 350

ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac 1104

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

355 360 365

aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1152

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

370 375 380

gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400

ggt aaa 1206

Gly Lys

<210> 84

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of 103-1230PG-Fc(g4PEK)

<400> 84

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Phe Gly Val Val Gln Ala
 100 105 110

 Gly Thr Pro Glu Arg Asn Thr Val Cys Lys Arg Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys
 165 170 175

 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
 180 185 190
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 195 200 205
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 210 215 220
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240

 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 290 295 300

 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

325 330 335
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 Gly Lys

<210> 85
 <211> 1206
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(1206)
 <220><223> Nucleotide sequence of N131S/N144S-Fc(g4PEK)
 <400> 85

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45
 tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu	Cys	Gly	Glu	Arg	Glu	Glu	Ala	Arg	Ala	Cys	His	Ala	Thr	His		
65				70				75				80				
aat	cgt	gct	tgc	cgg	tgt	aga	acc	ggc	ttt	ttt	gcc	cat	gca	ggc	ttc	288
Asn	Arg	Ala	Cys	Arg	Cys	Arg	Thr	Gly	Phe	Phe	Ala	His	Ala	Gly	Phe	
85				90				95								
tgc	ctg	gaa	cat	gca	agc	tgt	ccc	cct	ggc	gct	ggc	gtt	atc	gca	ccc	336
Cys	Leu	Glu	His	Ala	Ser	Cys	Pro	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Ile	Ala	Pro	
100				105				110								
gga	act	cct	agc	cag	aat	aca	caa	tgt	cag	cct	tgc	cct	gac	ggc	ttt	384
Gly	Thr	Pro	Ser	Gln	Asn	Thr	Gln	Cys	Gln	Pro	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	
115				120				125								
ttc	tct	agt	gag	act	tca	agt	aaa	gct	ccc	tgc	cgc	aag	cac	acc	agc	432
Phe	Ser	Ser	Glu	Thr	Ser	Ser	Lys	Ala	Pro	Cys	Arg	Lys	His	Thr	Ser	
130				135				140								
tgt	agt	gtg	ttt	ggg	ttg	ttg	ctg	acc	cag	aag	ggg	aac	gca	act	cac	480
Cys	Ser	Val	Phe	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Gln	Lys	Gly	Asn	Ala	Thr	His	
145				150				155				160				
gac	aac	att	tgt	agc	ggg	aat	tca	gaa	agc	acc	caa	aag	gag	tcc	aaa	528
Asp	Asn	Ile	Cys	Ser	Gly	Asn	Ser	Glu	Ser	Thr	Gln	Lys	Glu	Ser	Lys	
165				170				175								
tat	ggc	ccc	cca	tgc	cca	cca	tgc	cca	gca	cct	gag	ttc	gag	ggg	gga	576
Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Glu	Gly	Gly	
180				185				190								
cca	tca	gtc	ttc	ctg	ttc	ccc	cca	aaa	ccc	aag	gac	act	ctc	atg	atc	624
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	
195				200				205								
tcc	cgg	acc	cct	gag	gtc	acg	tgc	gtg	gtg	gtg	gac	gtg	agc	cag	gaa	672
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	
210				215				220								

gac	ccc	gag	gtc	cag	ttc	aac	tgg	tac	gtg	gat	ggc	gtg	gag	gtg	cat	720
Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	
225					230					235					240	
aat	gcc	aag	aca	aag	ccg	cgg	gag	gag	cag	ttc	aac	agc	acg	tac	cg	768
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	
				245					250					255		
gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	gtc	ctg	cac	cag	gac	tgg	ctg	aac	ggc	aag	816
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	
				260				265					270			
gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	ggc	ctc	ccg	tcc	tcc	atc	gag	864
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	
		275					280					285				
aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	aaa	ggg	cag	ccc	cga	gag	cca	cag	gtg	tac	912
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	
	290					295					300					
acc	ctg	ccc	cca	tcc	cag	gag	gag	atg	acc	aag	aac	cag	gtc	agc	ctg	960
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	
305				310						315					320	
acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	ttc	tac	ccc	agc	gac	atc	gcc	gtg	gag	tgg	1008
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	
				325						330				335		
gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	gag	aac	aac	tac	aag	acc	acg	cct	ccc	gtg	1056
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	
		340						345					350			
ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc	ctc	tac	agc	aag	cta	acc	gtg	gac	1104
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	
		355					360					365				
aag	agc	agg	tgg	cag	gag	ggg	aat	gtc	ttc	tca	tgc	tcc	gtg	atg	cat	1152
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	

370 375 380
gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400
ggt aaa 1206
Gly Lys

<210> 86

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of N131S/N144S-Fc(g4PEK)

<400> 86

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

Phe Ser Ser Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Ser
130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys
 165 170 175

 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
 180 185 190
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 195 200 205
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 210 215 220
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240

 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 290 295 300

 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365

 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400

Gly Lys

<210> 87

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of T133A/S146A-Fc(g4PEK)

<400> 87

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

ttc tct aat gag gct tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432
Phe Ser Asn Glu Ala Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

tgt gct gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480
Cys Ala Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa 528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys
165 170 175

tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga 576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
180 185 190

cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc 624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
195 200 205

tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa 672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
210 215 220

gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat 720

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
225 230 235 240

aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt 768
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
245 250 255

gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag 816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

260	265	270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag			864
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu			
275	280	285	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac			912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
290	295	300	
acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg			960
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
305	310	315	320
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg			1008
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
325	330	335	
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg			1056
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
340	345	350	
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac			1104
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			
355	360	365	
aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat			1152
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			
370	375	380	
gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg			1200
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu			
385	390	395	400
ggt aaa			1206
Gly Lys			

<210> 88

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of T133A/S146A-Fc(g4PEK)

<400> 88

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Ala Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ala Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys

165 170 175

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly

180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

210 215 220

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

225 230 235 240

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

245 250 255

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

260 265 270

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

275 280 285

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

290 295 300

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

305 310 315 320

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

325 330 335

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

340 345 350

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400

Gly Lys

<210> 89

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of N131S/N144S/N157S-Fc(g4PEK)

<400> 89

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac																	48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His																	
1 5 10 15																	
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac																	96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His																	
20 25 30																	
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac																	144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His																	
35 40 45																	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt																	192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val																	
50 55 60																	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac																	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His																	
65 70 75 80																	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc																	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe																	
85 90 95																	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc																	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro																	
100 105 110																	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt																	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe																	
115 120 125																	
ttc tct agt gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc agc																	432
Phe Ser Ser Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Ser																	
130 135 140																	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg agc gca act cac																	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Ser Ala Thr His																	

145	150	155	160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa				528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys				
	165	170	175	
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga				576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly				
	180	185	190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc				624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile				
	195	200	205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa				672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu				
	210	215	220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat				720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His				
225	230	235	240	
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt				768
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg				
	245	250	255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag				816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys				
	260	265	270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag				864
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu				
	275	280	285	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac				912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr				
	290	295	300	
acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg				960
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu				
305	310	315	320	

acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg 1008
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335
 gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg 1056
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac 1104
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365
 aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1152
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380
 gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 ggt aaa 1206
 Gly Lys

<210> 90

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of N131S/N144S/N157S-Fc(g4PEK)

<400> 90

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

50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110

 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Ser Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Ser
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Ser Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys
 165 170 175

 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
 180 185 190
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 195 200 205
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 210 215 220
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240

 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 290 295 300

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 Gly Lys

<210> 91

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of T133A/S146A/T159A-Fc(g4PEK)

<400> 91

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val	
50 55 60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His	
65 70 75 80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag gct tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Ala Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt gct gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca gct cac	480
Cys Ala Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Ala His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys	
165 170 175	
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga	576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly	
180 185 190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc	624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	
195 200 205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa	672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu	

210	215	220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat			720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
225	230	235	240
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt			768
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg			
245	250	255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag			816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
260	265	270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag			864
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu			
275	280	285	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac			912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
290	295	300	
acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg			960
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
305	310	315	320
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg			1008
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
325	330	335	
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg			1056
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
340	345	350	
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac			1104
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			
355	360	365	
aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat			1152

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

370 375 380
gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400
ggt aaa 1206
Gly Lys

<210> 92
<211> 402
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of T133A/S146A/T159A-Fc(g4PEK)
<400> 92
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125
Phe Ser Asn Glu Ala Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140
 Cys Ala Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Ala His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys
 165 170 175

 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
 180 185 190
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 195 200 205
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 210 215 220
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240

 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 290 295 300

 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365

 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 Gly Lys

<210> 93

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K-Fc(g4PEK)

<400> 93

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys			
165	170	175	
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga			576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly			
180	185	190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc			624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
195	200	205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa			672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu			
210	215	220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat			720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
225	230	235	240
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt			768
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg			
245	250	255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag			816

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

260 265 270

gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag 864

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

275 280 285

aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac 912

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

290 295 300

acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg 960

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

305 310 315 320

acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg 1008

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

325 330 335

gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg 1056

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

340 345 350

ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac 1104

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

355 360 365

aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1152

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

370 375 380

gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400

ggt aaa 1206

Gly Lys

<210> 94

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K-Fc(g4PEK)

<400> 94

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys

165 170 175

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly

180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
210 215 220

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
225 230 235 240

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
245 250 255

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
260 265 270

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
275 280 285

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
290 295 300

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
305 310 315 320

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
325 330 335

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400

Gly Lys

<210> 95

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57L-Fc(g4PEK)

<400> 95

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg ctg aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa 528

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys

165 170 175

tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga 576

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly

180 185 190

cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc 624

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205

tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa 672

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

210 215 220

gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat 720

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

225 230 235 240

aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt 768

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

245 250 255

gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag 816

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

260 265 270

gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag 864

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

275 280 285

aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac 912

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

290 295 300

acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg 960
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320
 acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg 1008
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335
 gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg 1056
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac 1104
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365
 aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1152
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380
 gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 ggt aaa 1206
 Gly Lys

<210> 96

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57L-Fc(g4PEK)

<400> 96

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

35 40 45
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110

 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys
 165 170 175

 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
 180 185 190
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 195 200 205
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 210 215 220
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240

 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 275 280 285

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
290 295 300

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
305 310 315 320

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
325 330 335

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400

Gly Lys

<210> 97

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-R60K-Fc(g4PEK)

<400> 97

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc aag tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Lys Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa 528

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys

165 170 175

tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga 576

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly

180 185 190

cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc	624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	
195 200 205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa	672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu	
210 215 220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat	720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	
225 230 235 240	
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt	768
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg	
245 250 255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag	816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	
260 265 270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag	864
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu	
275 280 285	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac	912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	
290 295 300	
acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg	960
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	
305 310 315 320	
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg	1008
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	
325 330 335	
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg	1056
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val	
340 345 350	
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac	1104

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365
aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1152
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380
gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400
ggg aaa 1206
Gly Lys

<210> 98

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-R60K-Fc(g4PEK)

<400> 98

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

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys
165 170 175

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
195 200 205

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
210 215 220

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
225 230 235 240

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
245 250 255

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
260 265 270

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
275 280 285

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
290 295 300

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
305 310 315 320

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
325 330 335

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400

Gly Lys

<210> 99
<211> 1524
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> CDS
<222> (1)..(1524)
<220><223> Nucleotide sequence of DcR3 FL-Fc
<400> 99

gtg gca gaa aca ccc acc tac ccc tgg cgg gac gca gag aca ggg gag 48

Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu
1 5 10 15

cgg ctg gtg tgc gcc cag tgc ccc cca ggc acc ttt gtg cag cgg ccg 96

Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro
20 25 30

tgc cgc cga gac agc ccc acg acg tgt ggc ccg tgt cca ccg cgc cac 144

Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac acg cag ttc tgg aac tac cta gag cgc tgc cgc tac tgc aac gtc 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60

ctc tgc ggg gag cgt gag gag gag gca cgg gct tgc cac gcc acc cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

aac cgt gcc tgc cgc tgc cgc acc ggc ttc ttc gcg cac gct ggt ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ttg gag cac gca tgc tgt cca cct ggt gcc ggc gtg att gcc ccg	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
ggc acc ccc agc cag aac acg cag tgc cag ccg tgc ccc cca ggc acc	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr	
115 120 125	
ttc tca gcc agc agc tcc agc tca gag cag tgc cag ccc cac cgc aac	432
Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn	
130 135 140	
tgc acg gcc ctg ggc ctg gcc ctc aat gtg cca ggc tct tcc tcc cat	480
Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His	
145 150 155 160	
gac acc ctg tgc acc agc tgc act ggc ttc ccc ctc agc acc agg gta	528
Asp Thr Leu Cys Thr Ser Cys Thr Gly Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val	
165 170 175	
cca gga gct gag gag tgt gag cgt gcc gtc atc gac ttt gtg gct ttc	576
Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala Val Ile Asp Phe Val Ala Phe	
180 185 190	
cag gac atc tcc atc aag agg ctg cag cgg ctg ctg cag gcc ctc gag	624
Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu	
195 200 205	
gcc ccg gag ggc tgg ggt ccg aca cca agg gcg ggc cgc gcg gcc ttg	672
Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu	
210 215 220	
cag ctg aag ctg cgt cgg cgg ctc acg gag ctc ctg ggg gcg cag gac	720
Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp	
225 230 235 240	
ggg gcg ctg ctg gtg cgg ctg ctg cag gcg ctg cgc gtg gcc agg atg	768
Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met	

245	250	255	
ccc ggg ctg gag cgg agc gtc cgt gag cgc ttc ctc cct gtg cac atc			816
Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His Ile			
260	265	270	
gag ggg cgc atg gat ccc aaa tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca			864
Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro			
275	280	285	
ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc			912
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe			
290	295	300	
ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc			960
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val			
305	310	315	320
aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc			1008
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe			
325	330	335	
aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg			1056
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro			
340	345	350	
cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc			1104
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr			
355	360	365	
gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc			1152
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val			
370	375	380	
tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc			1200
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala			
385	390	395	400
aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg			1248
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg			

405	410	415	
gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc			1296
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly			
420	425	430	
ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg			1344
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro			
435	440	445	
gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc			1392
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser			
450	455	460	
ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag			1440
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln			
465	470	475	480
ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac			1488
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His			
485	490	495	
tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa			1524
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
500	505		
<210> 100			
<211> 508			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Amino acid sequence of DcR3 FL-Fc			
<400> 100			
Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu			
1	5	10	15
Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro			
20	25	30	
Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His			
35	40	45	

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80

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

 Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His
 145 150 155 160
 Asp Thr Leu Cys Thr Ser Cys Thr Gly Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val
 165 170 175
 Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala Val Ile Asp Phe Val Ala Phe
 180 185 190
 Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu
 195 200 205

 Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu
 210 215 220
 Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp
 225 230 235 240
 Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met
 245 250 255
 Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His Ile
 260 265 270

 Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 275 280 285
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

290 295 300
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 305 310 315 320
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 325 330 335

 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 340 345 350
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 355 360 365
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 370 375 380
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 385 390 395 400

 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 405 410 415
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 420 425 430
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 435 440 445
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 450 455 460

 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 465 470 475 480
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 485 490 495
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 500 505

 <210> 101
 <211> 1209
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> CDS

<222> (1)..(1209)

<220><223> Nucleotide sequence of S195-Fc

<400> 101

gtg gca gaa aca ccc acc tac ccc tgg cgg gac gca gag aca ggg gag 48

Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu

1 5 10 15

cgg ctg gtg tgc gcc cag tgc ccc cca ggc acc ttt gtg cag cgg ccg 96

Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro

20 25 30

tgc cgc cga gac agc ccc acg acg tgt ggc ccg tgt cca ccg cgc cac 144

Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac acg cag ttc tgg aac tac cta gag cgc tgc cgc tac tgc aac gtc 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctc tgc ggg gag cgt gag gag gag gca cgg gct tgc cac gcc acc cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aac cgt gcc tgc cgc tgc cgc acc ggc ttc ttc gcg cac gct ggt ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ttg gag cac gca tgc tgt cca cct ggt gcc ggc gtg att gcc ccg 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

ggc acc ccc agc cag aac acg cag tgc cag ccg tgc ccc cca ggc acc 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr

115 120 125

ttc tca gcc agc agc tcc agc tca gag cag tgc cag ccc cac cgc aac 432

Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn

130 135 140

tgc	acg	gcc	ctg	ggc	ctg	gcc	ctc	aat	gtg	cca	ggc	tct	tcc	tcc	cat	480
Cys	Thr	Ala	Leu	Gly	Leu	Ala	Leu	Asn	Val	Pro	Gly	Ser	Ser	Ser	His	
145					150					155					160	
gac	acc	ctg	tgc	acc	agc	atc	gag	ggg	cgc	atg	gat	ccc	aaa	tct	tcc	528
Asp	Thr	Leu	Cys	Thr	Ser	Ile	Glu	Gly	Arg	Met	Asp	Pro	Lys	Ser	Ser	
				165					170					175		
gac	aaa	act	cac	aca	tgc	cca	cgc	tgc	cca	gca	cct	gaa	ctc	ctg	ggg	576
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	
				180					185					190		
gga	cgc	tca	gtc	ttc	ctc	ttc	ccc	cca	aaa	ccc	aag	gac	acc	ctc	atg	624
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	
		195						200				205				
atc	tcc	cgg	acc	cct	gag	gtc	aca	tgc	gtg	gtg	gtg	gac	gtg	agc	cac	672
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	
		210						215				220				
gaa	gac	cct	gag	gtc	aag	ttc	aac	tgg	tac	gtg	gac	ggc	gtg	gag	gtg	720
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	
225					230					235					240	
cat	aat	gcc	aag	aca	aag	cgc	cgg	gag	gag	cag	tac	aac	agc	acg	tac	768
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	
				245						250					255	
cgt	gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	gtc	ctg	cac	cag	gac	tgg	ctg	aat	ggc	816
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	
			260						265					270		
aag	gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	gcc	ctc	cca	gcc	ccc	atc	864
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	
		275							280					285		
gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	aaa	ggg	cag	ccc	cga	gaa	cca	cag	gtg	912
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	

290	295	300	
tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc			960
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
305	310	315	320
ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag			1008
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
	325	330	335
tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc			1056
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
	340	345	350
gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg			1104
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
	355	360	365
gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg			1152
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
	370	375	380
cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct			1200
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
385	390	395	400
ccg ggt aaa			1209
Pro Gly Lys			

<210> 102

<211> 403

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of S195-Fc

<400> 102

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

Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr

115 120 125

Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn

130 135 140

Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His

145 150 155 160

Asp Thr Leu Cys Thr Ser Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Ser

165 170 175

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

180 185 190

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

195 200 205

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

210 215 220

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

225 230 235 240

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

245 250 255

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

260 265 270

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

275 280 285
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

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

355 360 365
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
370 375 380
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
385 390 395 400
Pro Gly Lys

<210> 103

<211> 846

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(846)

<220><223> Nucleotide sequence of DcR3 FL-FLAG

<400> 103

gtg gca gaa aca ccc acc tac ccc tgg cgg gac gca gag aca ggg gag 48

Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu

1 5 10 15

cgg ctg gtg tgc gcc cag tgc ccc cca ggc acc ttt gtg cag cgg ccg 96

Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro

20 25 30

tgc cgc cga gac agc ccc acg acg tgt ggc ccg tgt cca ccg cgc cac	144
Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His	
35 40 45	
tac acg cag ttc tgg aac tac cta gag cgc tgc cgc tac tgc aac gtc	192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val	
50 55 60	
ctc tgc ggg gag cgt gag gag gag gca cgg gct tgc cac gcc acc cac	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His	
65 70 75 80	
aac cgt gcc tgc cgc tgc cgc acc ggc ttc ttc gcg cac gct ggt ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ttg gag cac gca tcg tgt cca cct ggt gcc ggc gtg att gcc ccg	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
ggc acc ccc agc cag aac acg cag tgc cag ccg tgc ccc cca ggc acc	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr	
115 120 125	
ttc tca gcc agc agc tcc agc tca gag cag tgc cag ccc cac cgc aac	432
Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn	
130 135 140	
tgc acg gcc ctg ggc ctg gcc ctc aat gtg cca ggc tct tcc tcc cat	480
Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His	
145 150 155 160	
gac acc ctg tgc acc agc tgc act ggc ttc ccc ctc agc acc agg gta	528
Asp Thr Leu Cys Thr Ser Cys Thr Gly Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val	
165 170 175	
cca gga gct gag gag tgt gag cgt gcc gtc atc gac ttt gtg gct ttc	576
Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala Val Ile Asp Phe Val Ala Phe	

180	185	190	
cag gac atc tcc atc aag agg ctg cag cgg ctg ctg cag gcc ctc gag			624
Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu			
195	200	205	
gcc ccg gag ggc tgg ggt ccg aca cca agg gcg ggc cgc gcg gcc ttg			672
Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu			
210	215	220	
cag ctg aag ctg cgt cgg cgg ctc acg gag ctc ctg ggg gcg cag gac			720
Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp			
225	230	235	240
ggg gcg ctg ctg gtg cgg ctg ctg cag gcg ctg cgc gtg gcc agg atg			768
Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met			
245	250	255	
ccc ggg ctg gag cgg agc gtc cgt gag cgc ttc ctc cct gtg cac ggt			816
Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His Gly			
260	265	270	
acc gca gac tac aag gac gac gat gac aag			846
Thr Ala Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys			
275	280		
<210> 104			
<211> 282			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Amino acid sequence of DcR3 FL-FLAG			
<400> 104			
Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu			
1	5	10	15
Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro			
20	25	30	
Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His			
35	40	45	
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val			

50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr
 115 120 125

 Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn
 130 135 140
 Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His
 145 150 155 160
 Asp Thr Leu Cys Thr Ser Cys Thr Gly Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val
 165 170 175
 Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala Val Ile Asp Phe Val Ala Phe
 180 185 190

 Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu
 195 200 205
 Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu
 210 215 220
 Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp
 225 230 235 240
 Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met
 245 250 255

 Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His Gly
 260 265 270
 Thr Ala Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 275 280
 <210> 105
 <211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(18)

<220><223> Nucleotide sequence of Linker IEGRMD

<400> 105

atc gag ggg cgc atg gat

18

Ile Glu Gly Arg Met Asp

1 5

<210> 106

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Linker IEGRMD

<400> 106

Ile Glu Gly Arg Met Asp

1 5

<210> 107

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(498)

<220><223> Nucleotide sequence of DcR3 from which HBD has been deleted (without a signal peptide)

<400> 107

gtg gca gaa aca ccc acc tac ccc tgg cgg gac gca gag aca ggg gag

48

Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu

1 5 10 15

cgg ctg gtg tgc gcc cag tgc ccc cca ggc acc ttt gtg cag cgg ccg

96

Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro

20 25 30

tgc cgc cga gac agc ccc acg acg tgt ggc ccg tgt cca ccg cgc cac

144

Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45
tac acg cag ttc tgg aac tac cta gag cgc tgc cgc tac tgc aac gtc 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
ctc tgc ggg gag cgt gag gag gag gca cgg gct tgc cac gcc acc cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aac cgt gcc tgc cgc tgc cgc acc ggc ttc ttc gcg cac gct ggt ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95
tgc ttg gag cac gca tgc tgt cca cct ggt gcc ggc gtg att gcc ccg 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
ggc acc ccc agc cag aac acg cag tgc cag ccg tgc ccc cca ggc acc 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr

115 120 125
ttc tca gcc agc agc tcc agc tca gag cag tgc cag ccc cac cgc aac 432

Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn

130 135 140
tgc acg gcc ctg ggc ctg gcc ctc aat gtg cca ggc tct tcc tcc cat 480

Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His

145 150 155 160
gac acc ctg tgc acc agc 498

Asp Thr Leu Cys Thr Ser

165

<210> 108

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Dcr3 from which HBD has been deleted (without a signal peptide)

<400> 108

Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu

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

65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr
115 120 125
Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn

130 135 140
Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His
145 150 155 160
Asp Thr Leu Cys Thr Ser
165

<210> 109

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(24)

<220><223> Nucleotide sequence of FLAG tag

<400> 109

gac tac aag gac gac gat gac aag

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 110

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of FLAG tag

<400> 110

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 111

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(813)

<220><223> Nucleotide sequence of R218Q DcR3

<400> 111

gtg gca gaa aca ccc acc tac ccc tgg cgg gac gca gag aca ggg gag 48

Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu

1 5 10 15

cgg ctg gtg tgc gcc cag tgc ccc cca ggc acc ttt gtg cag cgg ccg 96

Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro

20 25 30

tgc cgc cga gac agc ccc acg acg tgt ggc ccg tgt cca ccg cgc cac 144

Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac acg cag ttc tgg aac tac cta gag cgc tgc cgc tac tgc aac gtc 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctc tgc ggg gag cgt gag gag gag gca cgg gct tgc cac gcc acc cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65	70	75	80	
aac cgt gcc tgc cgc tgc cgc acc ggc ttc ttc gcg cac gct ggt ttc				288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe				
85	90	95		
tgc ttg gag cac gca tgc tgt cca cct ggt gcc ggc gtg att gcc ccg				336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro				
100	105	110		
ggc acc ccc agc cag aac acg cag tgc cag ccg tgc ccc cca ggc acc				384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr				
115	120	125		
ttc tca gcc agc agc tcc agc tca gag cag tgc cag ccc cac cgc aac				432
Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn				
130	135	140		
tgc acg gcc ctg ggc ctg gcc ctc aat gtg cca ggc tct tcc tcc cat				480
Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His				
145	150	155	160	
gac acc ctg tgc acc agc tgc act ggc ttc ccc ctc agc acc agg gta				528
Asp Thr Leu Cys Thr Ser Cys Thr Gly Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val				
165	170	175		
cca gga gct gag gag tgt gag cgt gcc gtc atc gac ttt gtg gct ttc				576
Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala Val Ile Asp Phe Val Ala Phe				
180	185	190		
cag gac atc tcc atc aag agg ctg cag cgg ctg ctg cag gcc ctc gag				624
Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu				
195	200	205		
gcc ccg gag ggc tgg ggt ccg aca cca cag gcg ggc cgc gcg gcc ttg				672
Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro Gln Ala Gly Arg Ala Ala Leu				
210	215	220		
cag ctg aag ctg cgt cgg cgg ctc acg gag ctc ctg ggg gcg cag gac				720

Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp
 225 230 235 240
 ggg gcg ctg ctg gtg cgg ctg ctg cag gcg ctg cgc gtg gcc agg atg 768
 Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met
 245 250 255
 ccc ggg ctg gag cgg agc gtc cgt gag cgc ttc ctc cct gtg cac 813
 Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His

260 265 270

<210> 112

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of R218Q DcR3

<400> 112

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

35 40 45
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr
 115 120 125
 Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn
 130 135 140

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

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

225 230 235 240
 Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met
 245 250 255
 Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His
 260 265 270

<210> 113

<211> 579

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(579)

