



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201420600 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：102123128

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 06 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07K16/18 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/27 美國
2013/03/15 美國

61/665,139

61/789,678

(71)申請人：安美基公司(美國) AMGEN INC. (US)
美國

(72)發明人：凡斯羅 三世 威廉 C FANSLOW III, WILLIAM C. (US)；可洛斯其 卡爾
KOZLOSKY, CARL (US)；古達斯 珍 馬利 GUDAS, JEAN MARIE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：30 共 284 頁

(54)名稱

抗一間皮素結合蛋白質

ANTI-MESOTHELIN BINDING PROTEINS

(57)摘要

本發明提供與抗原結合蛋白質(特定言之特異性結合於間皮素之抗體及雙特異性抗體)有關之組合物及方法。本發明提供編碼該等抗原結合蛋白質及抗體之核酸，及製備及使用該等抗體之方法，包括藉由向需要治療之個體投與該等抗原結合蛋白質及抗體來治療及預防癌症或其他低增生性病變及相關病症之方法。

237 3x抗-人類MSLN與吉西他濱之組合在N87異種移植模型中所介導的抗腫瘤活性高於其加成活性

NCI-N87(2×10⁶個細胞)異種移植中之抗-MSLN 237 3x及吉西他濱組合

雌性CB17 SCID(第3天給藥，腹膜內，每週兩次，6天)研究01282011

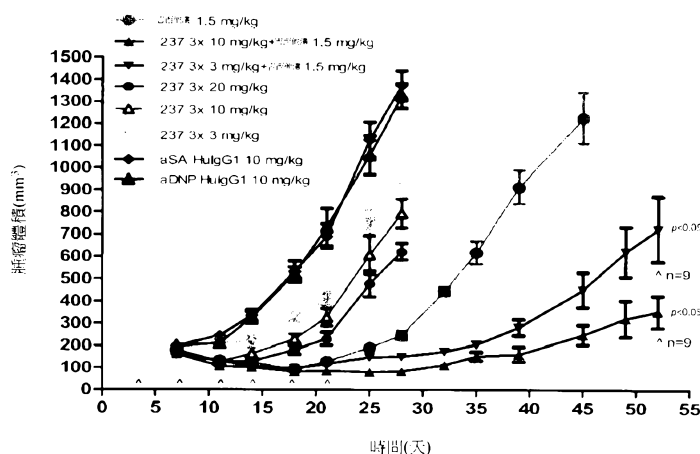


圖17

方法
NCI-N87異種移植模型
CB17-SCID小鼠，n = 10隻組
CK 012811
在腫瘤植入後第3天開始腹膜內投與237 3x
每週2次持續3週
RM-ANOVA
無營養補充
紅色箭頭處為吉西他濱給藥
紅色星號處為237 3x6次給藥
MS材料



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201420600 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：102123128

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 06 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07K16/18 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/27 美國
2013/03/15 美國

61/665,139

61/789,678

(71)申請人：安美基公司(美國) AMGEN INC. (US)
美國

(72)發明人：凡斯羅 三世 威廉 C FANSLOW III, WILLIAM C. (US)；可洛斯其 卡爾
KOZLOSKY, CARL (US)；古達斯 珍 馬利 GUDAS, JEAN MARIE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：30 共 284 頁

(54)名稱

抗一間皮素結合蛋白質

ANTI-MESOTHELIN BINDING PROTEINS

(57)摘要

本發明提供與抗原結合蛋白質(特定言之特異性結合於間皮素之抗體及雙特異性抗體)有關之組合物及方法。本發明提供編碼該等抗原結合蛋白質及抗體之核酸，及製備及使用該等抗體之方法，包括藉由向需要治療之個體投與該等抗原結合蛋白質及抗體來治療及預防癌症或其他低增生性病變及相關病症之方法。