<220><223> Nucleotide sequence of soluble recombinant of human LIGHT

<400> 113

cat cat cat cat cat cat cat cat cat cat ggt ggt ggt agt ggt ggt 48

His His His His His His His His His His Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5 10 15
 ggt agt ggt ggt ggt agt atc gag gga cgg gac gga cct gca ggc tcc 96
 Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ile Glu Gly Arg Asp Gly Pro Ala Gly Ser
 20 25 30
 tgg gag cag ctg ata caa gag cga agg tct cac gag gtc aac cca gca 144

Trp Glu Gln Leu Ile Gln Glu Arg Arg Ser His Glu Val Asn Pro Ala

35	40	45	
gcg cat ctc aca ggg gcc aac tcc agc ttg acc ggc agc ggg ggg ccg	192		
Ala His Leu Thr Gly Ala Asn Ser Ser Leu Thr Gly Ser Gly Gly Pro			
50	55	60	
ctg tta tgg gag act cag ctg ggc ctg gcc ttc ctg agg ggc ctc agc	240		
Leu Leu Trp Glu Thr Gln Leu Gly Leu Ala Phe Leu Arg Gly Leu Ser			
65	70	75	80
tac cac gat ggg gcc ctt gtg gtc acc aaa gct ggc tac tac tac atc	288		
Tyr His Asp Gly Ala Leu Val Val Thr Lys Ala Gly Tyr Tyr Tyr Ile			
85	90	95	
tac tcc aag gtg cag ctg ggc ggt gtg ggc tgc ccg ctg ggc ctg gcc	336		
Tyr Ser Lys Val Gln Leu Gly Gly Val Gly Cys Pro Leu Gly Leu Ala			
100	105	110	
agc acc atc acc cac ggc ctc tac aag cgc aca ccc cgc tac ccc gag	384		
Ser Thr Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg Thr Pro Arg Tyr Pro Glu			
115	120	125	
gag ctg gag ctg ttg gtc agc cag cag tca ccc tgc gga cgg gcc acc	432		
Glu Leu Glu Leu Leu Val Ser Gln Gln Ser Pro Cys Gly Arg Ala Thr			
130	135	140	
agc agc tcc cgg gtc tgg tgg gac agc agc ttc ctg ggt ggt gtg gta	480		
Ser Ser Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser Phe Leu Gly Gly Val Val			
145	150	155	160
cac ctg gag gct ggg gag aag gtg gtc gtc cgt gtg ctg gat gaa cgc	528		
His Leu Glu Ala Gly Glu Lys Val Val Val Arg Val Leu Asp Glu Arg			
165	170	175	
ctg gtt cga ctg cgt gat ggt acc cgg tct tac ttc ggg gct ttc atg	576		
Leu Val Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser Tyr Phe Gly Ala Phe Met			
180	185	190	

gtg

579

Val

<210> 114

<211> 193

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of soluble recombinant of human LIGHT

<400> 114

His His His His His His His His His His Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ile Glu Gly Arg Asp Gly Pro Ala Gly Ser

20 25 30

Trp Glu Gln Leu Ile Gln Glu Arg Arg Ser His Glu Val Asn Pro Ala

35 40 45

Ala His Leu Thr Gly Ala Asn Ser Ser Leu Thr Gly Ser Gly Gly Pro

50 55 60

Leu Leu Trp Glu Thr Gln Leu Gly Leu Ala Phe Leu Arg Gly Leu Ser

65 70 75 80

Tyr His Asp Gly Ala Leu Val Val Thr Lys Ala Gly Tyr Tyr Tyr Ile

85 90 95

Tyr Ser Lys Val Gln Leu Gly Gly Val Gly Cys Pro Leu Gly Leu Ala

100 105 110

Ser Thr Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg Thr Pro Arg Tyr Pro Glu

115 120 125

Glu Leu Glu Leu Leu Val Ser Gln Gln Ser Pro Cys Gly Arg Ala Thr

130 135 140

Ser Ser Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser Phe Leu Gly Gly Val Val

145 150 155 160

His Leu Glu Ala Gly Glu Lys Val Val Val Arg Val Leu Asp Glu Arg

165 170 175

Leu Val Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser Tyr Phe Gly Ala Phe Met

	180	185	190	
Val				
<210>	115			
<211>	594			
<212>	DNA			
<213>	Homo sapiens			
<220><221>	CDS			
<222>	(1)..(594)			
<220><223>	Nucleotide sequence of soluble recombinant of human TL1A			
<400>	115			
cat cat cat cat cat cat ggt ggt ggt agt ggt ggt ggt agt ggt ggt				48
His His His His His His Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly				
1 5 10 15				
ggt agt cta aaa gga cag gag ttt gca cct tca cat cag caa gtt tat				96
Gly Ser Leu Lys Gly Gln Glu Phe Ala Pro Ser His Gln Gln Val Tyr				
20 25 30				
gca cct ctt aga gca gac gga gat aag cca agg gca cac ctg aca gtt				144
Ala Pro Leu Arg Ala Asp Gly Asp Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Val				
35 40 45				
gtg aga caa act ccc aca cag cac ttt aaa aat cag ttc cca gct ctg				192
Val Arg Gln Thr Pro Thr Gln His Phe Lys Asn Gln Phe Pro Ala Leu				
50 55 60				
cac tgg gaa cat gaa cta ggc ctg gcc ttc acc aag aac cga atg aac				240
His Trp Glu His Glu Leu Gly Leu Ala Phe Thr Lys Asn Arg Met Asn				
65 70 75 80				
tat acc aac aaa ttc ctg ctg atc cca gag tgc gga gac tac ttc att				288
Tyr Thr Asn Lys Phe Leu Leu Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Ile				
85 90 95				
tac tcc cag gtc aca ttc cgt ggg atg acc tct gag tgc agt gaa atc				336
Tyr Ser Gln Val Thr Phe Arg Gly Met Thr Ser Glu Cys Ser Glu Ile				

100	105	110	
aga caa gca ggc cga cca aac aag cca gac tcc atc act gtg gtc atc			384
Arg Gln Ala Gly Arg Pro Asn Lys Pro Asp Ser Ile Thr Val Val Ile			
115	120	125	
acc aag gta aca gac agc tac cct gag cca acc cag ctc ctc atg ggg			432
Thr Lys Val Thr Asp Ser Tyr Pro Glu Pro Thr Gln Leu Leu Met Gly			
130	135	140	
acc aag tct gta tgc gaa gta ggt agc aac tgg ttc cag ccc atc tac			480
Thr Lys Ser Val Cys Glu Val Gly Ser Asn Trp Phe Gln Pro Ile Tyr			
145	150	155	160
ctc gga gcc atg ttc tcc ttg caa gaa ggg gac aag cta atg gtg aac			528
Leu Gly Ala Met Phe Ser Leu Gln Glu Gly Asp Lys Leu Met Val Asn			
165	170	175	
gtc agt gac atc tct ttg gtg gat tac aca aaa gaa gat aaa acc ttc			576
Val Ser Asp Ile Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe			
180	185	190	
ttt gga gcc ttc tta cta			594
Phe Gly Ala Phe Leu Leu			
195			
<210>	116		
<211>	198		
<212>	PRT		
<213>	Homo sapiens		
<220><223>	Amino acid sequence of soluble recombinant of human TL1A		
<400>	116		
His His His His His His Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
1	5	10	15
Gly Ser Leu Lys Gly Gln Glu Phe Ala Pro Ser His Gln Gln Val Tyr			
20	25	30	
Ala Pro Leu Arg Ala Asp Gly Asp Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Val			
35	40	45	

Val Arg Gln Thr Pro Thr Gln His Phe Lys Asn Gln Phe Pro Ala Leu
50 55 60

His Trp Glu His Glu Leu Gly Leu Ala Phe Thr Lys Asn Arg Met Asn

65 70 75 80

Tyr Thr Asn Lys Phe Leu Leu Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Ile

85 90 95

Tyr Ser Gln Val Thr Phe Arg Gly Met Thr Ser Glu Cys Ser Glu Ile

100 105 110

Arg Gln Ala Gly Arg Pro Asn Lys Pro Asp Ser Ile Thr Val Val Ile

115 120 125

Thr Lys Val Thr Asp Ser Tyr Pro Glu Pro Thr Gln Leu Leu Met Gly

130 135 140

Thr Lys Ser Val Cys Glu Val Gly Ser Asn Trp Phe Gln Pro Ile Tyr

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Ser Asp Ile Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe

180 185 190

Phe Gly Ala Phe Leu Leu

195

<210> 117

<211> 462

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(462)

<220><223> Nucleotide sequence of soluble recombinant of human FasL

<400> 117

cat cat cat cat cat cat ccc agt cca ccc cct gaa aaa aag gag ctg 48

His His His His His His Pro Ser Pro Pro Pro Glu Lys Lys Glu Leu

1 5 10 15

agg aaa gtg gcc cat tta aca ggc aag tcc aac tca agg tcc atg cct 96

Arg Lys Val Ala His Leu Thr Gly Lys Ser Asn Ser Arg Ser Met Pro

20 25 30
ctg gaa tgg gaa gac acc tat gga att gtc ctg ctt tct gga gtg aag 144

Leu Glu Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Ile Val Leu Leu Ser Gly Val Lys

35 40 45
tat aag aag ggt ggc ctt gtg atc aat gaa act ggg ctg tac ttt gta 192

Tyr Lys Lys Gly Gly Leu Val Ile Asn Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val

50 55 60
tat tcc aaa gta tac ttc cgg ggt caa tct tgc aac aac ctg ccc ctg 240

Tyr Ser Lys Val Tyr Phe Arg Gly Gln Ser Cys Asn Asn Leu Pro Leu

65 70 75 80
agc cac aag gtc tac atg agg aac tct aag tat ccc cag gat ctg gtg 288

Ser His Lys Val Tyr Met Arg Asn Ser Lys Tyr Pro Gln Asp Leu Val

85 90 95
atg atg gag ggg aag atg atg agc tac tgc act act ggg cag atg tgg 336

Met Met Glu Gly Lys Met Met Ser Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Met Trp

100 105 110
gcc cgc agc agc tac ctg ggg gca gtg ttc aat ctt acc agt gct gat 384

Ala Arg Ser Ser Tyr Leu Gly Ala Val Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp

115 120 125
cat tta tat gtc aac gta tct gag ctc tct ctg gtc aat ttt gag gaa 432

His Leu Tyr Val Asn Val Ser Glu Leu Ser Leu Val Asn Phe Glu Glu

130 135 140
tct cag acg ttt ttc ggc tta tat aag ctc 462

Ser Gln Thr Phe Phe Gly Leu Tyr Lys Leu

145 150
<210> 118

<211> 154
<212> PRT

<213> Homo sapiens
<220><223> Amino acid sequence of soluble recombinant of human FasL

<400> 118

His His His His His His Pro Ser Pro Pro Pro Glu Lys Lys Glu Leu

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

65 70 75 80
Ser His Lys Val Tyr Met Arg Asn Ser Lys Tyr Pro Gln Asp Leu Val
85 90 95
Met Met Glu Gly Lys Met Met Ser Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Met Trp
100 105 110
Ala Arg Ser Ser Tyr Leu Gly Ala Val Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp
115 120 125
His Leu Tyr Val Asn Val Ser Glu Leu Ser Leu Val Asn Phe Glu Glu

130 135 140
Ser Gln Thr Phe Phe Gly Leu Tyr Lys Leu
145 150

<210> 119

<211> 579

<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<220><221> CDS

<222> (1)..(579)

<220><223> Nucleotide sequence of soluble recombinant of Macaca fascicularis LIGHT

<400> 119

cat cat cat cat cat cat cat cat cat cat ggt ggt ggt agt ggt ggt 48
His His His His His His His His His His Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1	5	10	15	
ggt agt ggt ggt ggt agt atc gag gga cgg gac gga cac gga ggc tcc				96
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ile Glu Gly Arg Asp Gly His Gly Gly Ser				
20	25	30		
tgg gag cag ctg ata caa gag cga agg tct cac cag aat aac cca gca				144
Trp Glu Gln Leu Ile Gln Glu Arg Arg Ser His Gln Asn Asn Pro Ala				
35	40	45		
gca cat ctc aca ggg gcc aac tcc agc ttg acg ggc agc ggg gga ccg				192
Ala His Leu Thr Gly Ala Asn Ser Ser Leu Thr Gly Ser Gly Gly Pro				
50	55	60		
ctg cta tgg gag acc cag ctg ggc ctg gcc ttc ctg agg ggc ctc gac				240
Leu Leu Trp Glu Thr Gln Leu Gly Leu Ala Phe Leu Arg Gly Leu Asp				
65	70	75	80	
tac cac gat ggg gcc ctt gtg gcc aac aag gct ggc tac tac tac atc				288
Tyr His Asp Gly Ala Leu Val Ala Asn Lys Ala Gly Tyr Tyr Tyr Ile				
85	90	95		
tac tcc aag gtg cag ctg ggc ggt gtg ggc tgc ccg ctg ggc ctg gcc				336
Tyr Ser Lys Val Gln Leu Gly Gly Val Gly Cys Pro Leu Gly Leu Ala				
100	105	110		
agc acc atc acc cac ggc ctc tac aag cgc acg ccc cgc tac ccc gag				384
Ser Thr Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg Thr Pro Arg Tyr Pro Glu				
115	120	125		
gag ctg gag ctg ttg gtc agc cag cag tca ccc tgc gga cgg gcc acc				432
Glu Leu Glu Leu Leu Val Ser Gln Gln Ser Pro Cys Gly Arg Ala Thr				
130	135	140		
agc aac tcc cgc gtc tgg tgg gac agc agc ttc ctg ggt ggt gtg gtg				480
Ser Asn Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser Phe Leu Gly Gly Val Val				
145	150	155	160	
cac ctg gag gtt ggg gag gag gtg gtc gtc cgt gtg ctg gat gag cgc				528

His Leu Glu Val Gly Glu Glu Val Val Val Arg Val Leu Asp Glu Arg
165 170 175
ctg gtc cga ctg cgt gat ggc acc cgg tct tac ttc ggg gct ttc atg 576
Leu Val Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser Tyr Phe Gly Ala Phe Met
180 185 190
gtg 579
Val

<210> 120

<211> 193

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<220><223> Amino acid sequence of soluble recombinant of Macaca fascicularis LIGHT

<400> 120

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

Ser Asn Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser Phe Leu Gly Gly Val Val
 145 150 155 160
 His Leu Glu Val Gly Glu Glu Val Val Val Arg Val Leu Asp Glu Arg

165 170 175
 Leu Val Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser Tyr Phe Gly Ala Phe Met
 180 185 190
 Val

<210> 121

<211> 594

<212> DNA

<213> *Macaca fascicularis*

<220><221> CDS

<222> (1)..(594)

<220><223> Nucleotide sequence of soluble recombinant of *Macaca fascicularis* TL1A

<400> 121

cat cat cat cat cat cat ggt ggt ggt agt ggt ggt ggt agt ggt ggt 48
 His His His His His His Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15
 ggt agt cta aaa gga cag gag ttt gca cct tca cat cag caa gtt tat 96
 Gly Ser Leu Lys Gly Gln Glu Phe Ala Pro Ser His Gln Gln Val Tyr

20 25 30
 gca cct ctt aga gca gat gga gat aag cca agg gca cac ctg aca gtt 144
 Ala Pro Leu Arg Ala Asp Gly Asp Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Val

35 40 45
 gtg aga caa act ccc aca cag cac tta aaa aat cag ttc cca gct ctg 192
 Val Arg Gln Thr Pro Thr Gln His Leu Lys Asn Gln Phe Pro Ala Leu

50 55 60
 cac tgg gaa cat gaa cta ggc ctg gcc ttc acc aag aac cga atg aac 240
 His Trp Glu His Glu Leu Gly Leu Ala Phe Thr Lys Asn Arg Met Asn
 65 70 75 80

tat acc aac aaa ttc ctg ctg atc cca gag tcg gga gac tac ttc gtt 288

Tyr Thr Asn Lys Phe Leu Leu Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Val

85 90 95

tac tcc cag gtc aca ttc cgt ggg atg acc tct gag tgc agt gaa atc 336

Tyr Ser Gln Val Thr Phe Arg Gly Met Thr Ser Glu Cys Ser Glu Ile

100 105 110

aga caa gca ggc cga cca aac aag cca gac tcc atc act gtg gtc atc 384

Arg Gln Ala Gly Arg Pro Asn Lys Pro Asp Ser Ile Thr Val Val Ile

115 120 125

acc aag gta aca gac agc tac cct gag cca acc cag ctc ctc atg ggg 432

Thr Lys Val Thr Asp Ser Tyr Pro Glu Pro Thr Gln Leu Leu Met Gly

130 135 140

acc aag tct gtg tgt gaa gta ggc agt aac tgg ttc cag ccc atc tac 480

Thr Lys Ser Val Cys Glu Val Gly Ser Asn Trp Phe Gln Pro Ile Tyr

145 150 155 160

ctc gga gcc atg ttc tcc ttg caa gaa ggg gac aag ctc atg gtg aac 528

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

165 170 175

gtc agt gac atc tct ttg gtg gat tac aca aaa gaa gat aaa acc ttc 576

Val Ser Asp Ile Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe

180 185 190

ttt gga gcc ttc tta cta 594

Phe Gly Ala Phe Leu Leu

195

<210> 122

<211> 198

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<220><223> Amino acid sequence of soluble recombinant of Macaca fascicularis TL1A

<400> 122

His His His His His His Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15
 Gly Ser Leu Lys Gly Gln Glu Phe Ala Pro Ser His Gln Gln Val Tyr

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

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

 145 150 155 160
 Leu Gly Ala Met Phe Ser Leu Gln Glu Gly Asp Lys Leu Met Val Asn
 165 170 175
 Val Ser Asp Ile Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe
 180 185 190
 Phe Gly Ala Phe Leu Leu
 195
 <210> 123
 <211> 462
 <212> DNA
 <213> *Macaca fascicularis*
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(462)

<220><223> Nucleotide sequence of soluble recombinant of *Macaca fascicularis* FasL

<400> 123

cat cat cat cat cat cat ccc agt cca ccc cct gag aaa aag gag cag 48

His His His His His His Pro Ser Pro Pro Pro Glu Lys Lys Glu Gln

1 5 10 15

agg aaa gtg gcc cat tta aca ggc aag ccc aac tca agg tcc atg cct 96

Arg Lys Val Ala His Leu Thr Gly Lys Pro Asn Ser Arg Ser Met Pro

20 25 30

ctg gaa tgg gaa gac acc tat gga att gtc ctg ctt tct gga gtg aag 144

Leu Glu Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Ile Val Leu Leu Ser Gly Val Lys

35 40 45

tat aag aag ggt ggc ctt gtg atc aat gaa act ggg ctg tac ttt gta 192

Tyr Lys Lys Gly Gly Leu Val Ile Asn Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val

50 55 60

tat tcc aaa gta tac ttc cgg ggt caa tct tgc acc aac ctg ccc ctg 240

Tyr Ser Lys Val Tyr Phe Arg Gly Gln Ser Cys Thr Asn Leu Pro Leu

65 70 75 80

agc cac aag gtc tac atg agg aac tct aag tat ccc cag gat ctg gtg 288

Ser His Lys Val Tyr Met Arg Asn Ser Lys Tyr Pro Gln Asp Leu Val

85 90 95

atg atg gag ggg aag atg atg agc tac tgc act act ggg cag atg tgg 336

Met Met Glu Gly Lys Met Met Ser Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Met Trp

100 105 110

gcc cac agc agc tac ctg ggg gca gtg ttc aat ctt acc agt gct gat 384

Ala His Ser Ser Tyr Leu Gly Ala Val Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp

115 120 125

cat tta tat gtc aat gta tct gag ctc tct ctg gtc aat ttt gag gaa 432

His Leu Tyr Val Asn Val Ser Glu Leu Ser Leu Val Asn Phe Glu Glu

130 135 140

tct cag aca ttt ttt ggc cta tat aag ctc

462

Ser Gln Thr Phe Phe Gly Leu Tyr Lys Leu

145 150

<210> 124

<211> 154

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<220><223> Amino acid sequence of soluble recombinant of *Macaca fascicularis* FasL

<400> 124

His His His His His His Pro Ser Pro Pro Pro Glu Lys Lys Glu Gln

1 5 10 15

Arg Lys Val Ala His Leu Thr Gly Lys Pro Asn Ser Arg Ser Met Pro

20 25 30

Leu Glu Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Ile Val Leu Leu Ser Gly Val Lys

35 40 45

Tyr Lys Lys Gly Gly Leu Val Ile Asn Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val

50 55 60

Tyr Ser Lys Val Tyr Phe Arg Gly Gln Ser Cys Thr Asn Leu Pro Leu

65 70 75 80

Ser His Lys Val Tyr Met Arg Asn Ser Lys Tyr Pro Gln Asp Leu Val

85 90 95

Met Met Glu Gly Lys Met Met Ser Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Met Trp

100 105 110

Ala His Ser Ser Tyr Leu Gly Ala Val Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp

115 120 125

His Leu Tyr Val Asn Val Ser Glu Leu Ser Leu Val Asn Phe Glu Glu

130 135 140

Ser Gln Thr Phe Phe Gly Leu Tyr Lys Leu

145 150

<210> 125

<211> 582

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> CDS

<222> (1)..(582)

<220><223> Nucleotide sequence of soluble recombinant of mouse LIGHT

<400> 125

cat cat cat cat cat cat cat cat cat cat ggt ggt ggt agt ggt ggt 48

His His His His His His His His His His Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

ggt agt ggt ggt ggt agt atc gag gga cgg gat gga ggc aaa ggc tcc 96

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ile Glu Gly Arg Asp Gly Gly Lys Gly Ser

20 25 30

tgg gag aag ctg ata caa gat caa cga tct cac cag gcc aac cca gca 144

Trp Glu Lys Leu Ile Gln Asp Gln Arg Ser His Gln Ala Asn Pro Ala

35 40 45

gca cat ctt aca gga gcc aac gcc agc ttg ata ggt att ggt gga cct 192

Ala His Leu Thr Gly Ala Asn Ala Ser Leu Ile Gly Ile Gly Gly Pro

50 55 60

ctg tta tgg gag aca cga ctt ggc ctg gcc ttc ttg agg ggc ttg acg 240

Leu Leu Trp Glu Thr Arg Leu Gly Leu Ala Phe Leu Arg Gly Leu Thr

65 70 75 80

tat cat gat ggg gcc ctg gtg acc atg gag ccc ggt tac tac tat gtg 288

Tyr His Asp Gly Ala Leu Val Thr Met Glu Pro Gly Tyr Tyr Tyr Val

85 90 95

tac tcc aaa gtg cag ctg agc ggc gtg ggc tgc ccc cag ggg ctg gcc 336

Tyr Ser Lys Val Gln Leu Ser Gly Val Gly Cys Pro Gln Gly Leu Ala

100 105 110

aat ggc ctc ccc atc acc cat gga cta tac aag cgc aca tcc cgc tac 384

Asn Gly Leu Pro Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg Thr Ser Arg Tyr

115 120 125

ccg aag gag tta gaa ctg ctg gtc agt cgg cgg tca ccc tgt ggc cgg 432

Pro Lys Glu Leu Glu Leu Leu Val Ser Arg Arg Ser Pro Cys Gly Arg

130	135	140	
gcc aac agc tcc cga gtc tgg tgg gac agc agc ttc ctg ggc ggc gtg			480
Ala Asn Ser Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser Phe Leu Gly Gly Val			
145	150	155	160
gta cat ctg gag gct ggg gaa gag gtg gtg gtc cgc gtg cct gga aac			528
Val His Leu Glu Ala Gly Glu Glu Val Val Val Arg Val Pro Gly Asn			
165	170	175	
cgc ctg gtc aga cca cgt gac ggc acc agg tcc tat ttc gga gct ttc			576
Arg Leu Val Arg Pro Arg Asp Gly Thr Arg Ser Tyr Phe Gly Ala Phe			
180	185	190	
atg gtc			582
Met Val			

<210> 126

<211> 194

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><223> Amino acid sequence of soluble recombinant of mouse LIGHT

<400> 126

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

85 90 95
Tyr Ser Lys Val Gln Leu Ser Gly Val Gly Cys Pro Gln Gly Leu Ala
100 105 110
Asn Gly Leu Pro Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg Thr Ser Arg Tyr

115 120 125
Pro Lys Glu Leu Glu Leu Leu Val Ser Arg Arg Ser Pro Cys Gly Arg
130 135 140
Ala Asn Ser Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser Phe Leu Gly Gly Val
145 150 155 160
Val His Leu Glu Ala Gly Glu Glu Val Val Val Arg Val Pro Gly Asn
165 170 175
Arg Leu Val Arg Pro Arg Asp Gly Thr Arg Ser Tyr Phe Gly Ala Phe

180 185 190
Met Val

<210> 127

<211> 585

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> CDS

<222> (1)..(585)

<220><223> Nucleotide sequence of soluble recombinant of mouse TL1A

<400> 127

cat cat cat cat cat cat ggt ggt ggt agt ggt ggt ggt agt ggt ggt 48

His His His His His His Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

ggt agt ata aca gaa gag agg tct gag cct tca cca cag caa gtt tac 96

Gly Ser Ile Thr Glu Glu Arg Ser Glu Pro Ser Pro Gln Gln Val Tyr

20 25 30

tca cct ccc aga ggc aag ccg aga gca cac ctg aca att aag aaa caa 144

Ser Pro Pro Arg Gly Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Ile Lys Lys Gln

35 40 45

acc cca gca cca cat ctg aaa aat cag ctc tct gct cta cac tgg gaa	192
Thr Pro Ala Pro His Leu Lys Asn Gln Leu Ser Ala Leu His Trp Glu	
50 55 60	
cat gac cta ggg atg gcc ttc acc aag aac ggg atg aag tac atc aac	240
His Asp Leu Gly Met Ala Phe Thr Lys Asn Gly Met Lys Tyr Ile Asn	
65 70 75 80	
aaa tcc ctg gtg atc cca gag tca gga gac tat ttc atc tac tcc cag	288
Lys Ser Leu Val Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Ile Tyr Ser Gln	
85 90 95	
atc aca ttc cga ggg acc aca tct gtg tgt ggt gac atc agt cgg ggg	336
Ile Thr Phe Arg Gly Thr Thr Ser Val Cys Gly Asp Ile Ser Arg Gly	
100 105 110	
aga cga cca aac aag cca gac tcc atc acc atg gtt atc acc aag gta	384
Arg Arg Pro Asn Lys Pro Asp Ser Ile Thr Met Val Ile Thr Lys Val	
115 120 125	
gca gac agc tac cct gag cct gcc cgc cta cta aca ggg tcc aag tct	432
Ala Asp Ser Tyr Pro Glu Pro Ala Arg Leu Leu Thr Gly Ser Lys Ser	
130 135 140	
gtg tgt gaa ata agc aac aac tgg ttc cag tcc ctc tac ctt ggg gcc	480
Val Cys Glu Ile Ser Asn Asn Trp Phe Gln Ser Leu Tyr Leu Gly Ala	
145 150 155 160	
acg ttc tcc ttg gaa gaa gga gac aga cta atg gta aac gtc agt gac	528
Thr Phe Ser Leu Glu Glu Gly Asp Arg Leu Met Val Asn Val Ser Asp	
165 170 175	
atc tcc ttg gtg gat tac aca aaa gaa gat aaa act ttc ttt gga gct	576
Ile Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe Phe Gly Ala	
180 185 190	
ttc ttg cta	585
Phe Leu Leu	

195

<210> 128

<211> 195

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><223> Amino acid sequence of soluble recombinant of mouse TL1A

<400> 128

His His His His His His Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Ser Ile Thr Glu Glu Arg Ser Glu Pro Ser Pro Gln Gln Val Tyr

20 25 30

Ser Pro Pro Arg Gly Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Ile Lys Lys Gln

35 40 45

Thr Pro Ala Pro His Leu Lys Asn Gln Leu Ser Ala Leu His Trp Glu

50 55 60

His Asp Leu Gly Met Ala Phe Thr Lys Asn Gly Met Lys Tyr Ile Asn

65 70 75 80

Lys Ser Leu Val Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Ile Tyr Ser Gln

85 90 95

Ile Thr Phe Arg Gly Thr Thr Ser Val Cys Gly Asp Ile Ser Arg Gly

100 105 110

Arg Arg Pro Asn Lys Pro Asp Ser Ile Thr Met Val Ile Thr Lys Val

115 120 125

Ala Asp Ser Tyr Pro Glu Pro Ala Arg Leu Leu Thr Gly Ser Lys Ser

130 135 140

Val Cys Glu Ile Ser Asn Asn Trp Phe Gln Ser Leu Tyr Leu Gly Ala

145 150 155 160

Thr Phe Ser Leu Glu Glu Gly Asp Arg Leu Met Val Asn Val Ser Asp

165 170 175

Ile Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe Phe Gly Ala

180 185 190

Phe Leu Leu

195

<210> 129

<211> 462

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> CDS

<222> (1)..(462)

<220><223> Nucleotide sequence of soluble recombinant of mouse FasL

<400> 129

cat cat cat cat cat cat ccc agt aca ccc tct gaa aaa aaa gag ccg 48

His His His His His His Pro Ser Thr Pro Ser Glu Lys Lys Glu Pro

1 5 10 15

agg agt gtg gcc cat tta aca ggg aac ccc cac tca agg tcc atc cct 96

Arg Ser Val Ala His Leu Thr Gly Asn Pro His Ser Arg Ser Ile Pro

20 25 30

ctg gaa tgg gaa gac aca tat gga acc gct ctg atc tct gga gtg aag 144

Leu Glu Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Thr Ala Leu Ile Ser Gly Val Lys

35 40 45

tat aag aaa ggt ggc ctt gtg atc aac gaa act ggg ttg tac ttc gtg 192

Tyr Lys Lys Gly Gly Leu Val Ile Asn Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val

50 55 60

tat tcc aaa gta tac ttc cgg ggt cag tct tgc aac aac cag ccc cta 240

Tyr Ser Lys Val Tyr Phe Arg Gly Gln Ser Cys Asn Asn Gln Pro Leu

65 70 75 80

aac cac aag gtc tat atg agg aac tct aag tat cct gag gat ctg gtg 288

Asn His Lys Val Tyr Met Arg Asn Ser Lys Tyr Pro Glu Asp Leu Val

85 90 95

cta atg gag gag aag agg ttg aac tac tgc act act gga cag ata tgg 336

Leu Met Glu Glu Lys Arg Leu Asn Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Ile Trp

100 105 110

gcc cac agc agc tac ctg ggg gca gta ttc aat ctt acc agt gct gac 384

Ala His Ser Ser Tyr Leu Gly Ala Val Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp
115 120 125

cat tta tat gtc aac ata tct caa ctc tct ctg atc aat ttt gag gaa 432

His Leu Tyr Val Asn Ile Ser Gln Leu Ser Leu Ile Asn Phe Glu Glu
130 135 140

tct aag acc ttt ttc ggc tta tat aag ctc 462

Ser Lys Thr Phe Phe Gly Leu Tyr Lys Leu
145 150

<210> 130

<211> 154

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><223> Amino acid sequence of soluble recombinant of mouse FasL

<400> 130

His His His His His His Pro Ser Thr Pro Ser Glu Lys Lys Glu Pro
1 5 10 15

Arg Ser Val Ala His Leu Thr Gly Asn Pro His Ser Arg Ser Ile Pro
20 25 30

Leu Glu Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Thr Ala Leu Ile Ser Gly Val Lys
35 40 45

Tyr Lys Lys Gly Gly Leu Val Ile Asn Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val

50 55 60

Tyr Ser Lys Val Tyr Phe Arg Gly Gln Ser Cys Asn Asn Gln Pro Leu
65 70 75 80

Asn His Lys Val Tyr Met Arg Asn Ser Lys Tyr Pro Glu Asp Leu Val
85 90 95

Leu Met Glu Glu Lys Arg Leu Asn Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Ile Trp
100 105 110

Ala His Ser Ser Tyr Leu Gly Ala Val Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp

115 120 125

His Leu Tyr Val Asn Ile Ser Gln Leu Ser Leu Ile Asn Phe Glu Glu

130 135 140
 Ser Lys Thr Phe Phe Gly Leu Tyr Lys Leu
 145 150
 <210> 131
 <211> 501
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(501)
 <220><223> Nucleotide sequence of extracellular region of human LIGHT (Asp74-Val240)
 <400> 131
 gac gga cct gca ggc tcc tgg gag cag ctg ata caa gag cga agg tct 48
 Asp Gly Pro Ala Gly Ser Trp Glu Gln Leu Ile Gln Glu Arg Arg Ser
 1 5 10 15
 cac gag gtc aac cca gca gcg cat ctc aca ggg gcc aac tcc agc ttg 96
 His Glu Val Asn Pro Ala Ala His Leu Thr Gly Ala Asn Ser Ser Leu
 20 25 30
 acc ggc agc ggg ggg ccg ctg tta tgg gag act cag ctg ggc ctg gcc 144
 Thr Gly Ser Gly Gly Pro Leu Leu Trp Glu Thr Gln Leu Gly Leu Ala
 35 40 45
 ttc ctg agg ggc ctc agc tac cac gat ggg gcc ctt gtg gtc acc aaa 192
 Phe Leu Arg Gly Leu Ser Tyr His Asp Gly Ala Leu Val Val Thr Lys
 50 55 60
 gct ggc tac tac tac atc tac tcc aag gtg cag ctg ggc ggt gtg ggc 240
 Ala Gly Tyr Tyr Tyr Ile Tyr Ser Lys Val Gln Leu Gly Gly Val Gly
 65 70 75 80
 tgc ccg ctg ggc ctg gcc agc acc atc acc cac ggc ctc tac aag cgc 288
 Cys Pro Leu Gly Leu Ala Ser Thr Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg
 85 90 95
 aca ccc cgc tac ccc gag gag ctg gag ctg ttg gtc agc cag cag tca 336
 Thr Pro Arg Tyr Pro Glu Glu Leu Glu Leu Leu Val Ser Gln Gln Ser
 100 105 110

ccc tgc gga cgg gcc acc agc agc tcc cgg gtc tgg tgg gac agc agc 384

Pro Cys Gly Arg Ala Thr Ser Ser Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser

115 120 125

ttc ctg ggt ggt gtg gta cac ctg gag gct ggg gag aag gtg gtc gtc 432

Phe Leu Gly Gly Val Val His Leu Glu Ala Gly Glu Lys Val Val Val

130 135 140

cgt gtg ctg gat gaa cgc ctg gtt cga ctg cgt gat ggt acc cgg tct 480

Arg Val Leu Asp Glu Arg Leu Val Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser

145 150 155 160

tac ttc ggg gct ttc atg gtg 501

Tyr Phe Gly Ala Phe Met Val

165

<210> 132

<211> 167

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of extracellular region of human LIGHT (Asp74-Val240)

<400> 132

Asp Gly Pro Ala Gly Ser Trp Glu Gln Leu Ile Gln Glu Arg Arg Ser

1 5 10 15

His Glu Val Asn Pro Ala Ala His Leu Thr Gly Ala Asn Ser Ser Leu

20 25 30

Thr Gly Ser Gly Gly Pro Leu Leu Trp Glu Thr Gln Leu Gly Leu Ala

35 40 45

Phe Leu Arg Gly Leu Ser Tyr His Asp Gly Ala Leu Val Val Thr Lys

50 55 60

Ala Gly Tyr Tyr Tyr Ile Tyr Ser Lys Val Gln Leu Gly Gly Val Gly

65 70 75 80

Cys Pro Leu Gly Leu Ala Ser Thr Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg

85 90 95

Thr Pro Arg Tyr Pro Glu Glu Leu Glu Leu Leu Val Ser Gln Gln Ser

100 105 110
Pro Cys Gly Arg Ala Thr Ser Ser Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser
115 120 125
Phe Leu Gly Gly Val Val His Leu Glu Ala Gly Glu Lys Val Val Val

130 135 140
Arg Val Leu Asp Glu Arg Leu Val Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser
145 150 155 160
Tyr Phe Gly Ala Phe Met Val

165

<210> 133

<211> 501

<212> DNA

<213> *Macaca fascicularis*

<220><221> CDS

<222> (1)..(501)

<220><223> Nucleotide sequence of extracellular region of *Macaca fascicularis* LIGHT (Asp74-Val240)

<400> 133

gac gga cac gga ggc tcc tgg gag cag ctg ata caa gag cga agg tct 48

Asp Gly His Gly Gly Ser Trp Glu Gln Leu Ile Gln Glu Arg Arg Ser

1 5 10 15
cac cag aat aac cca gca gca cat ctc aca ggg gcc aac tcc agc ttg 96

His Gln Asn Asn Pro Ala Ala His Leu Thr Gly Ala Asn Ser Ser Leu

20 25 30
acg ggc agc ggg gga ccg ctg cta tgg gag acc cag ctg ggc ctg gcc 144

Thr Gly Ser Gly Gly Pro Leu Leu Trp Glu Thr Gln Leu Gly Leu Ala

35 40 45
ttc ctg agg ggc ctc gac tac cac gat ggg gcc ctt gtg gcc aac aag 192

Phe Leu Arg Gly Leu Asp Tyr His Asp Gly Ala Leu Val Ala Asn Lys

50 55 60
gct ggc tac tac tac atc tac tcc aag gtg cag ctg ggc ggt gtg ggc 240

Ala Gly Tyr Tyr Tyr Ile Tyr Ser Lys Val Gln Leu Gly Gly Val Gly

65	70	75	80	
tgc ccg ctg ggc ctg gcc agc acc atc acc cac ggc ctc tac aag cgc				288
Cys Pro Leu Gly Leu Ala Ser Thr Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg				
85	90	95		
acg ccc cgc tac ccc gag gag ctg gag ctg ttg gtc agc cag cag tca				336
Thr Pro Arg Tyr Pro Glu Glu Leu Glu Leu Leu Val Ser Gln Gln Ser				
100	105	110		
ccc tgc gga cgg gcc acc agc aac tcc cgc gtc tgg tgg gac agc agc				384
Pro Cys Gly Arg Ala Thr Ser Asn Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser				
115	120	125		
ttc ctg ggt ggt gtg gtg cac ctg gag gtt ggg gag gag gtg gtc gtc				432
Phe Leu Gly Gly Val Val His Leu Glu Val Gly Glu Glu Val Val Val				
130	135	140		
cgt gtg ctg gat gag cgc ctg gtc cga ctg cgt gat ggc acc cgg tct				480
Arg Val Leu Asp Glu Arg Leu Val Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser				
145	150	155	160	
tac ttc ggg gct ttc atg gtg				501
Tyr Phe Gly Ala Phe Met Val				
165				
<210> 134				
<211> 167				
<212> PRT				
<213> Macaca fascicularis				
<220><223> Amino acid sequence of extracellular region of Macaca fascicularis LIGHT (Asp74-Val240)				
<400> 134				
Asp Gly His Gly Gly Ser Trp Glu Gln Leu Ile Gln Glu Arg Arg Ser				
1	5	10	15	
His Gln Asn Asn Pro Ala Ala His Leu Thr Gly Ala Asn Ser Ser Leu				
20	25	30		
Thr Gly Ser Gly Gly Pro Leu Leu Trp Glu Thr Gln Leu Gly Leu Ala				
35	40	45		

Phe Leu Arg Gly Leu Asp Tyr His Asp Gly Ala Leu Val Ala Asn Lys
50 55 60

Ala Gly Tyr Tyr Tyr Ile Tyr Ser Lys Val Gln Leu Gly Gly Val Gly

65 70 75 80
Cys Pro Leu Gly Leu Ala Ser Thr Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg
85 90 95

Thr Pro Arg Tyr Pro Glu Glu Leu Glu Leu Leu Val Ser Gln Gln Ser
100 105 110

Pro Cys Gly Arg Ala Thr Ser Asn Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser
115 120 125

Phe Leu Gly Gly Val Val His Leu Glu Val Gly Glu Glu Val Val Val

130 135 140
Arg Val Leu Asp Glu Arg Leu Val Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser
145 150 155 160

Tyr Phe Gly Ala Phe Met Val
165

<210> 135

<211> 504

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> CDS

<222> (1)..(504)

<220><223> Nucleotide sequence of extracellular region of mouse LIGHT (Asp74-Val240)

<400> 135

gat gga ggc aaa ggc tcc tgg gag aag ctg ata caa gat caa cga tct 48

Asp Gly Gly Lys Gly Ser Trp Glu Lys Leu Ile Gln Asp Gln Arg Ser
1 5 10 15

cac cag gcc aac cca gca gca cat ctt aca gga gcc aac gcc agc ttg 96

His Gln Ala Asn Pro Ala Ala His Leu Thr Gly Ala Asn Ala Ser Leu
20 25 30

ata ggt att ggt gga cct ctg tta tgg gag aca cga ctt ggc ctg gcc 144

Ile Gly Ile Gly Gly Pro Leu Leu Trp Glu Thr Arg Leu Gly Leu Ala

35 40 45
ttc ttg agg ggc ttg acg tat cat gat ggg gcc ctg gtg acc atg gag 192
Phe Leu Arg Gly Leu Thr Tyr His Asp Gly Ala Leu Val Thr Met Glu

50 55 60
ccc ggt tac tac tat gtg tac tcc aaa gtg cag ctg agc ggc gtg ggc 240
Pro Gly Tyr Tyr Tyr Val Tyr Ser Lys Val Gln Leu Ser Gly Val Gly
65 70 75 80

tgc ccc cag ggg ctg gcc aat ggc ctc ccc atc acc cat gga cta tac 288
Cys Pro Gln Gly Leu Ala Asn Gly Leu Pro Ile Thr His Gly Leu Tyr

85 90 95
aag cgc aca tcc cgc tac ccg aag gag tta gaa ctg ctg gtc agt cgg 336
Lys Arg Thr Ser Arg Tyr Pro Lys Glu Leu Glu Leu Leu Val Ser Arg

100 105 110
cgg tca ccc tgt ggc cgg gcc aac agc tcc cga gtc tgg tgg gac agc 384

Arg Ser Pro Cys Gly Arg Ala Asn Ser Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser
115 120 125

agc ttc ctg ggc ggc gtg gta cat ctg gag gct ggg gaa gag gtg gtg 432
Ser Phe Leu Gly Gly Val Val His Leu Glu Ala Gly Glu Glu Val Val

130 135 140
gtc cgc gtg cct gga aac cgc ctg gtc aga cca cgt gac ggc acc agg 480
Val Arg Val Pro Gly Asn Arg Leu Val Arg Pro Arg Asp Gly Thr Arg

145 150 155 160
tcc tat ttc gga gct ttc atg gtc 504

Ser Tyr Phe Gly Ala Phe Met Val

165

<210> 136

<211> 168

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><223> Amino acid sequence of extracellular region of mouse LIGHT (Asp74-Val240)

<400> 136

Asp Gly Gly Lys Gly Ser Trp Glu Lys Leu Ile Gln Asp Gln Arg Ser

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

65 70 75 80
Cys Pro Gln Gly Leu Ala Asn Gly Leu Pro Ile Thr His Gly Leu Tyr
85 90 95
Lys Arg Thr Ser Arg Tyr Pro Lys Glu Leu Glu Leu Leu Val Ser Arg
100 105 110
Arg Ser Pro Cys Gly Arg Ala Asn Ser Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser
115 120 125
Ser Phe Leu Gly Gly Val Val His Leu Glu Ala Gly Glu Glu Val Val

130 135 140
Val Arg Val Pro Gly Asn Arg Leu Val Arg Pro Arg Asp Gly Thr Arg
145 150 155 160
Ser Tyr Phe Gly Ala Phe Met Val

165

<210> 137

<211> 540

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(540)

<220><223> Nucleotide sequence of extracellular region of human TL1A (Leu72-Leu251)

<400> 137

cta aaa gga cag gag ttt gca cct tca cat cag caa gtt tat gca cct	48
Leu Lys Gly Gln Glu Phe Ala Pro Ser His Gln Gln Val Tyr Ala Pro	
1 5 10 15	
ctt aga gca gac gga gat aag cca agg gca cac ctg aca gtt gtg aga	96
Leu Arg Ala Asp Gly Asp Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Val Val Arg	
20 25 30	
caa act ccc aca cag cac ttt aaa aat cag ttc cca gct ctg cac tgg	144
Gln Thr Pro Thr Gln His Phe Lys Asn Gln Phe Pro Ala Leu His Trp	
35 40 45	
gaa cat gaa cta ggc ctg gcc ttc acc aag aac cga atg aac tat acc	192
Glu His Glu Leu Gly Leu Ala Phe Thr Lys Asn Arg Met Asn Tyr Thr	
50 55 60	
aac aaa ttc ctg ctg atc cca gag tcg gga gac tac ttc att tac tcc	240
Asn Lys Phe Leu Leu Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Ile Tyr Ser	
65 70 75 80	
cag gtc aca ttc cgt ggg atg acc tct gag tgc agt gaa atc aga caa	288
Gln Val Thr Phe Arg Gly Met Thr Ser Glu Cys Ser Glu Ile Arg Gln	
85 90 95	
gca ggc cga cca aac aag cca gac tcc atc act gtg gtc atc acc aag	336
Ala Gly Arg Pro Asn Lys Pro Asp Ser Ile Thr Val Val Ile Thr Lys	
100 105 110	
gta aca gac agc tac cct gag cca acc cag ctc ctc atg ggg acc aag	384
Val Thr Asp Ser Tyr Pro Glu Pro Thr Gln Leu Leu Met Gly Thr Lys	
115 120 125	
tct gta tgc gaa gta ggt agc aac tgg ttc cag ccc atc tac ctc gga	432
Ser Val Cys Glu Val Gly Ser Asn Trp Phe Gln Pro Ile Tyr Leu Gly	
130 135 140	
gcc atg ttc tcc ttg caa gaa ggg gac aag cta atg gtg aac gtc agt	480
Ala Met Phe Ser Leu Gln Glu Gly Asp Lys Leu Met Val Asn Val Ser	

145 150 155 160
gac atc tct ttg gtg gat tac aca aaa gaa gat aaa acc ttc ttt gga 528
Asp Ile Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe Phe Gly
 165 170 175
gcc ttc tta cta 540
Ala Phe Leu Leu
 180

<210> 138

<211> 180

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of extracellular region of human TL1A (Leu72-Leu251)

<400> 138

Leu Lys Gly Gln Glu Phe Ala Pro Ser His Gln Gln Val Tyr Ala Pro

1 5 10 15

Leu Arg Ala Asp Gly Asp Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Val Val Arg

20 25 30

Gln Thr Pro Thr Gln His Phe Lys Asn Gln Phe Pro Ala Leu His Trp

35 40 45

Glu His Glu Leu Gly Leu Ala Phe Thr Lys Asn Arg Met Asn Tyr Thr

50 55 60

Asn Lys Phe Leu Leu Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Ile Tyr Ser

65 70 75 80

Gln Val Thr Phe Arg Gly Met Thr Ser Glu Cys Ser Glu Ile Arg Gln

85 90 95

Ala Gly Arg Pro Asn Lys Pro Asp Ser Ile Thr Val Val Ile Thr Lys

100 105 110

Val Thr Asp Ser Tyr Pro Glu Pro Thr Gln Leu Leu Met Gly Thr Lys

115 120 125

Ser Val Cys Glu Val Gly Ser Asn Trp Phe Gln Pro Ile Tyr Leu Gly

130 135 140

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

145 150 155 160
 Asp Ile Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe Phe Gly
 165 170 175

Ala Phe Leu Leu
 180

<210> 139

<211> 540

<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<220><221> CDS

<222> (1)..(540)

<220><223> Nucleotide sequence of extracellular region of Macaca fascicularis TL1A (Leu72-Leu251)

<400> 139

cta aaa gga cag gag ttt gca cct tca cat cag caa gtt tat gca cct 48

Leu Lys Gly Gln Glu Phe Ala Pro Ser His Gln Gln Val Tyr Ala Pro

1 5 10 15

ctt aga gca gat gga gat aag cca agg gca cac ctg aca gtt gtg aga 96

Leu Arg Ala Asp Gly Asp Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Val Val Arg

20 25 30

caa act ccc aca cag cac tta aaa aat cag ttc cca gct ctg cac tgg 144

Gln Thr Pro Thr Gln His Leu Lys Asn Gln Phe Pro Ala Leu His Trp

35 40 45

gaa cat gaa cta ggc ctg gcc ttc acc aag aac cga atg aac tat acc 192

Glu His Glu Leu Gly Leu Ala Phe Thr Lys Asn Arg Met Asn Tyr Thr

50 55 60

aac aaa ttc ctg ctg atc cca gag tcg gga gac tac ttc gtt tac tcc 240

Asn Lys Phe Leu Leu Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Val Tyr Ser

65 70 75 80

cag gtc aca ttc cgt ggg atg acc tct gag tgc agt gaa atc aga caa 288

Gln Val Thr Phe Arg Gly Met Thr Ser Glu Cys Ser Glu Ile Arg Gln

85 90 95

gca ggc cga cca aac aag cca gac tcc atc act gtg gtc atc acc aag 336

Ala Gly Arg Pro Asn Lys Pro Asp Ser Ile Thr Val Val Ile Thr Lys

100 105 110

gta aca gac agc tac cct gag cca acc cag ctc ctc atg ggg acc aag 384

Val Thr Asp Ser Tyr Pro Glu Pro Thr Gln Leu Leu Met Gly Thr Lys

115 120 125

tct gtg tgt gaa gta ggc agt aac tgg ttc cag ccc atc tac ctc gga 432

Ser Val Cys Glu Val Gly Ser Asn Trp Phe Gln Pro Ile Tyr Leu Gly

130 135 140

gcc atg ttc tcc ttg caa gaa ggg gac aag ctc atg gtg aac gtc agt 480

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

145 150 155 160

gac atc tct ttg gtg gat tac aca aaa gaa gat aaa acc ttc ttt gga 528

Asp Ile Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe Phe Gly

165 170 175

gcc ttc tta cta 540

Ala Phe Leu Leu

180

<210> 140

<211> 180

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<220><223> Amino acid sequence of extracellular region of Macaca fascicularis TL1A (Leu72-Leu251)

<400> 140

Leu Lys Gly Gln Glu Phe Ala Pro Ser His Gln Gln Val Tyr Ala Pro

1 5 10 15

Leu Arg Ala Asp Gly Asp Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Val Val Arg

20 25 30

Gln Thr Pro Thr Gln His Leu Lys Asn Gln Phe Pro Ala Leu His Trp

35 40 45

Glu His Glu Leu Gly Leu Ala Phe Thr Lys Asn Arg Met Asn Tyr Thr

50 55 60

Asn Lys Phe Leu Leu Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Val Tyr Ser

65 70 75 80

Gln Val Thr Phe Arg Gly Met Thr Ser Glu Cys Ser Glu Ile Arg Gln

85 90 95

Ala Gly Arg Pro Asn Lys Pro Asp Ser Ile Thr Val Val Ile Thr Lys

100 105 110

Val Thr Asp Ser Tyr Pro Glu Pro Thr Gln Leu Leu Met Gly Thr Lys

115 120 125

Ser Val Cys Glu Val Gly Ser Asn Trp Phe Gln Pro Ile Tyr Leu Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ile Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe Phe Gly

165 170 175

Ala Phe Leu Leu

180

<210> 141

<211> 531

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> CDS

<222> (1)..(531)

<220><223> Nucleotide sequence of extracellular region of mouse TL1A (Ile94-Leu270)

<400> 141

ata aca gaa gag agg tct gag cct tca cca cag caa gtt tac tca cct 48

Ile Thr Glu Glu Arg Ser Glu Pro Ser Pro Gln Gln Val Tyr Ser Pro

1 5 10 15

ccc aga ggc aag ccg aga gca cac ctg aca att aag aaa caa acc cca 96

Pro Arg Gly Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Ile Lys Lys Gln Thr Pro

20 25 30

gca cca cat ctg aaa aat cag ctc tct gct cta cac tgg gaa cat gac 144

Ala Pro His Leu Lys Asn Gln Leu Ser Ala Leu His Trp Glu His Asp
35 40 45
cta ggg atg gcc ttc acc aag aac ggg atg aag tac atc aac aaa tcc 192
Leu Gly Met Ala Phe Thr Lys Asn Gly Met Lys Tyr Ile Asn Lys Ser
50 55 60
ctg gtg atc cca gag tca gga gac tat ttc atc tac tcc cag atc aca 240
Leu Val Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Ile Tyr Ser Gln Ile Thr
65 70 75 80
ttc cga ggg acc aca tct gtg tgt ggt gac atc agt cgg ggg aga cga 288
Phe Arg Gly Thr Thr Ser Val Cys Gly Asp Ile Ser Arg Gly Arg Arg
85 90 95
cca aac aag cca gac tcc atc acc atg gtt atc acc aag gta gca gac 336
Pro Asn Lys Pro Asp Ser Ile Thr Met Val Ile Thr Lys Val Ala Asp
100 105 110
agc tac cct gag cct gcc cgc cta cta aca ggg tcc aag tct gtg tgt 384
Ser Tyr Pro Glu Pro Ala Arg Leu Leu Thr Gly Ser Lys Ser Val Cys
115 120 125
gaa ata agc aac aac tgg ttc cag tcc ctc tac ctt ggg gcc acg ttc 432
Glu Ile Ser Asn Asn Trp Phe Gln Ser Leu Tyr Leu Gly Ala Thr Phe
130 135 140
tcc ttg gaa gaa gga gac aga cta atg gta aac gtc agt gac atc tcc 480
Ser Leu Glu Glu Gly Asp Arg Leu Met Val Asn Val Ser Asp Ile Ser
145 150 155 160
ttg gtg gat tac aca aaa gaa gat aaa act ttc ttt gga gct ttc ttg 528
Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe Phe Gly Ala Phe Leu
165 170 175
cta 531
Leu

<210> 142

<211> 177

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><223> Amino acid sequence of extracellular region of mouse TL1A (Ile94-Leu270)