237 3x抗-人類MSLN與吉西他濱之組合在N87異種移植模型中所介導的抗腫瘤活性高於其加成活性

NCI-N87(2×10⁶個細胞)異種移植中之抗-MSLN 237 3x及吉西他濱組合

雌性CB17 SCID(第3天給藥，腹膜內，每週兩次，6天)研究01282011

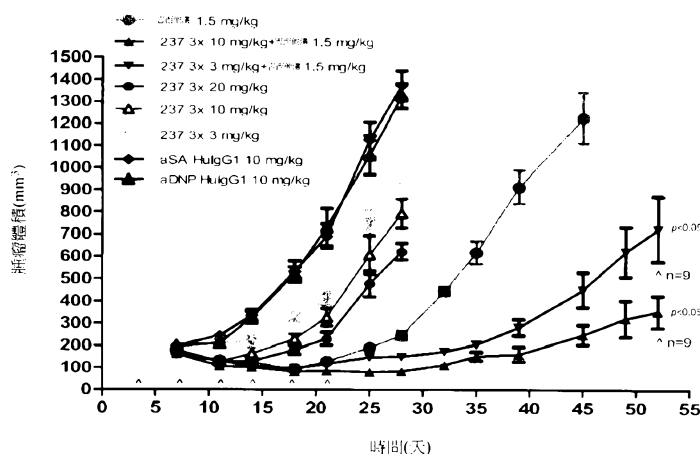


圖17

方法
NCI-N87異種移植模型
CB17-SCID小鼠，n = 10隻組
CK 012811
在腫瘤植入後第3天開始腹膜內投與237 3x
每週2次持續3週
RM-ANOVA
無營養補充
紅色和藍色為吉西他濱給藥
紅色和藍色為237 3x6次給藥
MS材料

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

抗-間皮素結合蛋白質

ANTI-MESOTHELIN BINDING PROTEINS

本申請案主張2013年3月15日申請之美國臨時申請案第61/789,678號及2012年6月27日申請之美國臨時申請案第61/665,139號之權利，其均以全文引用的方式併入本文中。

序列表之引用

本申請案連同電子格式之序列表一起提交申請。***序列表係以2013年6月24日建立之名為A-1719-WO-PCT_SL.txt之檔案形式提供，其大小為261 KB。電子格式序列表中之資訊以全文引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本發明之領域係關於與抗-間皮素結合蛋白質有關之組合物及方法。

【先前技術】

間皮素為存在於腹膜、胸膜及心包體腔的間皮襯裡細胞表面上之醣蛋白。間皮素(MSLN)係於1992年用mAb K1鑑別，mAb K1係藉由用人類卵巢癌(OVCAR-3)細胞對小鼠進行免疫接種而產生(Chang等人, Int J. Cancer. (1992) 50:373-81)。其係自人類胰臟癌細胞株HPC-Y5純化且經證實具有巨核細胞強化能力且因此稱為巨核細胞強化因子(MPF)(Yamaguchi等人, (1994) J. Biol. Chem. 269:805-808)。間皮素基因(MSLN)編碼一種71千道爾頓(kDa)前驅蛋白質，該前驅蛋白質被加工為稱為間皮素之40 kDa蛋白質，其為存在於細胞表面上之糖基-

磷脂醯肌醇錨定醣蛋白(Chang等人, Proc Natl Acad Sci USA (1996) 93:136-40)。間皮素 cDNA 係由自 HPC-Y5 細胞株製備之文庫選殖(Kojima等人, (1995) J. Biol. Chem. 270:21984-21990)。亦使用單株抗體 K1(其識別間皮瘤)對 cDNA 進行選殖(Chang及Pastan (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:136-40)。

間皮素為分化抗原，其於正常人類組織中之表現限於體腔(諸如胸膜、心包膜及腹膜)襯裡間皮細胞。間皮素亦於若干種不同人類癌症(包括間皮瘤、胰腺癌、卵巢癌、胃腺癌及肺腺癌)中大量表現(Hassan等人, Eur J Cancer (2008) 44:46-53)(Ordenez, Am J Surg Pathol (2003) 27:1418-28；Ho等人, Clin Cancer Res (2007) 13:1571-5)。

間皮素亦以蛋白質之可溶性形式(與原生細胞膜結合型式相比)自腫瘤細胞脫落(Hellstrom等人, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (2006) 15:1014-20.；Ho等人, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (2006) 15:1751)。在結構上，間皮素以60 kDa前驅多肽形式表現於細胞表面上，該前驅多肽以蛋白質裂解方式加工為31 kDa脫落組分(對應於MPF)及40 kDa細胞膜結合組分(Hassan等人, (2004) Clin. Cancer. Res. 10:3937-3942)。美國食品與藥品監督管理局(US Food and Drug Administration)已批准將脫落之血清間皮素作為惡性間皮瘤之診斷性生物標記。

間皮素之生物功能仍不明確。已製備其中間皮素基因藉由同源重組而破壞之基因剔除小鼠(Bera, T. K.及Pastan, I. (2000) Mol. Cell. Biol. 20:2902-2906)。未偵測到解剖學、血液學或生殖異常，表明至少在該等小鼠中，間皮素功能並非生長或繁殖所必需的。

間皮素特定地與CA125(亦稱為MUC-16)相互作用，CA125為先前已鑑別為卵巢癌抗原之存在於腫瘤細胞表面上之黏蛋白樣醣蛋白。此外，CA125與細胞膜結合之間皮素之結合可介導異型細胞黏著且

CA125及間皮素共同表現於高級卵巢腺癌中(Rump, A.等人, (2004) J. Biol. Chem. 279:9190-9198)。腹膜襯裡中之間皮素表現與卵巢癌之轉移形成之首選位點有關且認為間皮素-CA125結合可促進卵巢腫瘤之腹膜轉移(Gubbels, J. A.等人 (2006) Mol. Cancer. 5:50)。

間皮素亦可用作某些類型之癌症之診斷及預後標記，因為可在一些間皮素陽性癌症患者之血液中偵測到痕量間皮素(Cristaudo等人, Clin. Cancer Res. 13:5076-5081, 2007)。已報導間皮素可經由其羧基端缺失或藉由自其細胞膜結合形式蛋白水解分裂而釋放至血清中(Hassan等人, Clin. Cancer Res. 10:3937-3942, 2004)。在暴露於石棉之工人中，可在惡性間皮瘤發生前若干年偵測到間皮素之可溶性形式增加(Creaney and Robinson, Hematol. Oncol. Clin. North Am. 19:1025-1040, 2005)。此外，卵巢癌、胰臟癌及肺癌患者之血清中之可溶性間皮素亦增加(Cristaudo等人, Clin. Cancer Res. 13:5076-5081, 2007；Hassan等人, Clin. Cancer Res. 12:447-453, 2006；Croso等人, Cancer Detect. Prev. 30:180-187, 2006)。因此，間皮素為疾病預防或治療方法之合適目標且需要特定針對間皮素之有效抗體。

【發明內容】

在一個實施例中，本發明提供經分離之抗-間皮素人類抗體或其片段，其中該抗體具有以下性質中之至少一種：結合於不同於MORAb-009抗體之抗原決定基；與Ab237競爭進行結合；特異性結合於人類、獼猴、大鼠及鼠類間皮素；在結合於間皮素時不發生內化；當結合於間皮素時，不抑制CA125與間皮素之相互作用；針對人類間皮素之結合親和力KD為至少5.0 pM；具有增強之效應子功能；與可溶性間皮素相比優先結合於細胞膜結合之間皮素；活體內降低表現間皮素之腫瘤細胞之生長。

在另一實施例中，本發明提供抑制或降低動物中表現間皮素之

腫瘤細胞之生長的方法，其包含向該動物投與治療有效劑量之本發明抗體。

在另一實施例中，本發明提供確定個體中是否具有表現間皮素之腫瘤細胞之方法，其包含：使來自個體之腫瘤樣品與本發明抗體接觸；及偵測抗體與樣品之結合，其中抗體與樣品之結合相較於抗體與對照樣品之結合增加表明個體具有表現間皮素之腫瘤細胞。

在另一實施例中，本發明提供經分離之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體或抗原結合蛋白質或其片段特異性結合於間皮素且包含3個重鏈CDR及3個輕鏈CDR，該3個重鏈CDR及3個輕鏈CDR具有選自由以下組成之群的序列：重鏈之SEQ ID NO:45、46、47及輕鏈之SEQ ID NO:9、10、11；重鏈之SEQ ID NO:48、49、50及輕鏈之SEQ ID NO:12、13、14；重鏈之SEQ ID NO:51、52、53及輕鏈之SEQ ID NO:15、16、17；重鏈之SEQ ID NO:51、52、53及輕鏈之SEQ ID NO:18、19、20；重鏈之SEQ ID NO:54、55、56及輕鏈之SEQ ID NO:21、22、23；重鏈之SEQ ID NO:57、58、59及輕鏈之SEQ ID NO:24、25、26；重鏈之SEQ ID NO:60、61、62及輕鏈之SEQ ID NO:27、28、29；重鏈之SEQ ID NO:63、64、65及輕鏈之SEQ ID NO:30、31、32；重鏈之SEQ ID NO:63、64、65及輕鏈之SEQ ID NO:33、34、35；以及重鏈之SEQ ID NO:63、64、65及輕鏈之SEQ ID NO:36、37、38，其中該等CDR中之每一者與其指定序列一致或相對於其指定序列包含1、2或3個胺基酸殘基取代。