<400> 142

Ile Thr Glu Glu Arg Ser Glu Pro Ser Pro Gln Gln Val Tyr Ser Pro

1 5 10 15

Pro Arg Gly Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Ile Lys Lys Gln Thr Pro

20 25 30

Ala Pro His Leu Lys Asn Gln Leu Ser Ala Leu His Trp Glu His Asp

35 40 45

Leu Gly Met Ala Phe Thr Lys Asn Gly Met Lys Tyr Ile Asn Lys Ser

50 55 60

Leu Val Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Ile Tyr Ser Gln Ile Thr

65 70 75 80

Phe Arg Gly Thr Thr Ser Val Cys Gly Asp Ile Ser Arg Gly Arg Arg

85 90 95

Pro Asn Lys Pro Asp Ser Ile Thr Met Val Ile Thr Lys Val Ala Asp

100 105 110

Ser Tyr Pro Glu Pro Ala Arg Leu Leu Thr Gly Ser Lys Ser Val Cys

115 120 125

Glu Ile Ser Asn Asn Trp Phe Gln Ser Leu Tyr Leu Gly Ala Thr Phe

130 135 140

Ser Leu Glu Glu Gly Asp Arg Leu Met Val Asn Val Ser Asp Ile Ser

145 150 155 160

Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe Phe Gly Ala Phe Leu

165 170 175

Leu

<210> 143

<211> 444

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(444)

<220><223> Nucleotide sequence of extracellular region of human FasL (Pro134-Leu281)

<400> 143

ccc agt cca ccc cct gaa aaa aag gag ctg agg aaa gtg gcc cat tta 48

Pro Ser Pro Pro Pro Glu Lys Lys Glu Leu Arg Lys Val Ala His Leu

1 5 10 15

aca ggc aag tcc aac tca agg tcc atg cct ctg gaa tgg gaa gac acc 96

Thr Gly Lys Ser Asn Ser Arg Ser Met Pro Leu Glu Trp Glu Asp Thr

20 25 30

tat gga att gtc ctg ctt tct gga gtg aag tat aag aag ggt ggc ctt 144

Tyr Gly Ile Val Leu Leu Ser Gly Val Lys Tyr Lys Lys Gly Gly Leu

35 40 45

gtg atc aat gaa act ggg ctg tac ttt gta tat tcc aaa gta tac ttc 192

Val Ile Asn Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Val Tyr Phe

50 55 60

cgg ggt caa tct tgc aac aac ctg ccc ctg agc cac aag gtc tac atg 240

Arg Gly Gln Ser Cys Asn Asn Leu Pro Leu Ser His Lys Val Tyr Met

65 70 75 80

agg aac tct aag tat ccc cag gat ctg gtg atg atg gag ggg aag atg 288

Arg Asn Ser Lys Tyr Pro Gln Asp Leu Val Met Met Glu Gly Lys Met

85 90 95

atg agc tac tgc act act ggg cag atg tgg gcc cgc agc agc tac ctg 336

Met Ser Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Met Trp Ala Arg Ser Ser Tyr Leu

100 105 110

ggg gca gtg ttc aat ctt acc agt gct gat cat tta tat gtc aac gta 384

Gly Ala Val Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp His Leu Tyr Val Asn Val

115 120 125

tct gag ctc tct ctg gtc aat ttt gag gaa tct cag acg ttt ttc ggc 432

Ser Glu Leu Ser Leu Val Asn Phe Glu Glu Ser Gln Thr Phe Phe Gly

130 135 140

tta tat aag ctc

444

Leu Tyr Lys Leu

145

<210> 144

<211> 148

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of extracellular region of human FasL (Pro134-Leu281)

<400> 144

Pro Ser Pro Pro Pro Glu Lys Lys Glu Leu Arg Lys Val Ala His Leu

1 5 10 15

Thr Gly Lys Ser Asn Ser Arg Ser Met Pro Leu Glu Trp Glu Asp Thr

20 25 30

Tyr Gly Ile Val Leu Leu Ser Gly Val Lys Tyr Lys Lys Gly Gly Leu

35 40 45

Val Ile Asn Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Val Tyr Phe

50 55 60

Arg Gly Gln Ser Cys Asn Asn Leu Pro Leu Ser His Lys Val Tyr Met

65 70 75 80

Arg Asn Ser Lys Tyr Pro Gln Asp Leu Val Met Met Glu Gly Lys Met

85 90 95

Met Ser Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Met Trp Ala Arg Ser Ser Tyr Leu

100 105 110

Gly Ala Val Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp His Leu Tyr Val Asn Val

115 120 125

Ser Glu Leu Ser Leu Val Asn Phe Glu Glu Ser Gln Thr Phe Phe Gly

130 135 140

Leu Tyr Lys Leu

145

<210> 145

<211> 444

<212> DNA

<213> *Macaca fascicularis*

<220><221> CDS

<222> (1)..(444)

<220><223> Nucleotide sequence of extracellular region of *Macaca fascicularis* FasL (Pro133-Leu280)

<400> 145

ccc agt cca ccc cct gag aaa aag gag cag agg aaa gtg gcc cat tta 48
Pro Ser Pro Pro Pro Glu Lys Lys Glu Gln Arg Lys Val Ala His Leu

1 5 10 15
aca ggc aag ccc aac tca agg tcc atg cct ctg gaa tgg gaa gac acc 96
Thr Gly Lys Pro Asn Ser Arg Ser Met Pro Leu Glu Trp Glu Asp Thr

20 25 30
tat gga att gtc ctg ctt tct gga gtg aag tat aag aag ggt ggc ctt 144
Tyr Gly Ile Val Leu Leu Ser Gly Val Lys Tyr Lys Lys Gly Gly Leu

35 40 45

gtg atc aat gaa act ggg ctg tac ttt gta tat tcc aaa gta tac ttc 192
Val Ile Asn Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Val Tyr Phe

50 55 60
cgg ggt caa tct tgc acc aac ctg ccc ctg agc cac aag gtc tac atg 240
Arg Gly Gln Ser Cys Thr Asn Leu Pro Leu Ser His Lys Val Tyr Met

65 70 75 80
agg aac tct aag tat ccc cag gat ctg gtg atg atg gag ggg aag atg 288

Arg Asn Ser Lys Tyr Pro Gln Asp Leu Val Met Met Glu Gly Lys Met
85 90 95
atg agc tac tgc act act ggg cag atg tgg gcc cac agc agc tac ctg 336

Met Ser Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Met Trp Ala His Ser Ser Tyr Leu
100 105 110
ggg gca gtg ttc aat ctt acc agt gct gat cat tta tat gtc aat gta 384

Gly Ala Val Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp His Leu Tyr Val Asn Val

115 120 125
tct gag ctc tct ctg gtc aat ttt gag gaa tct cag aca ttt ttt ggc 432
Ser Glu Leu Ser Leu Val Asn Phe Glu Glu Ser Gln Thr Phe Phe Gly

130 135 140
cta tat aag ctc 444
Leu Tyr Lys Leu
145

<210> 146

<211> 148

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<220><223> Nucleotide sequence of extracellular region of *Macaca fascicularis* FasL (Pro133-Leu280)

<400> 146

Pro Ser Pro Pro Pro Glu Lys Lys Glu Gln Arg Lys Val Ala His Leu

1 5 10 15

Thr Gly Lys Pro Asn Ser Arg Ser Met Pro Leu Glu Trp Glu Asp Thr

20 25 30

Tyr Gly Ile Val Leu Leu Ser Gly Val Lys Tyr Lys Lys Gly Gly Leu

35 40 45

Val Ile Asn Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Val Tyr Phe

50 55 60

Arg Gly Gln Ser Cys Thr Asn Leu Pro Leu Ser His Lys Val Tyr Met

65 70 75 80

Arg Asn Ser Lys Tyr Pro Gln Asp Leu Val Met Met Glu Gly Lys Met

85 90 95

Met Ser Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Met Trp Ala His Ser Ser Tyr Leu

100 105 110

Gly Ala Val Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp His Leu Tyr Val Asn Val

115 120 125

Ser Glu Leu Ser Leu Val Asn Phe Glu Glu Ser Gln Thr Phe Phe Gly

130 135 140

Leu Tyr Lys Leu

145

<210> 147

<211> 444

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> CDS

<222> (1)..(444)

<220><223> Nucleotide sequence of extracellular region of mouse FasL (Pro132-Leu279)

<400> 147

ccc agt aca ccc tct gaa aaa aaa gag ccg agg agt gtg gcc cat tta 48

Pro Ser Thr Pro Ser Glu Lys Lys Glu Pro Arg Ser Val Ala His Leu

1 5 10 15

aca ggg aac ccc cac tca agg tcc atc cct ctg gaa tgg gaa gac aca 96

Thr Gly Asn Pro His Ser Arg Ser Ile Pro Leu Glu Trp Glu Asp Thr

20 25 30

tat gga acc gct ctg atc tct gga gtg aag tat aag aaa ggt ggc ctt 144

Tyr Gly Thr Ala Leu Ile Ser Gly Val Lys Tyr Lys Lys Gly Gly Leu

35 40 45

gtg atc aac gaa act ggg ttg tac ttc gtg tat tcc aaa gta tac ttc 192

Val Ile Asn Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Val Tyr Phe

50 55 60

cgg ggt cag tct tgc aac aac cag ccc cta aac cac aag gtc tat atg 240

Arg Gly Gln Ser Cys Asn Asn Gln Pro Leu Asn His Lys Val Tyr Met

65 70 75 80

agg aac tct aag tat cct gag gat ctg gtg cta atg gag gag aag agg 288

Arg Asn Ser Lys Tyr Pro Glu Asp Leu Val Leu Met Glu Glu Lys Arg

85 90 95

ttg aac tac tgc act act gga cag ata tgg gcc cac agc agc tac ctg 336

Leu Asn Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Ile Trp Ala His Ser Ser Tyr Leu

100 105 110

ggg gca gta ttc aat ctt acc agt gct gac cat tta tat gtc aac ata 384

Gly Ala Val Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp His Leu Tyr Val Asn Ile

115 120 125

tct caa ctc tct ctg atc aat ttt gag gaa tct aag acc ttt ttc ggc 432

Ser Gln Leu Ser Leu Ile Asn Phe Glu Glu Ser Lys Thr Phe Phe Gly
 130 135 140
 tta tat aag ctc 444

Leu Tyr Lys Leu

145

<210> 148

<211> 148

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><223> Amino acid sequence of extracellular region of mouse FasL (Pro132-Leu279)

<400> 148

Pro Ser Thr Pro Ser Glu Lys Lys Glu Pro Arg Ser Val Ala His Leu

1 5 10 15

Thr Gly Asn Pro His Ser Arg Ser Ile Pro Leu Glu Trp Glu Asp Thr

20 25 30

Tyr Gly Thr Ala Leu Ile Ser Gly Val Lys Tyr Lys Lys Gly Gly Leu

35 40 45

Val Ile Asn Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Val Tyr Phe

50 55 60

Arg Gly Gln Ser Cys Asn Asn Gln Pro Leu Asn His Lys Val Tyr Met

65 70 75 80

Arg Asn Ser Lys Tyr Pro Glu Asp Leu Val Leu Met Glu Glu Lys Arg

85 90 95

Leu Asn Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Ile Trp Ala His Ser Ser Tyr Leu

100 105 110

Gly Ala Val Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp His Leu Tyr Val Asn Ile

115 120 125

Ser Gln Leu Ser Leu Ile Asn Phe Glu Glu Ser Lys Thr Phe Phe Gly

130 135 140

Leu Tyr Lys Leu

145

<210> 149

<211> 1212

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1212)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-Fc(g1S)

<400> 149

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag ccc aaa tct			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser			
165	170	175	
tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg			576
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu			
180	185	190	
ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc			624
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
195	200	205	
atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc			672
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
210	215	220	
cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag			720
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
225	230	235	240
gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg			768
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
245	250	255	
tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat			816
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
260	265	270	
ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc			864
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro			

275	280	285	
atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag			912
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
290	295	300	
gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc			960
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val			
305	310	315	320
agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg			1008
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
325	330	335	
gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct			1056
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
340	345	350	
ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc			1104
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr			
355	360	365	
gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg			1152
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
370	375	380	
atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg			1200
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu			
385	390	395	400
tct ccg ggt aaa			1212
Ser Pro Gly Lys			

<210> 150

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-Fc(g1S)

<400> 150

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

245 250 255
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 260 265 270
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

 275 280 285
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 290 295 300
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 305 310 315 320
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 325 330 335
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

 340 345 350
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 355 360 365
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 370 375 380
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 Ser Pro Gly Lys

<210> 151

<211> 1293

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1293)

<220><223> Nucleotide sequence of OPG K194-Fc

<400> 151

atg aac aac ttg ctg tgc tgc gcg ctc gtg ttt ctg gac atc tcc att
 Met Asn Asn Leu Leu Cys Cys Ala Leu Val Phe Leu Asp Ile Ser Ile
 1 5 10 15

48

aag tgg acc acc cag gaa acg ttt cct cca aag tac ctt cat tat gac	96
Lys Trp Thr Thr Gln Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp	
20 25 30	
gaa gaa acc tct cat cag ctg ttg tgt gac aaa tgt cct cct ggt acc	144
Glu Glu Thr Ser His Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr	
35 40 45	
tac cta aaa caa cac tgt aca gca aag tgg aag acc gtg tgc gcc cct	192
Tyr Leu Lys Gln His Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro	
50 55 60	
tgc cct gac cac tac tac aca gac agc tgg cac acc agt gac gag tgt	240
Cys Pro Asp His Tyr Tyr Thr Asp Ser Trp His Thr Ser Asp Glu Cys	
65 70 75 80	
cta tac tgc agc ccc gtg tgc aag gag ctg cag tac gtc aag cag gag	288
Leu Tyr Cys Ser Pro Val Cys Lys Glu Leu Gln Tyr Val Lys Gln Glu	
85 90 95	
tgc aat cgc acc cac aac cgc gtg tgc gaa tgc aag gaa ggg cgc tac	336
Cys Asn Arg Thr His Asn Arg Val Cys Glu Cys Lys Glu Gly Arg Tyr	
100 105 110	
ctt gag ata gag ttc tgc ttg aaa cat agg agc tgc cct cct gga ttt	384
Leu Glu Ile Glu Phe Cys Leu Lys His Arg Ser Cys Pro Pro Gly Phe	
115 120 125	
gga gtg gtg caa gct gga acc cca gag cga aat aca gtt tgc aaa aga	432
Gly Val Val Gln Ala Gly Thr Pro Glu Arg Asn Thr Val Cys Lys Arg	
130 135 140	
tgt cca gat ggg ttc ttc tca aat gag acg tca tct aaa gca ccc tgt	480
Cys Pro Asp Gly Phe Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys	
145 150 155 160	
aga aaa cac aca aat tgc agt gtc ttt ggt ctc ctg cta act cag aaa	528
Arg Lys His Thr Asn Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys	

165	170	175	
gga aat gca aca cac gac aac ata tgt tcc gga aac agt gaa tca act			576
Gly Asn Ala Thr His Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr			
180	185	190	
caa aaa atc gag ggg cgc atg gat ccc aaa tct tcc gac aaa act cac			624
Gln Lys Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His			
195	200	205	
aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc			672
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val			
210	215	220	
ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc			720
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
225	230	235	240
cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag			768
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
245	250	255	
gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag			816
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
260	265	270	
aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc			864
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
275	280	285	
gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag			912
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
290	295	300	
tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc			960
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile			
305	310	315	320
tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc			1008

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
325 330 335
cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg 1056
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
340 345 350
gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat 1104
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
355 360 365
ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc 1152
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
370 375 380
gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg 1200
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
385 390 395 400
tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg 1248
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
405 410 415
cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa 1293
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
420 425 430
<210> 152
<211> 431
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of OPG K194-Fc
<400> 152
Met Asn Asn Leu Leu Cys Cys Ala Leu Val Phe Leu Asp Ile Ser Ile
1 5 10 15
Lys Trp Thr Thr Gln Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp
20 25 30
Glu Glu Thr Ser His Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr
35 40 45

Tyr Leu Lys Gln His Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro

50 55 60

Cys Pro Asp His Tyr Tyr Thr Asp Ser Trp His Thr Ser Asp Glu Cys

65 70 75 80

Leu Tyr Cys Ser Pro Val Cys Lys Glu Leu Gln Tyr Val Lys Gln Glu

85 90 95

Cys Asn Arg Thr His Asn Arg Val Cys Glu Cys Lys Glu Gly Arg Tyr

100 105 110

Leu Glu Ile Glu Phe Cys Leu Lys His Arg Ser Cys Pro Pro Gly Phe

115 120 125

Gly Val Val Gln Ala Gly Thr Pro Glu Arg Asn Thr Val Cys Lys Arg

130 135 140

Cys Pro Asp Gly Phe Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys

145 150 155 160

Arg Lys His Thr Asn Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys

165 170 175

Gly Asn Ala Thr His Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr

180 185 190

Gln Lys Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His

195 200 205

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

210 215 220

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

225 230 235 240

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

245 250 255

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

260 265 270

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

275 280 285

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

290 295 300
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

305 310 315 320
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

325 330 335
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

340 345 350
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

355 360 365
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

370 375 380
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

385 390 395 400
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

405 410 415
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

420 425 430

<210> 153

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(330)

<220><223> Amino acid sequence of heavy chain constant region of human IgG1

<400> 153

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 154

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(327)

<220><223> Amino acid sequence of heavy chain constant region of human IgG4

<400> 154

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 155

<211> 696

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(696)

<220><223> Nucleotide sequence of Fc(Eg1S)

<400> 155

gag ccc aaa tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca	48
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala	
1 5 10 15	
cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc	96
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro	
20 25 30	
aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg	144
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val	
35 40 45	
gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg	192
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val	
50 55 60	
gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag	240
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln	
65 70 75 80	
tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag	288
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln	
85 90 95	
gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc	336
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala	
100 105 110	
ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc	384
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro	
115 120 125	
cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc	432
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr	
130 135 140	
aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc	480
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser	
145 150 155 160	
gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac	528

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac 576

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc 624

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag 672
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220
agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa 696

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 156

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Fc(Eg1S)

<400> 156

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

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

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230

<210> 157

<211> 696

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(696)

<220><223> Nucleotide sequence of Fc(Eg1S-YTE)

<400> 157

gag ccc aaa tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca 48
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15
 cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc 96
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20	25	30	
aag gac acc ctc tat atc act cgg gag cct gag gtc aca tgc gtg gtg			144
Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val			
35	40	45	
gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg			192
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val			
50	55	60	
gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag			240
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
65	70	75	80
tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag			288
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln			
85	90	95	
gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc			336
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala			
100	105	110	
ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc			384
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro			
115	120	125	
cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc			432
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr			
130	135	140	
aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc			480
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser			
145	150	155	160
gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac			528
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr			
165	170	175	
aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac			576
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr			
180	185	190	

agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc 624

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag 672

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa 696

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 158

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Fc(Eg1S-YTE)

<400> 158

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 159

<211> 696

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(696)

<220><223> Nucleotide sequence of Fc(Eg1S-N434A)

<400> 159

gag ccc aaa tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca	48
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala	
1 5 10 15	
cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc	96
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro	
20 25 30	
aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg	144
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val	
35 40 45	
gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg	192

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val	
50 55 60	
gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag	240
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln	
65 70 75 80	
tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag	288
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln	
85 90 95	
gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc	336
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala	
100 105 110	
ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc	384
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro	
115 120 125	
cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc	432
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr	
130 135 140	
aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc	480
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser	
145 150 155 160	
gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac	528
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr	
165 170 175	
aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac	576
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr	
180 185 190	
agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc	624
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe	
195 200 205	

tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac gcc cac tac acg cag aag 672

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa 696

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 160

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Fc(Eg1S-N434A)

<400> 160

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230

<210> 161

<211> 693

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(693)

<220><223> Nucleotide sequence of Fc(g1S-LALAGA)

<400> 161

ccc aaa tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct 48

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 1 5 10 15
 gaa gcc gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag 96
 Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 20 25 30
 gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg 144
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

 35 40 45
 gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac 192
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 50 55 60
 ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac 240

Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	
65				70				75				80				
aac	agc	acg	tac	cgt	gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	gtc	ctg	cac	cag	gac	288
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
				85				90				95				
tgg	ctg	aat	ggc	aag	gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	gcc	ctc	336
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	
				100				105				110				
cca	gcc	ccc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	aaa	ggg	cag	ccc	cga	384
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
115								120				125				
gaa	cca	cag	gtg	tac	acc	ctg	ccc	cca	tcc	cgg	gat	gag	ctg	acc	aag	432
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	
130								135				140				
aac	cag	gtc	agc	ctg	acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	ttc	tat	ccc	agc	gac	480
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
145				150				155				160				
atc	gcc	gtg	gag	tgg	gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	gag	aac	aac	tac	aag	528
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
				165				170				175				
acc	acg	cct	ccc	gtg	ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc	ctc	tac	agc	576
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	
				180				185				190				
aag	ctc	acc	gtg	gac	aag	agc	agg	tgg	cag	cag	ggg	aac	gtc	ttc	tca	624
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
195								200				205				
tgc	tcc	gtg	atg	cat	gag	gct	ctg	cac	aac	cac	tac	acg	cag	aag	agc	672
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	
210								215				220				

ctc tcc ctg tct ccg ggc aaa

693

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 162

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Fc(g1S-LALAGA)

<400> 162

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 163

<211> 696

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(696)

<220><223> Nucleotide sequence of Fc(Eg1S-LALAGA)

<400> 163

gag ccc aaa tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca 48
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
cct gaa gcc gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc 96

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg 144
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg 192
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60
gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag 240
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag 288

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc 336
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc 384
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc 432

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc 480
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac 528
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac 576
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc 624
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag 672
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

agc ctc tcc ctg tct ccg ggc aaa 696
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 164
<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Fc(Eg1S-LALAGA)

<400> 164

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 165
 <211> 696
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(696)
 <220>
 <223> Nucleotide sequence of Fc(Eg1S-LALAGANA)
 <400> 165
 gag ccc aaa tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca 48
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15
 cct gaa gcc gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc 96
 Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30
 aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg 144
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45
 gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg 192
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60
 gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag 240
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80
 tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag 288
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95
 gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc 336
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100	105	110	
ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc			384
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro			
115	120	125	
cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc			432
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr			
130	135	140	
aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc			480
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser			
145	150	155	160
gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac			528
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr			
165	170	175	
aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac			576
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr			
180	185	190	
agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc			624
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe			
195	200	205	
tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac gcc cac tac acg cag aag			672
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys			
210	215	220	
agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa			696
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
225	230		
<210> 166			
<211> 232			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Amino acid sequence of Fc(Eg1S-LALAGANA)			
<400> 166			
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala			

1 5 10 15

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

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

 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205

 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 167
 <211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-Fc(Eg1S)

<400> 167

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys	
165 170 175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa etc	576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	
180 185 190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc	624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	
195 200 205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg	672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	
210 215 220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg	720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	
225 230 235 240	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc	768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	
245 250 255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg	816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	
260 265 270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc	864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala	
275 280 285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca	912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	

290 295 300
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

340 345 350
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

355 360 365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380

gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400
ctg tct ccg ggt aaa 1215

Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 168

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-Fc(Eg1S)

<400> 168

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
 165 170 175
 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

 180 185 190
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

 245 250 255
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

305 310 315 320
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 169

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-Fc(Eg1S-YTE)

<400> 169

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac	144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His	
35 40 45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt	192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val	
50 55 60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His	
65 70 75 80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys	
165 170 175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa etc	576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	
180 185 190	

ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 624

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
195 200 205

ctc tat atc act cgg gag cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 672

Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
210 215 220

agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg 720

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

225 230 235 240

gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 768

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
245 250 255

acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 816

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
260 265 270

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 864

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

340 345 350
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380

gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
ctg tct ccg ggt aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys
405
<210> 170
<211> 405
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-Fc(Eg1S-YTE)
<400> 170
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
 165 170 175
 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

 180 185 190
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

 245 250 255
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

 305 310 315 320
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400

Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 171

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-Fc(Eg1S-N434A)

<400> 171

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys	
165 170 175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa etc	576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	
180 185 190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc etc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc	624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	
195 200 205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg	672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	
210 215 220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg	720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	

225	230	235	240	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc				768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser				
	245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg				816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu				
	260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc				864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala				
	275	280	285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca				912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro				
	290	295	300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag				960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln				
305	310	315	320	
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc				1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala				
	325	330	335	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg				1056
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr				
	340	345	350	
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc				1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu				
	355	360	365	
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc				1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser				
	370	375	380	
gtg atg cat gag gct ctg cac gcc cac tac acg cag aag agc ctc tcc				1200
Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser				
385	390	395	400	

ctg tct ccg ggt aaa

1215

Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 172

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-Fc(Eg1S-N434A)

<400> 172

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165 170 175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

180 185 190

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

195 200 205

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

210 215 220

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

225 230 235 240

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

245 250 255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

260 265 270

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

275 280 285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

290 295 300

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

305 310 315 320

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

325 330 335

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

340 345 350

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

355 360 365

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400

Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 173

<211> 1212

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1212)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-Fc(g1S-LALAGA)

<400> 173

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45
tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag ccc aaa tct	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser	
165 170 175	
tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa gcc gct	576
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala	
180 185 190	
ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc	624
Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu	
195 200 205	
atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc	672
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser	
210 215 220	
cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag	720
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu	
225 230 235 240	
gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg	768
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr	
245 250 255	
tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat	816
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn	
260 265 270	
ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc	864
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro	
275 280 285	
atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag	912

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 290 295 300
 gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc 960

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 305 310 315 320
 agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg 1008
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 325 330 335
 gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct 1056
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

340 345 350
 ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc 1104
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 355 360 365
 gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg 1152
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 370 375 380

atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg 1200
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 tct ccg ggc aaa 1212
 Ser Pro Gly Lys

<210> 174

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-Fc(g1S-LALAGA)

<400> 174

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15

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

260 265 270
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 275 280 285
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 290 295 300
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

 305 310 315 320
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 325 330 335
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 340 345 350
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 355 360 365
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

 370 375 380
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 Ser Pro Gly Lys

<210> 175

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-Fc(Eg1S-LALAGA)

<400> 175

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
 caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20	25	30	
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac			144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His			
35	40	45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt			192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val			
50	55	60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac			240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His			
65	70	75	80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc			288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe			
85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa gcc			576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala			
180	185	190	

gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 624

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
195 200 205

ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 672

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
210 215 220

agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg 720

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

225 230 235 240

gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 768

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
245 250 255

acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 816

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
260 265 270

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 864

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

340 345 350
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380

gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
ctg tct ccg ggc aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys
405
<210> 176
<211> 405
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-Fc(Eg1S-LALAGA)
<400> 176
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
 165 170 175
 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

 180 185 190
 Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

 245 250 255
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

 305 310 315 320
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400

Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 177

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-Fc(Eg1S-LALAGANA)

<400> 177

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys	
165 170 175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa gcc	576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala	
180 185 190	
gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc	624
Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	
195 200 205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg	672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	
210 215 220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg	720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	

225	230	235	240	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc				768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser				
	245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg				816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu				
	260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc				864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala				
	275	280	285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca				912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro				
	290	295	300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag				960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln				
305	310	315	320	
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc				1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala				
	325	330	335	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg				1056
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr				
	340	345	350	
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc				1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu				
	355	360	365	
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc				1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser				
	370	375	380	
gtg atg cat gag gct ctg cac gcc cac tac acg cag aag agc ctc tcc				1200
Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser				
385	390	395	400	

ctg tct ccg ggt aaa

1215

Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 178

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-Fc(Eg1S-LALAGANA)

<400> 178

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165 170 175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

180 185 190

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

195 200 205

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

210 215 220

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

225 230 235 240

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

245 250 255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

260 265 270

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

275 280 285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

290 295 300

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

305 310 315 320

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

325 330 335

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

340 345 350

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

355 360 365

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400

Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 179

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57R

<400> 179

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45
tac act cag ttt tgg aat tac ctg cgg aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag 519
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys
165 170

<210> 180
<211> 173
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R
<400> 180

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

130 135 140
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 181

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57V

<400> 181

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gtg aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag 519

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys
 165 170

<210> 182

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57V

<400> 182

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

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 183

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58D

<400> 183

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag gac tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag 519

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys
 165 170

<210> 184

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58D

<400> 184

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

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys
 165 170

<210> 185

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58E

<400> 185

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac	144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His	
35 40 45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag gag tgc cgc tat tgt aac gtt	192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val	
50 55 60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His	
65 70 75 80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag	519
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys	
165 170	
<210> 186	
<211> 173	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58E

<400> 186

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 187

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57R_R58D

<400> 187

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac																	48
Glu	Thr	Phe	Pro	Pro	Lys	Tyr	Leu	His	Tyr	Asp	Glu	Glu	Thr	Ser	His		
1			5			10			15								
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac																	96
Gln	Leu	Leu	Cys	Asp	Lys	Cys	Pro	Pro	Gly	Thr	Tyr	Leu	Lys	Gln	His		
20				25				30									
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac																	144
Cys	Thr	Ala	Lys	Trp	Lys	Thr	Val	Cys	Ala	Pro	Cys	Pro	Pro	Arg	His		
35			40			45											
tac act cag ttt tgg aat tac ctg cgg gac tgc cgc tat tgt aac gtt																	192
Tyr	Thr	Gln	Phe	Trp	Asn	Tyr	Leu	Arg	Asp	Cys	Arg	Tyr	Cys	Asn	Val		
50			55			60											
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac																	240
Leu	Cys	Gly	Glu	Arg	Glu	Glu	Glu	Ala	Arg	Ala	Cys	His	Ala	Thr	His		
65			70			75			80								
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc																	288
Asn	Arg	Ala	Cys	Arg	Cys	Arg	Thr	Gly	Phe	Phe	Ala	His	Ala	Gly	Phe		
85				90				95									
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc																	336
Cys	Leu	Glu	His	Ala	Ser	Cys	Pro	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Ile	Ala	Pro		
100			105			110											
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt																	384
Gly	Thr	Pro	Ser	Gln	Asn	Thr	Gln	Cys	Gln	Pro	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe		
115			120			125											
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac																	432
Phe	Ser	Asn	Glu	Thr	Ser	Ser	Lys	Ala	Pro	Cys	Arg	Lys	His	Thr	Asn		
130			135			140											
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac																	480
Cys	Ser	Val	Phe	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Gln	Lys	Gly	Asn	Ala	Thr	His		
145			150			155			160								

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag

519

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165

170

<210> 188

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R_R58D

<400> 188

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165

170

<210> 189

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57R-Fc(g4PEK)

<400> 189

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg cgg aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys			
165	170	175	
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga			576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly			
180	185	190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc			624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
195	200	205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa			672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu			
210	215	220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat			720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
225	230	235	240
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt			768
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg			
245	250	255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag			816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
260	265	270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag			864

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
275 280 285
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac 912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
290 295 300
acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg 960
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
305 310 315 320
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg 1008
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
325 330 335
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg 1056
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac 1104
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365
aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1152
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380
gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400
ggt aaa 1206
Gly Lys
<210> 190
<211> 402
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R-Fc(g4PEK)

<400> 190

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys
165 170 175

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
195 200 205

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
210 215 220

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
225 230 235 240

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

245 250 255

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

260 265 270

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

275 280 285

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

290 295 300

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

305 310 315 320

Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
				325			330				335				
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
				340			345				350				
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp
				355			360				365				
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His
370				375				380							

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400
Gly Lys

<210> 191

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57V-Fc(g4PEK)

<400> 191

Gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1	5	10	15	
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac				96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His				
20	25	30		
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac				144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His				
35	40	45		
tac act cag ttt tgg aat tac ctg gtg aga tgc cgc tat tgt aac gtt				192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val				
50	55	60		
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac				240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His				
65	70	75	80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc				288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe				
85	90	95		
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc				336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro				
100	105	110		
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt				384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe				
115	120	125		
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac				432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn				
130	135	140		
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac				480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His				
145	150	155	160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa				528

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys	
165 170 175	
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga	576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly	
180 185 190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc	624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	
195 200 205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa	672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu	
210 215 220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat	720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	
225 230 235 240	
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt	768
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg	
245 250 255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag	816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	
260 265 270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag	864
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu	
275 280 285	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac	912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	
290 295 300	
acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg	960
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	
305 310 315 320	
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg	1008
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	

325 330 335
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg 1056
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

340 345 350
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac 1104
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

355 360 365
aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1152
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

370 375 380
gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400
ggt aaa 1206
Gly Lys

<210> 192

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57V-Fc(g4PEK)

<400> 192

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

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 Gly Lys

<210> 193

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58D-Fc(g4PEK)

<400> 193

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag gac tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg	tgt	ggt	gag	cgt	gag	gaa	gaa	gct	cga	gca	tgc	cat	gct	act	cac	240
Leu	Cys	Gly	Glu	Arg	Glu	Glu	Glu	Ala	Arg	Ala	Cys	His	Ala	Thr	His	
65			70				75				80					
aat	cgt	gct	tgc	cgg	tgt	aga	acc	ggg	ttt	ttt	gcc	cat	gca	ggc	ttc	288
Asn	Arg	Ala	Cys	Arg	Cys	Arg	Thr	Gly	Phe	Phe	Ala	His	Ala	Gly	Phe	
			85				90				95					
tgc	ctg	gaa	cat	gca	agc	tgt	ccc	cct	ggc	gct	ggc	gtt	atc	gca	ccc	336
Cys	Leu	Glu	His	Ala	Ser	Cys	Pro	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Ile	Ala	Pro	
100			105				110									
gga	act	cct	agc	cag	aat	aca	caa	tgt	cag	cct	tgc	cct	gac	ggc	ttt	384
Gly	Thr	Pro	Ser	Gln	Asn	Thr	Gln	Cys	Gln	Pro	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	
115			120				125									
ttc	tct	aat	gag	act	tca	agt	aaa	gct	ccc	tgc	cgc	aag	cac	acc	aac	432
Phe	Ser	Asn	Glu	Thr	Ser	Ser	Lys	Ala	Pro	Cys	Arg	Lys	His	Thr	Asn	
130			135				140									
tgt	agt	gtg	ttt	ggg	ttg	ttg	ctg	acc	cag	aag	ggg	aac	gca	act	cac	480
Cys	Ser	Val	Phe	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Gln	Lys	Gly	Asn	Ala	Thr	His	
145			150				155				160					
gac	aac	att	tgt	agc	ggg	aat	tca	gaa	agc	acc	caa	aag	gag	tcc	aaa	528
Asp	Asn	Ile	Cys	Ser	Gly	Asn	Ser	Glu	Ser	Thr	Gln	Lys	Glu	Ser	Lys	
			165				170				175					
tat	ggt	ccc	cca	tgc	cca	cca	tgc	cca	gca	cct	gag	ttc	gag	ggg	gga	576
Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Glu	Gly	Gly	
180			185				190									
cca	tca	gtc	ttc	ctg	ttc	ccc	cca	aaa	ccc	aag	gac	act	ctc	atg	atc	624
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	
195			200				205									
tcc	cgg	acc	cct	gag	gtc	acg	tgc	gtg	gtg	gtg	gac	gtg	agc	cag	gaa	672
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	
210			215				220									
gac	ccc	gag	gtc	cag	ttc	aac	tgg	tac	gtg	gat	ggc	gtg	gag	gtg	cat	720

Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	
225				230				235				240				
aat	gcc	aag	aca	aag	ccg	cgg	gag	gag	cag	ttc	aac	agc	acg	tac	cgt	768
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	
245				250				255								
gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	gtc	ctg	cac	cag	gac	tgg	ctg	aac	ggc	aag	816
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	
260				265				270								
gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	ggc	ctc	ccg	tcc	tcc	atc	gag	864
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	
275				280				285								
aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	aaa	ggg	cag	ccc	cga	gag	cca	cag	gtg	tac	912
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	
290				295				300								
acc	ctg	ccc	cca	tcc	cag	gag	gag	atg	acc	aag	aac	cag	gtc	agc	ctg	960
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	
305				310				315				320				
acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	ttc	tac	ccc	agc	gac	atc	gcc	gtg	gag	tgg	1008
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	
325				330				335								
gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	gag	aac	aac	tac	aag	acc	acg	cct	ccc	gtg	1056
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	
340				345				350								
ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc	ctc	tac	agc	aag	cta	acc	gtg	gac	1104
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	
355				360				365								
aag	agc	agg	tgg	cag	gag	ggg	aat	gtc	ttc	tca	tgc	tcc	gtg	atg	cat	1152
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	
370				375				380								

gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400

ggt aaa 1206

Gly Lys

<210> 194

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58D-Fc(g4PEK)

<400> 194

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys
 165 170 175
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
 180 185 190

 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 195 200 205
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 210 215 220
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255

 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 290 295 300
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320

 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380

 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400

Gly Lys

<210> 195

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58E-Fc(g4PEK)

<400> 195

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag gag tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys	
165 170 175	
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga	576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly	
180 185 190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc	624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	
195 200 205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa	672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu	
210 215 220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat	720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	
225 230 235 240	
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt	768
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg	
245 250 255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag	816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	
260 265 270	

gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag 864

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
275 280 285

aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac 912

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
290 295 300

acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg 960

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

305 310 315 320

acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg 1008

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
325 330 335

gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg 1056

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350

ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac 1104

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365

aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1152

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380

gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400

ggt aaa 1206

Gly Lys

<210> 196

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58E-Fc(g4PEK)

<400> 196

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys

165 170 175

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly

180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

210 215 220

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

225 230 235 240
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 290 295 300
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 Gly Lys

<210> 197

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57R_R58D-Fc(g4PEK)

<400> 197

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac

Glu	Thr	Phe	Pro	Pro	Lys	Tyr	Leu	His	Tyr	Asp	Glu	Glu	Thr	Ser	His	
1			5						10					15		
caa	ctc	ctc	tgt	gac	aag	tgc	ccc	cca	ggg	aca	tat	ttg	aaa	cag	cac	96
Gln	Leu	Leu	Cys	Asp	Lys	Cys	Pro	Pro	Gly	Thr	Tyr	Leu	Lys	Gln	His	
			20					25					30			
tgt	acc	gca	aag	tgg	aaa	aca	gta	tgc	gcc	cct	tgc	cca	cca	aga	cac	144
Cys	Thr	Ala	Lys	Trp	Lys	Thr	Val	Cys	Ala	Pro	Cys	Pro	Pro	Arg	His	
		35					40				45					
tac	act	cag	ttt	tgg	aat	tac	ctg	cgg	gac	tgc	cgc	tat	tgt	aac	gtt	192
Tyr	Thr	Gln	Phe	Trp	Asn	Tyr	Leu	Arg	Asp	Cys	Arg	Tyr	Cys	Asn	Val	
	50					55				60						
ctg	tgt	ggg	gag	cgt	gag	gaa	gaa	gct	cga	gca	tgc	cat	gct	act	cac	240
Leu	Cys	Gly	Glu	Arg	Glu	Glu	Glu	Ala	Arg	Ala	Cys	His	Ala	Thr	His	
65					70				75				80			
aat	cgt	gct	tgc	cgg	tgt	aga	acc	ggg	ttt	ttt	gcc	cat	gca	ggc	ttc	288
Asn	Arg	Ala	Cys	Arg	Cys	Arg	Thr	Gly	Phe	Phe	Ala	His	Ala	Gly	Phe	
			85					90					95			
tgc	ctg	gaa	cat	gca	agc	tgt	ccc	cct	ggc	gct	ggc	gtt	atc	gca	ccc	336
Cys	Leu	Glu	His	Ala	Ser	Cys	Pro	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Ile	Ala	Pro	
			100					105					110			
gga	act	cct	agc	cag	aat	aca	caa	tgt	cag	cct	tgc	cct	gac	ggc	ttt	384
Gly	Thr	Pro	Ser	Gln	Asn	Thr	Gln	Cys	Gln	Pro	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	
		115					120					125				
ttc	tct	aat	gag	act	tca	agt	aaa	gct	ccc	tgc	cgc	aag	cac	acc	aac	432
Phe	Ser	Asn	Glu	Thr	Ser	Ser	Lys	Ala	Pro	Cys	Arg	Lys	His	Thr	Asn	
	130					135				140						
tgt	agt	gtg	ttt	ggg	ttg	ttg	ctg	acc	cag	aag	ggg	aac	gca	act	cac	480
Cys	Ser	Val	Phe	Gly	Leu	Leu	Leu	Thr	Gln	Lys	Gly	Asn	Ala	Thr	His	
145					150				155				160			

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa 528

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys

165 170 175

tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga 576

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly

180 185 190

cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc 624

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205

tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa 672

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

210 215 220

gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat 720

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

225 230 235 240

aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt 768

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

245 250 255

gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag 816

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

260 265 270

gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag 864

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

275 280 285

aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac 912

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

290 295 300

acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg 960

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

305	310								315								320														
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg																									1008						
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp																															
325								330								335															
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg																									1056						
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val																															
340								345								350															
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac																									1104						
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp																															
355								360								365															
aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat																									1152						
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His																															
370								375								380															
gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg																									1200						
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu																															
385								390								395								400							
ggt aaa																									1206						
Gly Lys																															

<210> 198

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R_R58D-Fc(g4PEK)

<400> 198

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125

 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys
 165 170 175
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
 180 185 190

 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 195 200 205
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 210 215 220
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255

 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 260 265 270
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 290 295 300

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
305 310 315 320

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
325 330 335

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400

Gly Lys

<210> 199

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K-Fc(Eg1S)

<400> 199

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa 528

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
165 170 175

tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc 576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
180 185 190

ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

195	200	205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg			672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg			720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc			768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg			816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc			864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
275	280	285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca			912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
290	295	300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag			960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
305	310	315	320
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc			1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
325	330	335	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg			1056
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
340	345	350	
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc			1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu			
355	360	365	

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 ctg tct ccg ggt aaa 1215
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405
 <210> 200
 <211> 405
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K-Fc(Eg1S)
 <400> 200
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
 165 170 175
 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 180 185 190

 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255

 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320

 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400

Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 201
<211> 1215
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> CDS
<222> (1)..(1215)
<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57L-Fc(Eg1S)
<400> 201

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg ctg aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85

90

95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys	
165 170 175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc	576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	
180 185 190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc	624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	
195 200 205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg	672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	
210 215 220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg	720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	
225 230 235 240	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc	768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	
245 250 255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg	816

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
260 265 270
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 864

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

305 310 315 320
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
ctg tct ccg ggt aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 202
<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57L-Fc(Eg1S)

<400> 202

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165 170 175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

180 185 190

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

195 200 205

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255

 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320

 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380

 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405

<210> 203

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57R-Fc(Eg1S)

<400> 203

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg cgg aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa 528

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
165 170 175

tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc 576

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
180 185 190

ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 624

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
195 200 205

ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 672

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
210 215 220

agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg 720

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
225 230 235 240

gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 768

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
245 250 255

acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 816

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
260 265 270

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 864

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

305 310 315 320
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
ctg tct ccg ggt aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys
 405
<210> 204
<211> 405
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R-Fc(Eg1S)

<400> 204
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125

 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
 165 170 175
 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 180 185 190

 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255

 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400

Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 205

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57V-Fc(Eg1S)

<400> 205

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gtg aga tgc cgc tat tgt aac gtt	192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val	
50 55 60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His	
65 70 75 80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys	
165 170 175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc	576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	
180 185 190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc	624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	

195	200	205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg			672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg			720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc			768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg			816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc			864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
275	280	285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca			912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
290	295	300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag			960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
305	310	315	320
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc			1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
325	330	335	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg			1056
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
340	345	350	
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc			1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu			
355	360	365	

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 ctg tct ccg ggt aaa 1215
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405
 <210> 206
 <211> 405
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57V-Fc(Eg1S)
 <400> 206
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
 165 170 175
 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 180 185 190

 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255

 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320

 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 207
<211> 1215
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> CDS
<222> (1)..(1215)
<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58D-Fc(Eg1S)
<400> 207

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45
tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag gac tgc cgc tat tgt aac gtt 192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys	
165 170 175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc	576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	
180 185 190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc	624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	
195 200 205	
ctc atg atc tcc egg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg	672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	
210 215 220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg	720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	
225 230 235 240	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc	768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	
245 250 255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg	816

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
260 265 270

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

340 345 350

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380

gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400

ctg tct ccg ggt aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 208
<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58D-Fc(Eg1S)

<400> 208

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165 170 175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

180 185 190

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

195 200 205

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

 245 250 255
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

 305 310 315 320
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

 370 375 380
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405

<210> 209

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58E-Fc(Eg1S)

<400> 209

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag gag tgc cgc tat tgt aac gtt 192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

aat cgt gct tgc egg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145	150	155	160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa				528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys				
	165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc				576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu				
	180	185	190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc				624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr				
	195	200	205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg				672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val				
	210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg				720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val				
225	230	235	240	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc				768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser				
	245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg				816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu				
	260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc				864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala				
	275	280	285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca				912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro				
	290	295	300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag				960

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag etc 1104
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365
 acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 ctg tct ccg ggt aaa 1215
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405
 <210> 210
 <211> 405
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58E-Fc(Eg1S)
 <400> 210
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50

55

60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65

70

75

80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85

90

95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100

105

110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115

120

125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130

135

140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145

150

155

160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165

170

175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

180

185

190

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

195

200

205

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

210

215

220

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

225

230

235

240

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

245

250

255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

260

265

270

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

275

280

285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

290 295 300
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

305 310 315 320
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 211
<211> 1215
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> CDS
<222> (1)..(1215)
<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57R_R58D-Fc(Eg1S)
<400> 211

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35	40	45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg cgg gac tgc cgc tat tgt aac gtt			192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val			
50	55	60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac			240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His			
65	70	75	80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc			288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe			
85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc			576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
180	185	190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 672
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg 720
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

 225 230 235 240
 gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 768
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255
 acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 816
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270

 aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 864
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300
 cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960

 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

 340 345 350
 cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag etc 1104
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

355 360 365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400
ctg tct ccg ggt aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 212

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R_R58D-Fc(Eg1S)

<400> 212

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115	120	125	
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
180	185	190	
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
260	265	270	
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
275	280	285	
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
290	295	300	
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
305	310	315	320
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
325	330	335	
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
340	345	350	
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu			
355	360	365	

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400

Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 213

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K-Fc(Eg1S YTE)

<400> 213

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa etc			576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
180	185	190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	
ctc tat atc act cgg gag cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg			672
Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg			720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc			768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	

acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 816
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 864
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag etc 1104
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380

gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc etc tcc 1200
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400

ctg tct ccg ggt aaa 1215
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405

<210> 214

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K-Fc(Eg1S YTE)

<400> 214

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165 170 175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

180 185 190

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

195 200 205

Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405
 <210> 215
 <211> 1215
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57L-Fc(Eg1S YTE)

<400> 215

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg ctg aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145	150	155	160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa				528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys				
	165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc				576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu				
	180	185	190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc				624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr				
	195	200	205	
ctc tat atc act cgg gag cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg				672
Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val				
	210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg				720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val				
225	230	235	240	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc				768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser				
	245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg				816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu				
	260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc				864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala				
	275	280	285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca				912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro				
	290	295	300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag				960

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag etc 1104
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365
 acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 ctg tct ccg ggt aaa 1215
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405
 <210> 216
 <211> 405
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57L-Fc(Eg1S YTE)
 <400> 216
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50

55

60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65

70

75

80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85

90

95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100

105

110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115

120

125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130

135

140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145

150

155

160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165

170

175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

180

185

190

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

195

200

205

Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

210

215

220

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

225

230

235

240

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

245

250

255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

260

265

270

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

275

280

285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

290 295 300
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

305 310 315 320
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 217

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57R-Fc(Eg1S YTE)

<400> 217

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35	40	45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg cgg aga tgc cgc tat tgt aac gtt			192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val			
50	55	60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac			240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His			
65	70	75	80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc			288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe			
85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc			576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
180	185	190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	
195 200 205	
ctc tat atc act cgg gag cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg	672
Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	
210 215 220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg	720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	
225 230 235 240	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc	768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	
245 250 255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg	816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	
260 265 270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc	864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala	
275 280 285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca	912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	
290 295 300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag	960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln	
305 310 315 320	
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc	1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala	
325 330 335	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg	1056
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	
340 345 350	
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag etc	1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu	

355 360 365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400
ctg tct ccg ggt aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 218

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R-Fc(Eg1S YTE)

<400> 218

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115	120	125	
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
180	185	190	
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	
Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
260	265	270	
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
275	280	285	
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
290	295	300	
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
305	310	315	320
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
325	330	335	
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
340	345	350	
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu			
355	360	365	

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400

Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 219

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57V-Fc(Eg1S YTE)

<400> 219

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gtg aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca cgc tgc cca gca cct gaa etc			576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
180	185	190	
ctg ggg gga cgc tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	
ctc tat atc act cgg gag cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg			672
Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg			720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc			768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	

acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 816
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 864
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag etc 1104
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380

gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc etc tcc 1200
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400

ctg tct ccg ggt aaa 1215
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405

<210> 220

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57V-Fc(Eg1S YTE)

<400> 220

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165 170 175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

180 185 190

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

195 200 205

Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405
 <210> 221
 <211> 1215
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58D-Fc(Eg1S YTE)

<400> 221

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag gac tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145	150	155	160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa				528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys				
	165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc				576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu				
	180	185	190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc				624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr				
	195	200	205	
ctc tat atc act cgg gag cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg				672
Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val				
	210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg				720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val				
225	230	235	240	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc				768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser				
	245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg				816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu				
	260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc				864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala				
	275	280	285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca				912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro				
	290	295	300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag				960

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag etc 1104
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365
 acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 ctg tct ccg ggt aaa 1215
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405
 <210> 222
 <211> 405
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58D-Fc(Eg1S YTE)
 <400> 222
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50

55

60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65

70

75

80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85

90

95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100

105

110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115

120

125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130

135

140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145

150

155

160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165

170

175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

180

185

190

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

195

200

205

Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

210

215

220

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

225

230

235

240

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

245

250

255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

260

265

270

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

275

280

285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

290 295 300
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

305 310 315 320
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 223

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58E-Fc(Eg1S YTE)

<400> 223

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35	40	45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag gag tgc cgc tat tgt aac gtt			192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val			
50	55	60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac			240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His			
65	70	75	80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc			288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe			
85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc			576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
180	185	190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 ctc tat atc act cgg gag cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 672
 Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg 720
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

 225 230 235 240
 gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 768
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255
 acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 816
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270

 aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 864
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300
 cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960

 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

 340 345 350
 cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag etc 1104
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

355 360 365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400
ctg tct ccg ggt aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 224

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58E-Fc(Eg1S YTE)

<400> 224

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115	120	125	
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
180	185	190	
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	
Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
260	265	270	
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
275	280	285	
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
290	295	300	
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
305	310	315	320
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
325	330	335	
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
340	345	350	
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu			
355	360	365	

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400

Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 225

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57R_R58D-Fc(Eg1S YTE)

<400> 225

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg cgg gac tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa etc			576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
180	185	190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	
ctc tat atc act cgg gag cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg			672
Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg			720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc			768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	

acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 816
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 864
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag etc 1104
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380

gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc etc tcc 1200
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400

ctg tct ccg ggt aaa 1215
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405

<210> 226

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R_R58D-Fc(Eg1S YTE)

<400> 226

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165 170 175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

180 185 190

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

195 200 205

Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405
 <210> 227
 <211> 1215
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K-Fc(Eg1S N434A)

<400> 227

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145	150	155	160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa				528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys				
	165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc				576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu				
	180	185	190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc				624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr				
	195	200	205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg				672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val				
	210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg				720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val				
225	230	235	240	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc				768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser				
	245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg				816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu				
	260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc				864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala				
	275	280	285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca				912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro				
	290	295	300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag				960

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag etc 1104
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365
 acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 gtg atg cat gag gct ctg cac gcc cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
 Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 ctg tct ccg ggt aaa 1215
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405
 <210> 228
 <211> 405
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K-Fc(Eg1S N434A)
 <400> 228
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50

55

60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65

70

75

80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85

90

95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100

105

110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115

120

125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130

135

140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145

150

155

160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165

170

175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

180

185

190

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

195

200

205

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

210

215

220

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

225

230

235

240

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

245

250

255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

260

265

270

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

275

280

285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

290 295 300
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

305 310 315 320
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380
Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 229

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57L-Fc(Eg1S N434A)

<400> 229

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35	40	45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg ctg aga tgc cgc tat tgt aac gtt			192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val			
50	55	60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac			240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His			
65	70	75	80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc			288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe			
85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc			576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
180	185	190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 672
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg 720
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240
 gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 768
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255
 acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 816
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 864
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300
 cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag etc 1104
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

355 360 365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380
gtg atg cat gag gct ctg cac gcc cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400
ctg tct ccg ggt aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 230

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57L-Fc(Eg1S N434A)

<400> 230

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115	120	125	
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
180	185	190	
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
260	265	270	
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
275	280	285	
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
290	295	300	
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
305	310	315	320
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
325	330	335	
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
340	345	350	
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu			
355	360	365	

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400

Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 231

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57R-Fc(Eg1S N434A)

<400> 231

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg cgg aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa etc			576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
180	185	190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg			672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg			720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc			768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	

acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 816
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 864
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag etc 1104
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380

gtg atg cat gag gct ctg cac gcc cac tac acg cag aag agc etc tcc 1200
 Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400

ctg tct ccg ggt aaa 1215
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405

<210> 232

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R-Fc(Eg1S N434A)

<400> 232

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165 170 175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

180 185 190

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

195 200 205

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405
 <210> 233
 <211> 1215
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57V-Fc(Eg1S N434A)

<400> 233

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gtg aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145	150	155	160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa				528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys				
	165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc				576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu				
	180	185	190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc				624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr				
	195	200	205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg				672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val				
	210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg				720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val				
225	230	235	240	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc				768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser				
	245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg				816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu				
	260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc				864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala				
	275	280	285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca				912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro				
	290	295	300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag				960

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag etc 1104
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365
 acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 gtg atg cat gag gct ctg cac gcc cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
 Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 ctg tct ccg ggt aaa 1215
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405
 <210> 234
 <211> 405
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57V-Fc(Eg1S N434A)
 <400> 234
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50

55

60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65

70

75

80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85

90

95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100

105

110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115

120

125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130

135

140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145

150

155

160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165

170

175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

180

185

190

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

195

200

205

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

210

215

220

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

225

230

235

240

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

245

250

255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

260

265

270

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

275

280

285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

290 295 300
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

305 310 315 320
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

325 330 335
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

340 345 350
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

355 360 365
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380
Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400
Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 235

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58D-Fc(Eg1S N434A)

<400> 235

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35	40	45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag gac tgc cgc tat tgt aac gtt			192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val			
50	55	60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac			240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His			
65	70	75	80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc			288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe			
85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc			576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
180	185	190	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	

ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg	672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	
210 215 220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg	720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	
225 230 235 240	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc	768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	
245 250 255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg	816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	
260 265 270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc	864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala	
275 280 285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca	912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	
290 295 300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag	960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln	
305 310 315 320	
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc	1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala	
325 330 335	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg	1056
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	
340 345 350	
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc	1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu	
355 360 365	
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc	1152

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380
gtg atg cat gag gct ctg cac gcc cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
ctg tct ccg ggt aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 236
<211> 405
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58D-Fc(Eg1S N434A)
<400> 236

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

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130	135	140	
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
	165	170	175
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
	180	185	190
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
	195	200	205
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
	210	215	220
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
	245	250	255
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
	260	265	270
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
	275	280	285
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
	290	295	300
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
305	310	315	320
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
	325	330	335
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
	340	345	350
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu			
	355	360	365
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser			
	370	375	380

Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405

<210> 237

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58E-Fc(Eg1S N434A)

<400> 237

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag gag tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca cgc tgc cca gca cct gaa etc			576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
180	185	190	
ctg ggg gga cgc tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg			672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg			720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc			768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg			816

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

260 265 270

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 864

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

275 280 285

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

290 295 300

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

305 310 315 320

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

325 330 335

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

340 345 350

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

355 360 365

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380

gtg atg cat gag gct ctg cac gcc cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200

Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400

ctg tct ccg ggt aaa 1215

Leu Ser Pro Gly Lys

405

<210> 238

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58E-Fc(Eg1S N434A)

<400> 238

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165 170 175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

180 185 190

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

195 200 205

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
210 215 220

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
225 230 235 240

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
245 250 255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
260 265 270

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400

Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 239

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57R_R58D-Fc(Eg1S N434A)

<400> 239

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg cgg gac tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa 528

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

 165 170 175

tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa etc 576

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

 180 185 190

ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 624

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

 195 200 205

ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 672

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

 210 215 220

agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg 720

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

225 230 235 240

gag gtg cat aat gcc aag aca aag cgg cgg gag gag cag tac aac agc 768

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

 245 250 255

acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 816

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

 260 265 270

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 864

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

 275 280 285

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

 290 295 300

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380
gtg atg cat gag gct ctg cac gcc cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
ctg tct ccg ggt aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 240

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R_R58D-Fc(Eg1S N434A)

<400> 240

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

35 40 45
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110

 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
 165 170 175

 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 180 185 190
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240

 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400

Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 241

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K-Fc(Eg1S LALAGA)

<400> 241

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa 528

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165 170 175

tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa gcc 576

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

180 185 190

gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc	624
Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	
195 200 205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg	672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	
210 215 220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg	720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	
225 230 235 240	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc	768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	
245 250 255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg	816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	
260 265 270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc	864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala	
275 280 285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca	912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	
290 295 300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag	960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln	
305 310 315 320	
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc	1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala	
325 330 335	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg	1056
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	
340 345 350	
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc	1104

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
ctg tct ccg ggc aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 242

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K-Fc(Eg1S LALAGA)

<400> 242

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

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
165 170 175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
180 185 190

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
195 200 205

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
210 215 220

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
225 230 235 240

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
245 250 255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
260 265 270

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

355	360	365	
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser			
370	375	380	
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser			
385	390	395	400
Leu Ser Pro Gly Lys			
405			
<210>	243		
<211>	1215		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><221>	CDS		
<222>	(1)..(1215)		
<220><223>	Nucleotide sequence of Chimera A-E57L-Fc(Eg1S LALAGA)		
<400>	243		
gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac			48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His			
1	5	10	15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac			96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His			
20	25	30	
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac			144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His			
35	40	45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg ctg aga tgc cgc tat tgt aac gtt			192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val			
50	55	60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac			240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His			
65	70	75	80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc			288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys	
165 170 175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa gcc	576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala	
180 185 190	
gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc	624
Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	
195 200 205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg	672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	
210 215 220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg	720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	
225 230 235 240	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc	768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	

245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg			816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc			864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
275	280	285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca			912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
290	295	300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag			960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
305	310	315	320
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc			1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
325	330	335	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg			1056
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
340	345	350	
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc			1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu			
355	360	365	
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc			1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser			
370	375	380	
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc			1200
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser			
385	390	395	400
ctg tct ccg ggc aaa			1215
Leu Ser Pro Gly Lys			

405

<210> 244

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57L-Fc(Eg1S LALAGA)

<400> 244

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165 170 175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

180 185 190

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
195 200 205

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
210 215 220

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
225 230 235 240

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
245 250 255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
260 265 270

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400

Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 245

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57R-Fc(Eg1S LALAGA)

<400> 245

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg cgg aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys	
165 170 175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa gcc	576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala	
180 185 190	
gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc	624
Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	
195 200 205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg	672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	
210 215 220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg	720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	
225 230 235 240	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc	768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	
245 250 255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg	816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	
260 265 270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc	864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala	
275 280 285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca	912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	

290	295	300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag			960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
305	310	315	320
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc			1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
	325	330	335
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg			1056
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
	340	345	350
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc			1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu			
	355	360	365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc			1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser			
	370	375	380
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc			1200
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser			
385	390	395	400
ctg tct ccg ggc aaa			1215
Leu Ser Pro Gly Lys			
	405		
<210> 246			
<211> 405			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R-Fc(Eg1S LALAGA)			
<400> 246			
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His			
1	5	10	15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His			

20 25 30
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45

 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110

 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
 165 170 175

 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 180 185 190
 Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240

 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400

Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 247

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57V-Fc(Eg1S LALAGA)

<400> 247

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac	144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His	
35 40 45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg gtg aga tgc cgc tat tgt aac gtt	192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val	
50 55 60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His	
65 70 75 80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys	
165 170 175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa gcc	576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala	

180	185	190	
gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624
Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg			672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg			720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc			768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg			816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc			864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
275	280	285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca			912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
290	295	300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag			960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
305	310	315	320
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc			1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
325	330	335	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg			1056

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
ctg tct ccg ggc aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 248

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57V-Fc(Eg1S LALAGA)

<400> 248

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

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
165 170 175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
180 185 190

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
195 200 205

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
210 215 220

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
225 230 235 240

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
245 250 255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
260 265 270

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365

 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405
 <210> 249
 <211> 1215
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(1215)
 <220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58D-Fc(Eg1S LALAGA)
 <400> 249
 gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

 35 40 45
 tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag gac tgc cgc tat tgt aac gtt 192
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65	70	75	80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc				288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe				
	85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc				336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro				
	100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt				384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe				
	115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac				432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn				
	130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac				480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His				
145	150	155	160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa				528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys				
	165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa gcc				576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala				
	180	185	190	
gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc				624
Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr				
	195	200	205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg				672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val				
	210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg				720

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
225 230 235 240
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
245 250 255
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
260 265 270
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

385 390 395 400

ctg tct ccg ggc aaa 1215

Leu Ser Pro Gly Lys

 405

<210> 250

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58D-Fc(Eg1S LALAGA)

<400> 250

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165 170 175
 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 180 185 190
 Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240

 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300

 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365

 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405

<210> 251
 <211> 1215
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(1215)
 <220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58E-Fc(Eg1S LALAGA)
 <400> 251

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag gag tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa gcc			576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala			
180	185	190	
gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624
Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	
ctc atg atc tcc egg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg			672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg			720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc			768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg			816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc			864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
275	280	285	

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380

gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400

ctg tct ccg ggc aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 252

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58E-Fc(Eg1S LALAGA)

<400> 252

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

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

 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110

 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
 165 170 175

 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 180 185 190
 Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240

 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405

<210> 253

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57R_R58D-Fc(Eg1S LALAGA)

<400> 253

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His	
20 25 30	
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac	144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His	
35 40 45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg cgg gac tgc cgc tat tgt aac gtt	192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val	
50 55 60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His	
65 70 75 80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys	
165 170 175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca cgc tgc cca gca cct gaa gcc	576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala	

180	185	190	
gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624
Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg			672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg			720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc			768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg			816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc			864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
275	280	285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca			912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
290	295	300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag			960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
305	310	315	320
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc			1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
325	330	335	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg			1056

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
ctg tct ccg ggc aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 254

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R_R58D-Fc(Eg1S LALAGA)

<400> 254

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

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
165 170 175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
180 185 190

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
195 200 205

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
210 215 220

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
225 230 235 240

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
245 250 255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
260 265 270

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365

 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405
 <210> 255
 <211> 1215
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(1215)
 <220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K-Fc(Eg1S LALAGANA)
 <400> 255
 gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

 35 40 45
 tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65	70	75	80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc				288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe				
85	90	95		
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc				336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro				
100	105	110		
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt				384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe				
115	120	125		
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac				432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn				
130	135	140		
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac				480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His				
145	150	155	160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa				528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys				
165	170	175		
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa gcc				576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala				
180	185	190		
gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc				624
Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr				
195	200	205		
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg				672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val				
210	215	220		
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg				720

Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	
225				230				235				240				
gag	gtg	cat	aat	gcc	aag	aca	aag	ccg	cgg	gag	gag	cag	tac	aac	agc	768
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	
245				250				255								
acg	tac	cgt	gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	gtc	ctg	cac	cag	gac	tgg	ctg	816
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	
260				265				270								
aat	ggc	aag	gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	gcc	ctc	cca	gcc	864
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	
275				280				285								
ccc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	aaa	ggg	cag	ccc	cga	gaa	cca	912
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	
290				295				300								
cag	gtg	tac	acc	ctg	ccc	cca	tcc	cgg	gat	gag	ctg	acc	aag	aac	cag	960
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	
305				310				315				320				
gtc	agc	ctg	acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	ttc	tat	ccc	agc	gac	atc	gcc	1008
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	
325				330				335								
gtg	gag	tgg	gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	gag	aac	aac	tac	aag	acc	acg	1056
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	
340				345				350								
cct	ccc	gtg	ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc	ctc	tac	agc	aag	ctc	1104
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	
355				360				365								
acc	gtg	gac	aag	agc	agg	tgg	cag	cag	ggg	aac	gtc	ttc	tca	tgc	tcc	1152
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	
370				375				380								
gtg	atg	cat	gag	gct	ctg	cac	gcc	cac	tac	acg	cag	aag	agc	ctc	tcc	1200
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	

385 390 395 400

ctg tct ccg ggt aaa 1215

Leu Ser Pro Gly Lys

 405

<210> 256

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K-Fc(Eg1S LALAGANA)

<400> 256

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165 170 175
 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 180 185 190
 Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240

 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300

 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365

 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405

<210> 257

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57L-Fc(Eg1S LALAGANA)

<400> 257

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg ctg aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa gcc			576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala			
180	185	190	
gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624
Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	
ctc atg atc tcc egg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg			672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg			720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc			768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg			816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc			864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
275	280	285	

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

370 375 380

gtg atg cat gag gct ctg cac gcc cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400

ctg tct ccg ggt aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 258

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57L-Fc(Eg1S LALAGANA)

<400> 258

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

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

 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110

 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
 165 170 175

 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 180 185 190
 Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240

 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
260 265 270
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380
Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 259

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57R-Fc(Eg1S LALAGANA)

<400> 259

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His	
20 25 30	
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac	144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His	
35 40 45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg cgg aga tgc cgc tat tgt aac gtt	192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val	
50 55 60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His	
65 70 75 80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys	
165 170 175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa gcc	576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala	

180	185	190	
gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624
Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg			672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg			720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc			768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg			816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc			864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
275	280	285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca			912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
290	295	300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag			960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
305	310	315	320
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc			1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
325	330	335	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg			1056

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380
gtg atg cat gag gct ctg cac gcc cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
ctg tct ccg ggt aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 260

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R-Fc(Eg1S LALAGANA)

<400> 260

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

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
165 170 175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
180 185 190

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
195 200 205

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
210 215 220

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
225 230 235 240

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
245 250 255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
260 265 270

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365

 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405
 <210> 261
 <211> 1215
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(1215)
 <220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57V-Fc(Eg1S LALAGANA)
 <400> 261
 gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

 35 40 45
 tac act cag ttt tgg aat tac ctg gtg aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65	70	75	80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc				288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe				
85	90	95		
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc				336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro				
100	105	110		
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt				384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe				
115	120	125		
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac				432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn				
130	135	140		
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac				480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His				
145	150	155	160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa				528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys				
165	170	175		
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa gcc				576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala				
180	185	190		
gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc				624
Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr				
195	200	205		
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg				672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val				
210	215	220		
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg				720

Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	
225				230				235				240				
gag	gtg	cat	aat	gcc	aag	aca	aag	ccg	cgg	gag	gag	cag	tac	aac	agc	768
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	
245				250				255								
acg	tac	cgt	gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	gtc	ctg	cac	cag	gac	tgg	ctg	816
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	
260				265				270								
aat	ggc	aag	gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	gcc	ctc	cca	gcc	864
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	
275				280				285								
ccc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	aaa	ggg	cag	ccc	cga	gaa	cca	912
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	
290				295				300								
cag	gtg	tac	acc	ctg	ccc	cca	tcc	cgg	gat	gag	ctg	acc	aag	aac	cag	960
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	
305				310				315				320				
gtc	agc	ctg	acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	ttc	tat	ccc	agc	gac	atc	gcc	1008
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	
325				330				335								
gtg	gag	tgg	gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	gag	aac	aac	tac	aag	acc	acg	1056
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	
340				345				350								
cct	ccc	gtg	ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc	ctc	tac	agc	aag	ctc	1104
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	
355				360				365								
acc	gtg	gac	aag	agc	agg	tgg	cag	cag	ggg	aac	gtc	ttc	tca	tgc	tcc	1152
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	
370				375				380								
gtg	atg	cat	gag	gct	ctg	cac	gcc	cac	tac	acg	cag	aag	agc	ctc	tcc	1200
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	

385		390		395		400	
ctg tct ccg ggt aaa							1215
Leu Ser Pro Gly Lys							
		405					

<210> 262

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57V-Fc(Eg1S LALAGANA)

<400> 262

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

165 170 175
 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 180 185 190
 Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240

 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300

 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365

 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405

<210> 263

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58D-Fc(Eg1S LALAGANA)

<400> 263

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag gac tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys			
165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa gcc			576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala			
180	185	190	
gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624
Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	
ctc atg atc tcc egg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg			672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg			720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc			768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg			816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc			864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
275	280	285	

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380

gtg atg cat gag gct ctg cac gcc cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400

ctg tct ccg ggt aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 264
<211> 405
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58D-Fc(Eg1S LALAGANA)
<400> 264
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

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

 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110

 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
 165 170 175

 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 180 185 190
 Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 195 200 205
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 210 215 220
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 225 230 235 240

 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 245 250 255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 260 265 270
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405

<210> 265

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1215)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58E-Fc(Eg1S LALAGANA)

<400> 265

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His	
20 25 30	
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac	144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His	
35 40 45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag gag tgc cgc tat tgt aac gtt	192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val	
50 55 60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His	
65 70 75 80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys	
165 170 175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca cgc tgc cca gca cct gaa gcc	576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala	

180	185	190	
gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc			624
Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
195	200	205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg			672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg			720
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
225	230	235	240
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc			768
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
245	250	255	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg			816
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
260	265	270	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc			864
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
275	280	285	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca			912
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
290	295	300	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag			960
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
305	310	315	320
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc			1008
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
325	330	335	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg			1056

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380
gtg atg cat gag gct ctg cac gcc cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400
ctg tct ccg ggt aaa 1215
Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 266

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58E-Fc(Eg1S LALAGANA)

<400> 266

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

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys
165 170 175

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
180 185 190

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
195 200 205

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
210 215 220

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
225 230 235 240

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
245 250 255

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
260 265 270

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
275 280 285

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
290 295 300

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
305 310 315 320

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

340 345 350
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365

 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405
 <210> 267
 <211> 1215
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(1215)
 <220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57R_R58D-Fc(Eg1S LALAGANA)
 <400> 267
 gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

 35 40 45
 tac act cag ttt tgg aat tac ctg cgg gac tgc cgc tat tgt aac gtt 192
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65	70	75	80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc				288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe				
	85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc				336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro				
	100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt				384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe				
	115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac				432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn				
	130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac				480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His				
145	150	155	160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag ccc aaa				528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys				
	165	170	175	
tct tcc gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa gcc				576
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala				
	180	185	190	
gct ggg gcc ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc				624
Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr				
	195	200	205	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg				672
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val				
	210	215	220	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg				720

Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	
225				230				235				240				
gag	gtg	cat	aat	gcc	aag	aca	aag	ccg	cgg	gag	gag	cag	tac	aac	agc	768
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	
245				250				255								
acg	tac	cgt	gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	gtc	ctg	cac	cag	gac	tgg	ctg	816
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	
260				265				270								
aat	ggc	aag	gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	gcc	ctc	cca	gcc	864
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	
275				280				285								
ccc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	aaa	ggg	cag	ccc	cga	gaa	cca	912
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	
290				295				300								
cag	gtg	tac	acc	ctg	ccc	cca	tcc	cgg	gat	gag	ctg	acc	aag	aac	cag	960
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	
305				310				315				320				
gtc	agc	ctg	acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	ttc	tat	ccc	agc	gac	atc	gcc	1008
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	
325				330				335								
gtg	gag	tgg	gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	gag	aac	aac	tac	aag	acc	acg	1056
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	
340				345				350								
cct	ccc	gtg	ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc	ctc	tac	agc	aag	ctc	1104
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	
355				360				365								
acc	gtg	gac	aag	agc	agg	tgg	cag	cag	ggg	aac	gtc	ttc	tca	tgc	tcc	1152
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	
370				375				380								
gtg	atg	cat	gag	gct	ctg	cac	gcc	cac	tac	acg	cag	aag	agc	ctc	tcc	1200
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	

385 390 395 400
 ctg tct ccg ggt aaa 1215
 Leu Ser Pro Gly Lys
 405

<210> 268

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R_R58D-Fc(Eg1S LALAGANA)

<400> 268

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Pro Lys

					165					170					175				
Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala				
180					185					190									
Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr				
195					200					205									
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val				
210					215					220									
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val				
225					230					235					240				
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser				
245					250					255									
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu				
260					265					270									
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala				
275					280					285									
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro				
290					295					300									
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln				
305					310					315					320				
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala				
325					330					335									
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr				
340					345					350									
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu				
355					360					365									
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser				
370					375					380									
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser				
385					390					395					400				
Leu	Ser	Pro	Gly	Lys															
405																			

<210> 269

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57A

<400> 269

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gcc aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Ala Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag			519
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys			
	165	170	
<210> 270			
<211> 173			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57A			
<400> 270			
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His			
1	5	10	15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His			
	20	25	30
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His			
	35	40	45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Ala Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val			
	50	55	60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His			
65	70	75	80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe			
	85	90	95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
	100	105	110
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys
165 170

<210> 271

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57F

<400> 271

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg ttc aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Phe Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag			519
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys			
165	170		
<210> 272			
<211> 173			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57F			
<400> 272			
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His			
1	5	10	15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His			
20	25	30	
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His			
35	40	45	
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Phe Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val			
50	55	60	
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His			
65	70	75	80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 273

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57H

<400> 273

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg cac aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu His Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50	55	60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac			240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His			
65	70	75	80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc			288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe			
	85	90	95
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag			519

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 274

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57H

<400> 274

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu His Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 275

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57I

<400> 275

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45
tac act cag ttt tgg aat tac ctg atc aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Ile Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag 519
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys
165 170

<210> 276

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57I

<400> 276

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Ile Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 277

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57M

<400> 277

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg atg aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Met Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag 519

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 278

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57M

<400> 278

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Met Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165

170

<210> 279

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58T

<400> 279

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag aca tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Thr Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125
 ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag 519

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170
 <210> 280
 <211> 173
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58T
 <400> 280

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

35 40 45
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Thr Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170
<210> 281
<211> 519
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> CDS
<222> (1)..(519)
<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57L_R58E
<400> 281

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15
caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30
tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45
tac act cag ttt tgg aat tac ctg ctg gag tgc cgc tat tgt aac gtt 192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag			519
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys			
165	170		
<210> 282			
<211> 173			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57L_R58E			
<400> 282			
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His			
1	5	10	15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His			
20	25	30	
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His			
35	40	45	
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val			
50	55	60	
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His			

65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

 165 170
 <210> 283
 <211> 519
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(519)
 <220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57V_R58T

<400> 283
 gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48
 Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
 1 5 10 15
 caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30
 tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144
 Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
 35 40 45
 tac act cag ttt tgg aat tac ctg gtg aca tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Thr Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag 519

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 284

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57V_R58T

<400> 284

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Thr Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 285

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(519)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57V_R58E

<400> 285

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gtg gag tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag 519

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 286

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57V_R58E

<400> 286

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 287

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57A-Fc(g4PEK)

<400> 287

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gcc aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Ala Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys			
	165	170	175
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga			576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly			
180	185	190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc			624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
195	200	205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa			672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu			
210	215	220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat			720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
225	230	235	240
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt			768
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg			
245	250	255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag			816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
260	265	270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag			864
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu			
275	280	285	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac			912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
290	295	300	

acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg 960
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320

acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg 1008
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335

gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg 1056
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350

ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac 1104

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365

aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1152
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380

gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400
 ggt aaa 1206
 Gly Lys

<210> 288

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57A-Fc(g4PEK)

<400> 288

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30

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

275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 290 295 300
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

325 330 335
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400
 Gly Lys

<210> 289

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57F-Fc(g4PEK)

<400> 289

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His	
35 40 45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg ttc aga tgc cgc tat tgt aac gtt	192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Phe Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val	
50 55 60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His	
65 70 75 80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys	
165 170 175	
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga	576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly	
180 185 190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc	624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	

195	200	205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa			672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu			
210	215	220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat			720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
225	230	235	240
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt			768
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg			
245	250	255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag			816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
260	265	270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag			864
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu			
275	280	285	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac			912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
290	295	300	
acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg			960
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
305	310	315	320
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg			1008
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
325	330	335	
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg			1056
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
340	345	350	
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac			1104

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365
aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1152
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380
gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400
ggt aaa 1206
Gly Lys
<210> 290
<211> 402
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57F-Fc(g4PEK)
<400> 290
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Phe Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys

 165 170 175
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
 180 185 190
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

 195 200 205
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 210 215 220
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

 260 265 270
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 290 295 300
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

 325 330 335
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400
Gly Lys

<210> 291

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57H-Fc(g4PEK)

<400> 291

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg cac aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu His Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys			
165	170	175	
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga			576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly			
180	185	190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc			624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
195	200	205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa			672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu			
210	215	220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat			720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
225	230	235	240
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt			768

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg	
245 250 255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag	816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	
260 265 270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag	864
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu	
275 280 285	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac	912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	
290 295 300	
acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg	960
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	
305 310 315 320	
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg	1008
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	
325 330 335	
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg	1056
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val	
340 345 350	
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac	1104
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp	
355 360 365	
aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat	1152
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His	
370 375 380	
gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg	1200
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu	
385 390 395 400	
ggt aaa	1206
Gly Lys	

<210> 292

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57H-Fc(g4PEK)

<400> 292

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu His Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys

165 170 175
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly

180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

210 215 220
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
225 230 235 240

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
245 250 255
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

260 265 270
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
275 280 285

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
290 295 300

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
305 310 315 320
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

325 330 335
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400
Gly Lys

<210> 293

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57I-Fc(g4PEK)

<400> 293

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg atc aga tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Ile Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys			
	165	170	175
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga			576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly			
180	185	190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc			624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
195	200	205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa			672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu			
210	215	220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat			720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
225	230	235	240
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt			768
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg			
245	250	255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag			816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
260	265	270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag			864
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu			
275	280	285	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac			912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
290	295	300	

acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg 960
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320

acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg 1008
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335

gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg 1056
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350

ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac 1104

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365

aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1152
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380

gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400
 ggt aaa 1206
 Gly Lys

<210> 294

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57I-Fc(g4PEK)

<400> 294

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30

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

275 280 285
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
290 295 300
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
305 310 315 320
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

325 330 335
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400
Gly Lys

<210> 295

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57M-Fc(g4PEK)

<400> 295

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His	
35 40 45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg atg aga tgc cgc tat tgt aac gtt	192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Met Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val	
50 55 60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His	
65 70 75 80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys	
165 170 175	
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga	576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly	
180 185 190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc	624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	

195	200	205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa			672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu			
210	215	220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat			720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
225	230	235	240
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt			768
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg			
245	250	255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag			816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
260	265	270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag			864
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu			
275	280	285	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac			912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
290	295	300	
acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg			960
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
305	310	315	320
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg			1008
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
325	330	335	
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg			1056
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
340	345	350	
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac			1104

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365
aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1152
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380
gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400
ggt aaa 1206
Gly Lys
<210> 296
<211> 402
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57M-Fc(g4PEK)
<400> 296
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Met Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys

 165 170 175
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
 180 185 190
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

 195 200 205
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 210 215 220
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 225 230 235 240
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 245 250 255
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

 260 265 270
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 275 280 285
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 290 295 300
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

 325 330 335
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400
Gly Lys

<210> 297

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58T-Fc(g4PEK)

<400> 297

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg aag aca tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Thr Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys			
165	170	175	
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga			576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly			
180	185	190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc			624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
195	200	205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa			672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu			
210	215	220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat			720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
225	230	235	240
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt			768

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg	
245 250 255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag	816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	
260 265 270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag	864
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu	
275 280 285	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac	912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	
290 295 300	
acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg	960
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	
305 310 315 320	
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg	1008
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	
325 330 335	
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg	1056
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val	
340 345 350	
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac	1104
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp	
355 360 365	
aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat	1152
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His	
370 375 380	
gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg	1200
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu	
385 390 395 400	
ggt aaa	1206
Gly Lys	

<210> 298

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58T-Fc(g4PEK)

<400> 298

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Thr Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys

165 170 175

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly

180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

210 215 220
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
225 230 235 240

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
245 250 255
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

260 265 270
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
275 280 285

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
290 295 300

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
305 310 315 320
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

325 330 335
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400
Gly Lys

<210> 299

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57L_R58E-Fc(g4PEK)

<400> 299

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg ctg gag tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Leu Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys			
	165	170	175
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga			576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly			
180	185	190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc			624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
195	200	205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa			672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu			
210	215	220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat			720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
225	230	235	240
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt			768
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg			
245	250	255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag			816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
260	265	270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag			864
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu			
275	280	285	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac			912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
290	295	300	

acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg 960
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 305 310 315 320

acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg 1008
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 325 330 335

gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg 1056
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 340 345 350

ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac 1104

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 355 360 365

aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1152
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 370 375 380

gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400
 ggt aaa 1206
 Gly Lys

<210> 300

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57L_R58E-Fc(g4PEK)

<400> 300

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
 Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
 20 25 30

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

275 280 285
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
290 295 300
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
305 310 315 320
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

325 330 335
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400
Gly Lys

<210> 301

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57V_R58T-Fc(g4PEK)

<400> 301

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His	
35 40 45	
tac act cag ttt tgg aat tac ctg gtg aca tgc cgc tat tgt aac gtt	192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Thr Cys Arg Tyr Cys Asn Val	
50 55 60	
ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His	
65 70 75 80	
aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys	
165 170 175	
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga	576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly	
180 185 190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc	624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	

195	200	205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa			672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu			
210	215	220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat			720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
225	230	235	240
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt			768
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg			
245	250	255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag			816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
260	265	270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag			864
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu			
275	280	285	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac			912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
290	295	300	
acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg			960
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
305	310	315	320
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg			1008
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
325	330	335	
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg			1056
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
340	345	350	
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac			1104

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365
aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1152
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380
gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg 1200
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400
ggt aaa 1206
Gly Lys
<210> 302
<211> 402
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57V_R58T-Fc(g4PEK)
<400> 302
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Thr Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys

165 170 175
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly

180 185 190
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

210 215 220
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

225 230 235 240
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

245 250 255
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

260 265 270
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

275 280 285
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

290 295 300
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

305 310 315 320
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

325 330 335
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

340 345 350
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400
Gly Lys

<210> 303

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> CDS

<222> (1)..(1206)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57V_R58E-Fc(g4PEK)

<400> 303

gag acc ttt ccc cct aag tac ctc cat tac gac gaa gaa aca agc cac 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

caa ctc ctc tgt gac aag tgc ccc cca ggg aca tat ttg aaa cag cac 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt acc gca aag tgg aaa aca gta tgc gcc cct tgc cca cca aga cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttt tgg aat tac ctg gtg gag tgc cgc tat tgt aac gtt 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggt gag cgt gag gaa gaa gct cga gca tgc cat gct act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgt gct tgc cgg tgt aga acc ggt ttt ttt gcc cat gca ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85	90	95	
tgc ctg gaa cat gca agc tgt ccc cct ggc gct ggc gtt atc gca ccc			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
gga act cct agc cag aat aca caa tgt cag cct tgc cct gac ggc ttt			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tct aat gag act tca agt aaa gct ccc tgc cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt agt gtg ttt ggg ttg ttg ctg acc cag aag ggg aac gca act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac att tgt agc ggg aat tca gaa agc acc caa aag gag tcc aaa			528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys			
165	170	175	
tat ggt ccc cca tgc cca cca tgc cca gca cct gag ttc gag ggg gga			576
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly			
180	185	190	
cca tca gtc ttc ctg ttc ccc cca aaa ccc aag gac act ctc atg atc			624
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
195	200	205	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cag gaa			672
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu			
210	215	220	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gat ggc gtg gag gtg cat			720
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
225	230	235	240
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag ttc aac agc acg tac cgt			768

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg	
245 250 255	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag	816
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	
260 265 270	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc ccg tcc tcc atc gag	864
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu	
275 280 285	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gag cca cag gtg tac	912
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	
290 295 300	
acc ctg ccc cca tcc cag gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg	960
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	
305 310 315 320	
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg	1008
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	
325 330 335	
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg	1056
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val	
340 345 350	
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag cta acc gtg gac	1104
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp	
355 360 365	
aag agc agg tgg cag gag ggg aat gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat	1152
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His	
370 375 380	
gag gct ctg cac aac cac tac aca cag aag agc ctc tcc ctg tct ctg	1200
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu	
385 390 395 400	
ggt aaa	1206
Gly Lys	

<210> 304

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57V_R58E-Fc(g4PEK)

<400> 304

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Glu Ser Lys

165 170 175
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly

180 185 190

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

195 200 205
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

210 215 220
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
225 230 235 240

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
245 250 255
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

260 265 270
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
275 280 285

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
290 295 300

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
305 310 315 320
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

325 330 335
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
340 345 350

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
355 360 365

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
370 375 380

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400
Gly Lys

<210> 305

<211> 528

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(528)

<220><223> Nucleotide sequence of soluble recombinant of LIGHT with FLAG tag

<400> 305

gac tac aaa gac gat gac gac aag ctt gac gga cct gca ggc tcc tgg 48

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Leu Asp Gly Pro Ala Gly Ser Trp

1 5 10 15

gag cag ctg ata caa gag cga agg tct cac gag gtc aac cca gca gcg 96

Glu Gln Leu Ile Gln Glu Arg Arg Ser His Glu Val Asn Pro Ala Ala

20 25 30

cat ctc aca ggg gcc aac tcc agc ttg acc ggc agc ggg ggg ccg ctg 144

His Leu Thr Gly Ala Asn Ser Ser Leu Thr Gly Ser Gly Gly Pro Leu

35 40 45

tta tgg gag act cag ctg ggc ctg gcc ttc ctg agg ggc ctc agc tac 192

Leu Trp Glu Thr Gln Leu Gly Leu Ala Phe Leu Arg Gly Leu Ser Tyr

50 55 60

cac gat ggg gcc ctt gtg gtc acc aaa gct ggc tac tac tac atc tac 240

His Asp Gly Ala Leu Val Val Thr Lys Ala Gly Tyr Tyr Tyr Ile Tyr

65 70 75 80

tcc aag gtg cag ctg ggc ggt gtg ggc tgc ccg ctg ggc ctg gcc agc 288

Ser Lys Val Gln Leu Gly Gly Val Gly Cys Pro Leu Gly Leu Ala Ser

85 90 95

acc atc acc cac ggc ctc tac aag cgc aca ccc cgc tac ccc gag gag 336

Thr Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg Thr Pro Arg Tyr Pro Glu Glu

100 105 110

ctg gag ctg ttg gtc agc cag cag tca ccc tgc gga cgg gcc acc agc 384

Leu Glu Leu Leu Val Ser Gln Gln Ser Pro Cys Gly Arg Ala Thr Ser

115 120 125

agc tcc cgg gtc tgg tgg gac agc agc ttc ctg ggt ggt gtg gta cac 432

Ser Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser Phe Leu Gly Gly Val Val His

130 135 140
ctg gag gct ggg gag aag gtg gtc gtc cgt gtg ctg gat gaa cgc ctg 480
Leu Glu Ala Gly Glu Lys Val Val Val Arg Val Leu Asp Glu Arg Leu
145 150 155 160
gtt cga ctg cgt gat ggt acc cgg tct tac ttc ggg gct ttc atg gtg 528
Val Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser Tyr Phe Gly Ala Phe Met Val

165 170 175
<210> 306
<211> 176
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><223> Amino acid sequence of soluble recombinant of LIGHT with FLAG tag
<400> 306

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

35 40 45
Leu Trp Glu Thr Gln Leu Gly Leu Ala Phe Leu Arg Gly Leu Ser Tyr
50 55 60
His Asp Gly Ala Leu Val Val Thr Lys Ala Gly Tyr Tyr Tyr Ile Tyr
65 70 75 80
Ser Lys Val Gln Leu Gly Gly Val Gly Cys Pro Leu Gly Leu Ala Ser
85 90 95
Thr Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg Thr Pro Arg Tyr Pro Glu Glu

100 105 110
Leu Glu Leu Leu Val Ser Gln Gln Ser Pro Cys Gly Arg Ala Thr Ser
115 120 125
Ser Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser Phe Leu Gly Gly Val Val His
130 135 140
Leu Glu Ala Gly Glu Lys Val Val Val Arg Val Leu Asp Glu Arg Leu

145 150 155 160
Val Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser Tyr Phe Gly Ala Phe Met Val

 165 170 175

<210> 307

<211> 777

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(777)

<220><223> Nucleotide sequence of TL1A wherein FLAG tag has been inserted into N-terminus thereof

<400> 307

atg gac tac aag gac gac gat gac aag gcc gag gat ctg gga ctg agc 48

Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Glu Asp Leu Gly Leu Ser

1 5 10 15

ttt ggg gaa aca gcc agt gtg gaa atg ctg cca gag cac ggc agc tgc 96

Phe Gly Glu Thr Ala Ser Val Glu Met Leu Pro Glu His Gly Ser Cys

20 25 30

agg ccc aag gcc agg agc agc agc gca cgc tgg gct ctc acc tgc tgc 144

Arg Pro Lys Ala Arg Ser Ser Ser Ala Arg Trp Ala Leu Thr Cys Cys

35 40 45

ctg gtg ttg ctc ccc ttc ctt gca gga ctc acc aca tac ctg ctt gtc 192

Leu Val Leu Leu Pro Phe Leu Ala Gly Leu Thr Thr Tyr Leu Leu Val

50 55 60

agc cag ctc cgg gcc cag gga gag gcc tgt gtg cag ttc cag gct cta 240

Ser Gln Leu Arg Ala Gln Gly Glu Ala Cys Val Gln Phe Gln Ala Leu

65 70 75 80

aaa gga cag gag ttt gca cct tca cat cag caa gtt tat gca cct ctt 288

Lys Gly Gln Glu Phe Ala Pro Ser His Gln Gln Val Tyr Ala Pro Leu

85 90 95

aga gca gac gga gat aag cca agg gca cac ctg aca gtt gtg aga caa 336

Arg Ala Asp Gly Asp Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Val Val Arg Gln

100	105	110	
act ccc aca cag cac ttt aaa aat cag ttc cca gct ctg cac tgg gaa			384
Thr Pro Thr Gln His Phe Lys Asn Gln Phe Pro Ala Leu His Trp Glu			
115	120	125	
cat gaa cta ggc ctg gcc ttc acc aag aac cga atg aac tat acc aac			432
His Glu Leu Gly Leu Ala Phe Thr Lys Asn Arg Met Asn Tyr Thr Asn			
130	135	140	
aaa ttc ctg ctg atc cca gag tgc gga gac tac ttc att tac tcc cag			480
Lys Phe Leu Leu Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Ile Tyr Ser Gln			
145	150	155	160
gtc aca ttc cgt ggg atg acc tct gag tgc agt gaa atc aga caa gca			528
Val Thr Phe Arg Gly Met Thr Ser Glu Cys Ser Glu Ile Arg Gln Ala			
165	170	175	
ggc cga cca aac aag cca gac tcc atc act gtg gtc atc acc aag gta			576
Gly Arg Pro Asn Lys Pro Asp Ser Ile Thr Val Val Ile Thr Lys Val			
180	185	190	
aca gac agc tac cct gag cca acc cag ctc ctc atg ggg acc aag tct			624
Thr Asp Ser Tyr Pro Glu Pro Thr Gln Leu Leu Met Gly Thr Lys Ser			
195	200	205	
gta tgc gaa gta ggt agc aac tgg ttc cag ccc atc tac ctc gga gcc			672
Val Cys Glu Val Gly Ser Asn Trp Phe Gln Pro Ile Tyr Leu Gly Ala			
210	215	220	
atg ttc tcc ttg caa gaa ggg gac aag cta atg gtg aac gtc agt gac			720
Met Phe Ser Leu Gln Glu Gly Asp Lys Leu Met Val Asn Val Ser Asp			
225	230	235	240
atc tct ttg gtg gat tac aca aaa gaa gat aaa acc ttc ttt gga gcc			768
Ile Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe Phe Gly Ala			
245	250	255	
ttc tta cta			777
Phe Leu Leu			

<210> 308

<211> 259

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of TL1A wherein FLAG tag has been inserted into N-terminus thereof

<400> 308

Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Glu Asp Leu Gly Leu Ser

1 5 10 15

Phe Gly Glu Thr Ala Ser Val Glu Met Leu Pro Glu His Gly Ser Cys

20 25 30

Arg Pro Lys Ala Arg Ser Ser Ser Ala Arg Trp Ala Leu Thr Cys Cys

35 40 45

Leu Val Leu Leu Pro Phe Leu Ala Gly Leu Thr Thr Tyr Leu Leu Val

50 55 60

Ser Gln Leu Arg Ala Gln Gly Glu Ala Cys Val Gln Phe Gln Ala Leu

65 70 75 80

Lys Gly Gln Glu Phe Ala Pro Ser His Gln Gln Val Tyr Ala Pro Leu

85 90 95

Arg Ala Asp Gly Asp Lys Pro Arg Ala His Leu Thr Val Val Arg Gln

100 105 110

Thr Pro Thr Gln His Phe Lys Asn Gln Phe Pro Ala Leu His Trp Glu

115 120 125

His Glu Leu Gly Leu Ala Phe Thr Lys Asn Arg Met Asn Tyr Thr Asn

130 135 140

Lys Phe Leu Leu Ile Pro Glu Ser Gly Asp Tyr Phe Ile Tyr Ser Gln

145 150 155 160

Val Thr Phe Arg Gly Met Thr Ser Glu Cys Ser Glu Ile Arg Gln Ala

165 170 175

Gly Arg Pro Asn Lys Pro Asp Ser Ile Thr Val Val Ile Thr Lys Val

180 185 190

Thr Asp Ser Tyr Pro Glu Pro Thr Gln Leu Leu Met Gly Thr Lys Ser

195 200 205
Val Cys Glu Val Gly Ser Asn Trp Phe Gln Pro Ile Tyr Leu Gly Ala
210 215 220
Met Phe Ser Leu Gln Glu Gly Asp Lys Leu Met Val Asn Val Ser Asp
225 230 235 240
Ile Ser Leu Val Asp Tyr Thr Lys Glu Asp Lys Thr Phe Phe Gly Ala
245 250 255

Phe Leu Leu

<210> 309

<211> 867

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(867)

<220><223> Nucleotide sequence of FasL wherein FLAG tag has been inserted into N-terminus thereof

<400> 309

atg gac tac aag gac gac gat gac aag cag cag ccc ttc aat tac cca 48

Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gln Gln Pro Phe Asn Tyr Pro

1 5 10 15

tat ccc cag atc tac tgg gtg gac agc agt gcc agc tct ccc tgg gcc 96

Tyr Pro Gln Ile Tyr Trp Val Asp Ser Ser Ala Ser Ser Pro Trp Ala

20 25 30

cct cca ggc aca gtt ctt ccc tgt cca acc tct gtg ccc aga agg cct 144

Pro Pro Gly Thr Val Leu Pro Cys Pro Thr Ser Val Pro Arg Arg Pro

35 40 45

ggt caa agg agg cca cca cca cca ccg cca ccg cca cca cta cca cct 192

Gly Gln Arg Arg Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro Pro

50 55 60

ccg ccg ccg ccg cca cca ctg cct cca cta ccg ctg cca ccc ctg aag 240

Pro Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro Pro Leu Pro Leu Pro Pro Leu Lys

65 70 75 80

aag aga ggg aac cac agc aca ggc ctg tgt ctc ctt gtg atg ttt ttc	288
Lys Arg Gly Asn His Ser Thr Gly Leu Cys Leu Leu Val Met Phe Phe	
85 90 95	
atg gtt ctg gtt gcc ttg gta gga ttg ggc ctg ggg atg ttt cag ctc	336
Met Val Leu Val Ala Leu Val Gly Leu Gly Leu Gly Met Phe Gln Leu	
100 105 110	
ttc cac cta cag aag gag ctg gca gaa ctc cga gag tct acc agc cag	384
Phe His Leu Gln Lys Glu Leu Ala Glu Leu Arg Glu Ser Thr Ser Gln	
115 120 125	
atg cac aca gca tca tct ttg gag aag caa ata ggc cac ccc agt cca	432
Met His Thr Ala Ser Ser Leu Glu Lys Gln Ile Gly His Pro Ser Pro	
130 135 140	
ccc cct gaa aaa aag gag ctg agg aaa gtg gcc cat tta aca ggc aag	480
Pro Pro Glu Lys Lys Glu Leu Arg Lys Val Ala His Leu Thr Gly Lys	
145 150 155 160	
tcc aac tca agg tcc atg cct ctg gaa tgg gaa gac acc tat gga att	528
Ser Asn Ser Arg Ser Met Pro Leu Glu Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Ile	
165 170 175	
gtc ctg ctt tct gga gtg aag tat aag aag ggt ggc ctt gtg atc aat	576
Val Leu Leu Ser Gly Val Lys Tyr Lys Lys Gly Gly Leu Val Ile Asn	
180 185 190	
gaa act ggg ctg tac ttt gta tat tcc aaa gta tac ttc cgg ggt caa	624
Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Val Tyr Phe Arg Gly Gln	
195 200 205	
tct tgc aac aac ctg ccc ctg agc cac aag gtc tac atg agg aac tct	672
Ser Cys Asn Asn Leu Pro Leu Ser His Lys Val Tyr Met Arg Asn Ser	
210 215 220	
aag tat ccc cag gat ctg gtg atg atg gag ggg aag atg atg agc tac	720
Lys Tyr Pro Gln Asp Leu Val Met Met Glu Gly Lys Met Met Ser Tyr	
225 230 235 240	

tgc act act ggg cag atg tgg gcc cgc agc agc tac ctg ggg gca gtg 768

Cys Thr Thr Gly Gln Met Trp Ala Arg Ser Ser Tyr Leu Gly Ala Val

245 250 255

ttc aat ctt acc agt gct gat cat tta tat gtc aac gta tct gag ctc 816

Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp His Leu Tyr Val Asn Val Ser Glu Leu

260 265 270

tct ctg gtc aat ttt gag gaa tct cag acg ttt ttc ggc tta tat aag 864

Ser Leu Val Asn Phe Glu Glu Ser Gln Thr Phe Phe Gly Leu Tyr Lys

275 280 285

ctc 867

Leu

<210> 310

<211> 289

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> Amino acid sequence of FasL wherein FLAG tag has been inserted into N-terminus thereof

<400> 310

Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gln Gln Pro Phe Asn Tyr Pro

1 5 10 15

Tyr Pro Gln Ile Tyr Trp Val Asp Ser Ser Ala Ser Ser Pro Trp Ala

20 25 30

Pro Pro Gly Thr Val Leu Pro Cys Pro Thr Ser Val Pro Arg Arg Pro

35 40 45

Gly Gln Arg Arg Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro Pro

50 55 60

Pro Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro Pro Leu Pro Leu Pro Pro Leu Lys

65 70 75 80

Lys Arg Gly Asn His Ser Thr Gly Leu Cys Leu Leu Val Met Phe Phe

85 90 95

Met Val Leu Val Ala Leu Val Gly Leu Gly Leu Gly Met Phe Gln Leu

100 105 110
 Phe His Leu Gln Lys Glu Leu Ala Glu Leu Arg Glu Ser Thr Ser Gln
 115 120 125
 Met His Thr Ala Ser Ser Leu Glu Lys Gln Ile Gly His Pro Ser Pro

 130 135 140
 Pro Pro Glu Lys Lys Glu Leu Arg Lys Val Ala His Leu Thr Gly Lys
 145 150 155 160
 Ser Asn Ser Arg Ser Met Pro Leu Glu Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Ile
 165 170 175
 Val Leu Leu Ser Gly Val Lys Tyr Lys Lys Gly Gly Leu Val Ile Asn
 180 185 190
 Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Val Tyr Phe Arg Gly Gln

 195 200 205
 Ser Cys Asn Asn Leu Pro Leu Ser His Lys Val Tyr Met Arg Asn Ser
 210 215 220
 Lys Tyr Pro Gln Asp Leu Val Met Met Glu Gly Lys Met Met Ser Tyr
 225 230 235 240
 Cys Thr Thr Gly Gln Met Trp Ala Arg Ser Ser Tyr Leu Gly Ala Val
 245 250 255
 Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp His Leu Tyr Val Asn Val Ser Glu Leu

 260 265 270
 Ser Leu Val Asn Phe Glu Glu Ser Gln Thr Phe Phe Gly Leu Tyr Lys
 275 280 285
 Leu

<210> 311

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Fc(g1S YTE)

<400> 311

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

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

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

 145 150 155 160
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 165 170 175
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 195 200 205
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

 210 215 220
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 312
 <211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Fc(g1S N434A)

<400> 312

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 313
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence of Fc(g1S LALAGANA)
 <400> 313
 Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 1 5 10 15
 Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 20 25 30
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 35 40 45
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 50 55 60
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 65 70 75 80
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 85 90 95
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 100 105 110
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 115 120 125
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 130 135 140
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 145 150 155 160
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 314

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-Fc(g1S YTE)

<400> 314

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

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser
 165 170 175

 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 180 185 190
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 195 200 205
 Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 210 215 220
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 225 230 235 240

 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 245 250 255
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 260 265 270
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 275 280 285
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 290 295 300

 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 305 310 315 320
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 325 330 335
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 340 345 350
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 355 360 365

 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 370 375 380
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400

Ser Pro Gly Lys

<210> 315

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-Fc(g1S N434A)

<400> 315

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser

165 170 175

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

180 185 190
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 195 200 205

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 210 215 220

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 225 230 235 240

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 245 250 255

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 260 265 270

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 275 280 285

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 290 295 300

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 305 310 315 320

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 325 330 335

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 340 345 350

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 355 360 365

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 370 375 380

Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400

Ser Pro Gly Lys

<210> 316

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-Fc(g1S LALAGANA)

<400> 316

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser

165 170 175

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

180 185 190

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

195 200 205

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

210 215 220

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

225 230 235 240

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

245 250 255

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

260 265 270

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

275 280 285

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

290 295 300

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

305 310 315 320

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

325 330 335

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

340 345 350

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

355 360 365

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

370 375 380

Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400

Ser Pro Gly Lys

<210> 317

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K-Fc(g1S YTE)

<400> 317

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

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

 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125

 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser
 165 170 175
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 180 185 190

 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 195 200 205
 Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 210 215 220
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 225 230 235 240
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 245 250 255

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
260 265 270
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
275 280 285
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
290 295 300
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
305 310 315 320

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
325 330 335
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
340 345 350
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
355 360 365
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
370 375 380

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400
Ser Pro Gly Lys

<210> 318

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57L-Fc(g1S YTE)

<400> 318

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

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

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

<210> 319

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R-Fc(g1S YTE)

<400> 319

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

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 340 345 350
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 355 360 365

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 370 375 380
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 Ser Pro Gly Lys

<210> 320

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57V-Fc(g1S YTE)

<400> 320

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

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

65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser

165 170 175

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

180 185 190

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

195 200 205

Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

210 215 220

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

225 230 235 240

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

245 250 255

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

260 265 270

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

275 280 285

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

290 295 300

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

305 310 315 320

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

325 330 335

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

340 345 350

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

355 360 365

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

370 375 380
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400
Ser Pro Gly Lys

<210> 321
<211> 404
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58D-Fc(g1S YTE)
<400> 321

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

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

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

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

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

 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 355 360 365
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 370 375 380
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 Ser Pro Gly Lys

<210> 322

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58E-Fc(g1S YTE)

<400> 322

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser

165 170 175

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

180 185 190

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

195 200 205
Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
210 215 220
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
225 230 235 240
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

245 250 255
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
260 265 270
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
275 280 285
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
290 295 300
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

305 310 315 320
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
325 330 335
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
340 345 350
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
355 360 365
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

370 375 380
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400
Ser Pro Gly Lys

<210> 323

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R_R58D-Fc(g1S YTE)

<400> 323

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Arg Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser
165 170 175

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
180 185 190

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
195 200 205

Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
210 215 220

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
225 230 235 240

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
245 250 255

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
260 265 270

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
275 280 285

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
290 295 300

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
305 310 315 320

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
325 330 335

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
340 345 350

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
355 360 365

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
370 375 380

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400

Ser Pro Gly Lys

<210> 324

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K-Fc(g1S N434A)

<400> 324

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30

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

275 280 285
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

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

355 360 365
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
370 375 380
Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400
Ser Pro Gly Lys

<210> 325

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57L-Fc(g1S N434A)

<400> 325

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

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125

 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser
 165 170 175
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 180 185 190

 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 195 200 205
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 210 215 220
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 225 230 235 240
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 245 250 255

 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 260 265 270
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 275 280 285
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 290 295 300
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

	305					310										315								320
Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val									
				325					330					335										
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro									
			340					345					350											
Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr									
			355				360					365												
Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val									
	370					375					380													
Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu									
385					390					395					400									
Ser	Pro	Gly	Lys																					
<210>	326																							
<211>	404																							
<212>	PRT																							
<213>	Artificial Sequence																							
<220><223>	Amino acid sequence of Chimera A-E57R-Fc(g1S N434A)																							
<400>	326																							
Glu	Thr	Phe	Pro	Pro	Lys	Tyr	Leu	His	Tyr	Asp	Glu	Glu	Thr	Ser	His									
1			5						10					15										
Gln	Leu	Leu	Cys	Asp	Lys	Cys	Pro	Pro	Gly	Thr	Tyr	Leu	Lys	Gln	His									
			20						25					30										
Cys	Thr	Ala	Lys	Trp	Lys	Thr	Val	Cys	Ala	Pro	Cys	Pro	Pro	Arg	His									
		35					40					45												
Tyr	Thr	Gln	Phe	Trp	Asn	Tyr	Leu	Arg	Arg	Cys	Arg	Tyr	Cys	Asn	Val									
	50					55					60													
Leu	Cys	Gly	Glu	Arg	Glu	Glu	Glu	Ala	Arg	Ala	Cys	His	Ala	Thr	His									
65				70							75				80									
Asn	Arg	Ala	Cys	Arg	Cys	Arg	Thr	Gly	Phe	Phe	Ala	His	Ala	Gly	Ph									

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser
 165 170 175
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 180 185 190
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 195 200 205
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

 210 215 220
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 225 230 235 240
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 245 250 255
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 260 265 270
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

 275 280 285
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 290 295 300
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 305 310 315 320
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 325 330 335
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

340 345 350
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 355 360 365
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 370 375 380
 Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 Ser Pro Gly Lys

<210> 327

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57V-Fc(g1S N434A)

<400> 327

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

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130	135	140	
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser			
	165	170	175
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu			
	180	185	190
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
	195	200	205
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
	210	215	220
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
225	230	235	240
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
	245	250	255
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
	260	265	270
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro			
	275	280	285
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
	290	295	300
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val			
305	310	315	320
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
	325	330	335
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
	340	345	350
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr			
	355	360	365
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
	370	375	380

Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 Ser Pro Gly Lys

<210> 328

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58D-Fc(g1S N434A)

<400> 328

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

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

65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser
 165 170 175

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
180 185 190

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
195 200 205

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
210 215 220

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
225 230 235 240

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
245 250 255

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
260 265 270

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
275 280 285

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
290 295 300

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
305 310 315 320

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
325 330 335

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
340 345 350

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
355 360 365

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
370 375 380

Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400

Ser Pro Gly Lys

<210> 329

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58E-Fc(g1S N434A)

<400> 329

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser

165 170 175

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

180 185 190

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

195 200 205

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

210				215				220							
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
225				230				235				240			
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
245				250				255							
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
260				265				270							
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
275				280				285							
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
290				295				300							
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
305				310				315				320			
Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
325				330				335							
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
340				345				350							
Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
355				360				365							
Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
370				375				380							
Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
385				390				395				400			
Ser Pro Gly Lys															

<210> 330

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$

Amino acid sequence of Chimera A-E57R_R58D-Fc(g1S N434A)

<400> 330

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

 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

 115 120 125
 Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
 130 135 140
 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser
 165 170 175
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

 180 185 190
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 195 200 205
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 210 215 220
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 225 230 235 240
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

245 250 255
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
260 265 270
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
275 280 285
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
290 295 300
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

305 310 315 320
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
325 330 335
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
340 345 350
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
355 360 365
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

370 375 380
Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400
Ser Pro Gly Lys

<210> 331

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K-Fc(g1S LALAGANA)

<400> 331

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His
20 25 30
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45
 Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
 50 55 60
 Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80

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

 Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
 145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser
 165 170 175
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 180 185 190
 Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 195 200 205

 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 210 215 220
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 225 230 235 240
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 245 250 255
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 260 265 270

 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 275 280 285

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

Ser Pro Gly Lys

<210> 332

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57L-Fc(g1S LALAGANA)

<400> 332

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

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

325 330 335
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 340 345 350
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

355 360 365
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 370 375 380
 Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 Ser Pro Gly Lys

<210> 333

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R-Fc(g1S LALAGANA)

<400> 333

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

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe
 85 90 95
 Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115	120	125
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn		
130	135	140
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His		
145	150	155
160		
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser		
165	170	175
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala		
180	185	190
Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
195	200	205
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
210	215	220
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
225	230	235
240		
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr		
245	250	255
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
260	265	270
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro		
275	280	285
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
290	295	300
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
305	310	315
320		
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
325	330	335
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
340	345	350
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
355	360	365

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
370 375 380

Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400
Ser Pro Gly Lys

<210> 334

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57V-Fc(g1S LALAGANA)

<400> 334

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Val Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160
 Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser
 165 170 175
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 180 185 190
 Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 195 200 205
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

 210 215 220
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 225 230 235 240
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 245 250 255
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 260 265 270
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

 275 280 285
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 290 295 300
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 305 310 315 320
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 325 330 335
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

 340 345 350
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 355 360 365
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 370 375 380
 Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 385 390 395 400
 Ser Pro Gly Lys

<210> 335

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58D-Fc(g1S LALAGANA)

<400> 335

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Asp Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser

165 170 175

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

180 185 190

Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
195 200 205
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
210 215 220
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
225 230 235 240

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
245 250 255
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
260 265 270
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
275 280 285
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
290 295 300

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
305 310 315 320
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
325 330 335
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
340 345 350
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
355 360 365

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
370 375 380
Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400
Ser Pro Gly Lys

<210> 336

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58E-Fc(g1S LALAGANA)

<400> 336

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys Pro Lys Ser

165 170 175
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

180 185 190
Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

195 200 205
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

210 215 220
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

225 230 235 240
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
245 250 255
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

260 265 270
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
275 280 285
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
290 295 300
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
305 310 315 320
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

325 330 335
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
340 345 350
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
355 360 365
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
370 375 380
Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

385 390 395 400
Ser Pro Gly Lys

<210> 337

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57R_R58D-Fc(g1S LALAGANA)

<400> 337

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

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

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
275 280 285

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
290 295 300

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
305 310 315 320

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
325 330 335

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
340 345 350

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
355 360 365

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
370 375 380

Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
385 390 395 400

Ser Pro Gly Lys

<210> 338

<211> 711

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221>

CDS

<222> (1)..(711)

<220><223> Nucleotide sequence of Fc(IEGRMD g1S)

<400> 338

atc gag ggg cgc atg gat ccc aaa tct tcc gac aaa act cac aca tgc 48

Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys

1 5 10 15

cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc 96

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

20	25	30	
ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag			144
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
35	40	45	
gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag			192
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
50	55	60	
ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag			240
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
65	70	75	80
ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc			288
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
85	90	95	
acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag			336
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
100	105	110	
gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa			384
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
115	120	125	
gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc			432
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
130	135	140	
cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa			480
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
145	150	155	160
ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag			528
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
165	170	175	
ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc			576

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
180 185 190
tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag 624
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
195 200 205
cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac 672
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
210 215 220
cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa 711
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230 235
<210> 339
<211> 237
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of Fc(IEGRMD g1S)
<400> 339
Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
1 5 10 15
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
20 25 30
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
35 40 45
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
50 55 60
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
65 70 75 80
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
85 90 95
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
100 105 110
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

115 120 125
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
130 135 140

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
145 150 155 160
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
165 170 175
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
180 185 190
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
195 200 205

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
210 215 220

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230 235

<210> 340

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of R218Q-Fc

<400> 340

Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu

1 5 10 15

Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro

20 25 30

Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr

115 120 125

Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn

130 135 140

Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His

145 150 155 160

Asp Thr Leu Cys Thr Ser Cys Thr Gly Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val

165 170 175

Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala Val Ile Asp Phe Val Ala Phe

180 185 190

Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu

195 200 205

Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro Gln Ala Gly Arg Ala Ala Leu

210 215 220

Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp

225 230 235 240

Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met

245 250 255

Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His Ile

260 265 270

Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

275 280 285

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

290 295 300

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

305 310 315 320

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

325 330 335
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

340 345 350
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

355 360 365
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

370 375 380
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

385 390 395 400
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

405 410 415
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

420 425 430
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

435 440 445
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

450 455 460
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

465 470 475 480
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

485 490 495
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

500 505

<210> 341

<211> 528

<212> DNA

<213> Artificial

<220><221> CDS

<222> (1)..(528)

<220><223> Nucleotide sequence of FLAG-cynoLIGHT

<400> 341

gac tac aaa gac gat gac gac aag gac gga cac gga ggc tcc tgg gag 48

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Asp Gly His Gly Gly Ser Trp Glu
1 5 10 15
cag ctg ata caa gag cga agg tct cac cag aat aac cca gca gca cat 96
Gln Leu Ile Gln Glu Arg Arg Ser His Gln Asn Asn Pro Ala Ala His
20 25 30
ctc aca ggg gcc aac tcc agc ttg acg ggc agc ggg gga ccg ctg cta 144
Leu Thr Gly Ala Asn Ser Ser Leu Thr Gly Ser Gly Gly Pro Leu Leu
35 40 45
tgg gag acc cag ctg ggc ctg gcc ttc ctg agg ggc ctc gac tac cac 192
Trp Glu Thr Gln Leu Gly Leu Ala Phe Leu Arg Gly Leu Asp Tyr His
50 55 60
gat ggg gcc ctt gtg gcc aac aag gct ggc tac tac tac atc tac tcc 240
Asp Gly Ala Leu Val Ala Asn Lys Ala Gly Tyr Tyr Tyr Ile Tyr Ser
65 70 75 80
aag gtg cag ctg ggc ggt gtg ggc tgc ccg ctg ggc ctg gcc agc acc 288
Lys Val Gln Leu Gly Gly Val Gly Cys Pro Leu Gly Leu Ala Ser Thr
85 90 95
atc acc cac ggc ctc tac aag cgc acg ccc cgc tac ccc gag gag ctg 336
Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg Thr Pro Arg Tyr Pro Glu Glu Leu
100 105 110
gag ctg ttg gtc agc cag cag tca ccc tgc gga cgg gcc acc agc aac 384
Glu Leu Leu Val Ser Gln Gln Ser Pro Cys Gly Arg Ala Thr Ser Asn
115 120 125
tcc cgc gtc tgg tgg gac agc agc ttc ctg ggt ggt gtg gtg cac ctg 432
Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser Phe Leu Gly Gly Val Val His Leu
130 135 140
gag gtt ggg gag gag gtg gtc gtc cgt gtg ctg gat gag cgc ctg gtc 480
Glu Val Gly Glu Glu Val Val Val Arg Val Leu Asp Glu Arg Leu Val

145 150 155 160
cga ctg cgt gat ggc acc cgg tct tac ttc ggg gct ttc atg gtg tga 528

Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser Tyr Phe Gly Ala Phe Met Val

165 170 175

<210> 342

<211> 175

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of FLAG-cynoLIGHT

<400> 342

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Asp Gly His Gly Gly Ser Trp Glu

1 5 10 15

Gln Leu Ile Gln Glu Arg Arg Ser His Gln Asn Asn Pro Ala Ala His

20 25 30

Leu Thr Gly Ala Asn Ser Ser Leu Thr Gly Ser Gly Gly Pro Leu Leu

35 40 45

Trp Glu Thr Gln Leu Gly Leu Ala Phe Leu Arg Gly Leu Asp Tyr His

50 55 60

Asp Gly Ala Leu Val Ala Asn Lys Ala Gly Tyr Tyr Tyr Ile Tyr Ser

65 70 75 80

Lys Val Gln Leu Gly Gly Val Gly Cys Pro Leu Gly Leu Ala Ser Thr

85 90 95

Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg Thr Pro Arg Tyr Pro Glu Glu Leu

100 105 110

Glu Leu Leu Val Ser Gln Gln Ser Pro Cys Gly Arg Ala Thr Ser Asn

115 120 125

Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser Phe Leu Gly Gly Val Val His Leu

130 135 140

Glu Val Gly Glu Glu Val Val Val Arg Val Leu Asp Glu Arg Leu Val

145 150 155 160

Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser Tyr Phe Gly Ala Phe Met Val

165 170 175

<210> 343

<211> 666

<212> DNA

<213> Artificial

<220><221> CDS

<222> (1)..(666)

<220><223> Nucleotide sequence of a synthetic construct obtained by deleting a cleavage site and an intracellular proline-rich domain from FasL and insert a FLAG tag into N-terminus of FasL

<400> 343

gac tac aag gac gac gat gac aag cag cag ccc ttc aat tac ccc ctg 48

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gln Gln Pro Phe Asn Tyr Pro Leu

1 5 10 15

aag aag aga ggg aac cac agc aca ggc ctg tgt ctc ctt gtg atg ttt 96

Lys Lys Arg Gly Asn His Ser Thr Gly Leu Cys Leu Leu Val Met Phe

20 25 30

ttc atg gtt ctg gtt gcc ttg gta gga ttg ggc ctg ggg atg ttt cag 144

Phe Met Val Leu Val Ala Leu Val Gly Leu Gly Leu Gly Met Phe Gln

35 40 45

ctc ttc cac cta cag aag gag ctg gca gaa ctc cga gag tct acc agc 192

Leu Phe His Leu Gln Lys Glu Leu Ala Glu Leu Arg Glu Ser Thr Ser

50 55 60

cag atg cac aca gca tca tct ttg ggc cac ccc agt cca ccc cct gaa 240

Gln Met His Thr Ala Ser Ser Leu Gly His Pro Ser Pro Pro Pro Glu

65 70 75 80

aaa aag gag ctg agg aaa gtg gcc cat tta aca ggc aag tcc aac tca 288

Lys Lys Glu Leu Arg Lys Val Ala His Leu Thr Gly Lys Ser Asn Ser

85 90 95

agg tcc atg cct ctg gaa tgg gaa gac acc tat gga att gtc ctg ctt 336

Arg Ser Met Pro Leu Glu Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Ile Val Leu Leu

100 105 110

tct gga gtg aag tat aag aag ggt ggc ctt gtg atc aat gaa act ggg 384

Ser Gly Val Lys Tyr Lys Lys Gly Gly Leu Val Ile Asn Glu Thr Gly
115 120 125
ctg tac ttt gta tat tcc aaa gta tac ttc cgg ggt caa tct tgc aac 432
Leu Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Val Tyr Phe Arg Gly Gln Ser Cys Asn
130 135 140
aac ctg ccc ctg agc cac aag gtc tac atg agg aac tct aag tat ccc 480

Asn Leu Pro Leu Ser His Lys Val Tyr Met Arg Asn Ser Lys Tyr Pro
145 150 155 160
cag gat ctg gtg atg atg gag ggg aag atg atg agc tac tgc act act 528
Gln Asp Leu Val Met Met Glu Gly Lys Met Met Ser Tyr Cys Thr Thr
165 170 175
ggg cag atg tgg gcc cgc agc agc tac ctg ggg gca gtg ttc aat ctt 576
Gly Gln Met Trp Ala Arg Ser Ser Tyr Leu Gly Ala Val Phe Asn Leu

180 185 190
acc agt gct gat cat tta tat gtc aac gta tct gag ctc tct ctg gtc 624
Thr Ser Ala Asp His Leu Tyr Val Asn Val Ser Glu Leu Ser Leu Val
195 200 205
aat ttt gag gaa tct cag acg ttt ttc ggc tta tat aag ctc 666
Asn Phe Glu Glu Ser Gln Thr Phe Phe Gly Leu Tyr Lys Leu
210 215 220

<210> 344

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of a synthetic construct obtained by deleting a cleavage site and an intracellular proline-rich domain from FasL and insert a FLAG tag into N-terminus of FasL

<400> 344

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

Phe Met Val Leu Val Ala Leu Val Gly Leu Gly Leu Gly Met Phe Gln
 35 40 45
 Leu Phe His Leu Gln Lys Glu Leu Ala Glu Leu Arg Glu Ser Thr Ser
 50 55 60
 Gln Met His Thr Ala Ser Ser Leu Gly His Pro Ser Pro Pro Pro Glu
 65 70 75 80
 Lys Lys Glu Leu Arg Lys Val Ala His Leu Thr Gly Lys Ser Asn Ser
 85 90 95

 Arg Ser Met Pro Leu Glu Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Ile Val Leu Leu
 100 105 110
 Ser Gly Val Lys Tyr Lys Lys Gly Gly Leu Val Ile Asn Glu Thr Gly
 115 120 125
 Leu Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Val Tyr Phe Arg Gly Gln Ser Cys Asn
 130 135 140
 Asn Leu Pro Leu Ser His Lys Val Tyr Met Arg Asn Ser Lys Tyr Pro
 145 150 155 160

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

<210> 345

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial

<220><221> CDS

<222> (1)..(516)

<220><223> Nucleotide sequence of S195-His6

<400> 345

gta gca gag aca ccc acc tat cca tgg agg gac gct gag acc ggt gag	48
Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu	
1 5 10 15	
cgg ctc gtt tgc gcc caa tgt cca cca ggg acc ttc gtt cag cgg ccc	96
Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro	
20 25 30	
tgc cga cgg gac agt cca aca aca tgt ggc cct tgt cct ccc cgc cac	144
Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His	
35 40 45	
tac act cag ttc tgg aac tac ctg gag cgc tgt cgc tac tgc aat gtg	192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val	
50 55 60	
ctg tgt ggg gaa cgc gag gag gag gct cgc gct tgt cat gcc act cac	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His	
65 70 75 80	
aat cgc gcc tgt cgc tgt cgc act ggc ttc ttc gcc cat gcc ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgt ctg gag cat gcc tcc tgt cct cct ggg gct ggc gtg atc gct cct	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
ggg act ccc tcc cag aac act cag tgt cag ccc tgc cct ccc ggc act	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr	
115 120 125	
ttt tct gcc tct tcc agt tca tca gag caa tgc cag cct cac aga aac	432
Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn	
130 135 140	
tgt acc gct ctg ggg ctc gcc ctg aat gtc ccc ggc tct tca agt cac	480
Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His	
145 150 155 160	
gat acc ctg tgc acc agc cat cat cat cat cat cat	516

Asp Thr Leu Cys Thr Ser His His His His His His

165

170

<210> 346

<211> 172

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of S195-His6

<400> 346

Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu

1 5 10 15

Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro

20 25 30

Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr

115 120 125

Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn

130 135 140

Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His

145 150 155 160

Asp Thr Leu Cys Thr Ser His His His His His His

165

170

<210> 347

<

211> 537

<212> DNA

<213> Artificial

<220><221> CDS

<222> (1)..(537)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-His6

<400> 347

gag act ttc ccc ccc aag tat ctg cac tat gat gag gag act tcc cat 48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

cag ctg ctg tgt gac aag tgt ccc ccc ggg acc tat ctg aag cag cat 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30

tgt act gcc aag tgg aag act gtg tgt gct cct tgt cct ccc cgc cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttc tgg aac tac ctg gag cgc tgt cgc tac tgc aat gtg 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggg gaa cgc gag gag gag gct cgc gct tgt cat gcc act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgc gcc tgt cgc tgt cgc act ggc ttc ttc gcc cat gcc ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgt ctg gag cat gcc tcc tgt cct cct ggg gct ggc gtg atc gct cct 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

ggg act ccc tcc cag aac act cag tgt cag ccc tgt ccc gat ggc ttc 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tcc aat gag act tcc tcc aag gcc ccc tgt cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130	135	140	
tgt tcc gtg ttc ggg ctg ctg ctg act cag aag ggg aat gcc act cac	480		
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac atc tgt tcc ggg aac tcc gag tcc act cag aag cat cat cat	528		
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys His His His			
165	170	175	
cat cat cat	537		
His His His			

<210> 348

<211> 179

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-His6

<400> 348

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

85 90 95
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe
115 120 125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys His His His
165 170 175

His His His

<210> 349

<211> 537

<212> DNA

<213> Artificial

<220><221> CDS

<222> (1)..(537)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K-His6

<400> 349

gag act ttc ccc ccc aag tat ctg cac tat gat gag gag act tcc cat 48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
cag ctg ctg tgt gac aag tgt ccc ccc ggg acc tat ctg aag cag cat 96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
tgt act gcc aag tgg aag act gtg tgt gct cct tgt cct ccc cgc cac 144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His
35 40 45

tac act cag ttc tgg aac tac ctg aag cgc tgt cgc tac tgc aat gtg 192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val
50 55 60

ctg tgt ggg gaa cgc gag gag gag gct cgc gct tgt cat gcc act cac 240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgc gcc tgt cgc tgt cgc act ggc ttc ttc gcc cat gcc ggc ttc 288

Asn	Arg	Ala	Cys	Arg	Cys	Arg	Thr	Gly	Phe	Phe	Ala	His	Ala	Gly	Phe	
				85					90					95		
tgt	ctg	gag	cat	gcc	tcc	tgt	cct	cct	ggg	gct	ggc	gtg	atc	gct	cct	336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro
100 105 110
ggg act ccc tcc cag aac act cag tgt cag ccc tgt ccc gat ggc ttc 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115	120	125	
ttc tcc aat gag act tcc tcc aag gcc ccc tgt cgc aag cac acc aac	432		
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			

130	135	140	
tgt tcc gtg ttc ggg ctg ctg ctg act cag aag ggg aat gcc act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			

145 150 155 160

gac aac atc tgt tcc ggg aac tcc gag tcc act cag aag cat cat cat 528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys His His His

	165	170	175	
cat cat cat				537
His His His				

<210> 350

<211> 179

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K-His6

<400> 350

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

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

115 120 125
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn
130 135 140
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His
145 150 155 160
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys His His His
165 170 175
His His His

<210> 351

<211> 537

<212> DNA

<213> Artificial

<220><221> CDS

<222> (1)..(537)

<220><223> Nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58E-His6

<400> 351

gag act ttc ccc ccc aag tat ctg cac tat gat gag gag act tcc cat
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His
1 5 10 15

48

cag ctg ctg tgt gac aag tgt ccc ccc ggg acc tat ctg aag cag cat	96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His	
20 25 30	
tgt act gcc aag tgg aag act gtg tgt gct cct tgt cct ccc cgc cac	144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His	
35 40 45	
tac act cag ttc tgg aac tac ctg aag gag tgt cgc tac tgc aat gtg	192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val	
50 55 60	
ctg tgt ggg gaa cgc gag gag gag gct cgc gct tgt cat gcc act cac	240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His	
65 70 75 80	
aat cgc gcc tgt cgc tgt cgc act ggc ttc ttc gcc cat gcc ggc ttc	288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe	
85 90 95	
tgt ctg gag cat gcc tcc tgt cct cct ggg gct ggc gtg atc gct cct	336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro	
100 105 110	
ggg act ccc tcc cag aac act cag tgt cag ccc tgt ccc gat ggc ttc	384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe	
115 120 125	
ttc tcc aat gag act tcc tcc aag gcc ccc tgt cgc aag cac acc aac	432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn	
130 135 140	
tgt tcc gtg ttc ggg ctg ctg ctg act cag aag ggg aat gcc act cac	480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His	
145 150 155 160	
gac aac atc tgt tcc ggg aac tcc gag tcc act cag aag cat cat cat	528
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys His His His	

165

170

175

cat cat cat

537

His His His

<210> 352

<211> 179

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of Chimera A-E57K_R58E-His6

<400> 352

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20

25

30

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35

40

45

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50

55

60

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65

70

75

80

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85

90

95

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100

105

110

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115

120

125

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130

135

140

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145

150

155

160

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys His His His

	165	170	175	
His His His				
<210> 353				
<211> 519				
<212> DNA				
<213> Artificial				
<220><221> CDS				
<222> (1)..(519)				
<220><223> Optimized nucleotide sequence of Chimera A				
<400> 353				
gag act ttc ccc ccc aag tat ctg cac tat gat gag gag act tcc cat				48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His				
1 5 10 15				
cag ctg ctg tgt gac aag tgt ccc ccc ggg acc tat ctg aag cag cat				96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His				
20 25 30				
tgt act gcc aag tgg aag act gtg tgt gct cct tgt cct ccc cgc cac				144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His				
35 40 45				
tac act cag ttc tgg aac tac ctg gag cgc tgt cgc tac tgc aat gtg				192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val				
50 55 60				
ctg tgt ggg gaa cgc gag gag gag gct cgc gct tgt cat gcc act cac				240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His				
65 70 75 80				
aat cgc gcc tgt cgc tgt cgc act ggc ttc ttc gcc cat gcc ggc ttc				288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe				
85 90 95				
tgt ctg gag cat gcc tcc tgt cct cct ggg gct ggc gtg atc gct cct				336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro				
100 105 110				

ggg act ccc tcc cag aac act cag tgt cag ccc tgt ccc gat ggc ttc 384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125
ttc tcc aat gag act tcc tcc aag gcc ccc tgt cgc aag cac acc aac 432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140
tgt tcc gtg ttc ggg ctg ctg ctg act cag aag ggg aat gcc act cac 480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

gac aac atc tgt tcc ggg aac tcc gag tcc act cag aag 519
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165 170

<210> 354
<211> 519
<212> DNA
<213> Artificial
<220><221> CDS
<222> (1)..(519)
<220><223> Optimized nucleotide sequence of Chimera A-E57K
<400> 354

gag act ttc ccc ccc aag tat ctg cac tat gat gag gag act tcc cat 48
Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
cag ctg ctg tgt gac aag tgt ccc ccc ggg acc tat ctg aag cag cat 96
Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
tgt act gcc aag tgg aag act gtg tgt gct cct tgt cct ccc cgc cac 144
Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttc tgg aac tac ctg aag cgc tgt cgc tac tgc aat gtg 192
Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50	55	60	
ctg tgt ggg gaa cgc gag gag gag gct cgc gct tgt cat gcc act cac			240
Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His			
65	70	75	80
aat cgc gcc tgt cgc tgt cgc act ggc ttc ttc gcc cat gcc ggc ttc			288
Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe			
85	90	95	
tgt ctg gag cat gcc tcc tgt cct cct ggg gct ggc gtg atc gct cct			336
Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro			
100	105	110	
ggg act ccc tcc cag aac act cag tgt cag ccc tgt ccc gat ggc ttc			384
Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe			
115	120	125	
ttc tcc aat gag act tcc tcc aag gcc ccc tgt cgc aag cac acc aac			432
Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn			
130	135	140	
tgt tcc gtg ttc ggg ctg ctg ctg act cag aag ggg aat gcc act cac			480
Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His			
145	150	155	160
gac aac atc tgt tcc ggg aac tcc gag tcc act cag aag			519
Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys			
165	170		
<210> 355			
<211> 519			
<212> DNA			
<213> Artificial			
<220><221> CDS			
<222> (1)..(519)			
<220><223> Optimized nucleotide sequence of Chimera A-E57K_R58E			
<400> 355			
gag act ttc ccc ccc aag tat ctg cac tat gat gag gag act tcc cat			48

Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp Glu Glu Thr Ser His

1 5 10 15
cag ctg ctg tgt gac aag tgt ccc ccc ggg acc tat ctg aag cag cat 96

Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Leu Lys Gln His

20 25 30
tgt act gcc aag tgg aag act gtg tgt gct cct tgt cct ccc cgc cac 144

Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro Cys Pro Pro Arg His

35 40 45

tac act cag ttc tgg aac tac ctg aag gag tgt cgc tac tgc aat gtg 192

Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Tyr Cys Asn Val

50 55 60

ctg tgt ggg gaa cgc gag gag gag gct cgc gct tgt cat gcc act cac 240

Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His

65 70 75 80

aat cgc gcc tgt cgc tgt cgc act ggc ttc ttc gcc cat gcc ggc ttc 288

Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe

85 90 95

tgt ctg gag cat gcc tcc tgt cct cct ggg gct ggc gtg atc gct cct 336

Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro

100 105 110

ggg act ccc tcc cag aac act cag tgt cag ccc tgt ccc gat ggc ttc 384

Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Asp Gly Phe

115 120 125

ttc tcc aat gag act tcc tcc aag gcc ccc tgt cgc aag cac acc aac 432

Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys Arg Lys His Thr Asn

130 135 140

tgt tcc gtg ttc ggg ctg ctg ctg act cag aag ggg aat gcc act cac 480

Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys Gly Asn Ala Thr His

145 150 155 160

gac aac atc tgt tcc ggg aac tcc gag tcc act cag aag

519

Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr Gln Lys

165

170