在另一實施例中，本發明提供經分離之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體或抗原結合蛋白質或其片段特異性結合間皮素且包含選自由以下組成之群的重鏈可變域及輕鏈可變域：包含SEQ ID NO:86之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:72之輕鏈可變域；包含SEQ ID NO:87之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:73之輕鏈可變域；包含SEQ

ID NO:88之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:74之輕鏈可變域；包含SEQ ID NO:88之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:75之輕鏈可變域；包含SEQ ID NO:89之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:76之輕鏈可變域；包含SEQ ID NO:90之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:77之輕鏈可變域；包含SEQ ID NO:91之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:78之輕鏈可變域；包含SEQ ID NO:92之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:79之輕鏈可變域；包含SEQ ID NO:92之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:80之輕鏈可變域；包含SEQ ID NO:92之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:81之輕鏈可變域；包含SEQ ID NO:93之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:82之輕鏈可變域；包含SEQ ID NO:94之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:83之輕鏈可變域，其中該重鏈可變域及輕鏈可變域中之每一者相對於其指定序列具有至少90%、95%或100%一致性。

在另一實施例中，本發明提供抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其為雙特異性抗體且結合除MSLN以外的其他目標。在一個實施例中，該其他目標為CD3。在另一實施例中，該CD3為人類及/或獼猴CD3。在又一實施例中，該CD3為人類及/或小鼠及/或大鼠及/或獼猴CD3。

在另一實施例中，本發明提供雙特異性單鏈抗體，該雙特異性單鏈抗體包含對CD3及MSLN具有特異性之結合域，其中相應可變重鏈域(V_H)及相應可變輕鏈域(V_L)自N端至C端按以下次序排列：V_H(MSLN)-V_L(MSLN)-V_H(CD3)-V_L(CD3)，或 V_H(CD3)-V_L(CD3)-V_H(MSLN)-V_L(MSLN)，或 V_L(MSLN)-V_H(MSLN)-V_H(CD3)-V_L(CD3)，或 V_H(CD3)-V_L(CD3)-V_L(MSLN)-V_H(MSLN)，或 V_L(MSLN)-V_H(MSLN)-V_L(CD3)-V_H(CD3)，或 V_L(CD3)-V_H(CD3)-V_L(MSLN)-V_H(MSLN)，或 V_H(MSLN)-V_L(MSLN)-V_L(CD3)-V_H(CD3)，或 V_L(CD3)-V_H(CD3)-V_H(MSLN)-V_L(MSLN)。

在一個實施例中，本發明提供雙特異性單鏈抗體，其包含如SEQ ID NO:86闡述之第一V_H、如SEQ ID NO:72闡述之第一V_L、如SEQ ID NO:118闡述之第二V_H及如SEQ ID NO:120闡述之第二V_L。

在另一實施例中，本發明提供雙特異性單鏈抗體，其包含：第一VH CDR1，其所具有的胺基酸序列與SEQ ID NO:45一致或相對於SEQ ID NO:45包含1、2或3個胺基酸殘基取代；第一VH CDR2，其所具有的胺基酸序列與SEQ ID NO:46一致或相對於SEQ ID NO:46包含1、2或3個胺基酸殘基取代；第一VH CDR3，其所具有的胺基酸序列與SEQ ID NO:47一致或相對於SEQ ID NO:47包含1、2或3個胺基酸殘基取代；第一VL CDR1，其所具有的胺基酸序列與SEQ ID NO:9一致或相對於SEQ ID NO:9包含1、2或3個胺基酸殘基取代；第一VL CDR2，其所具有的胺基酸序列與SEQ ID NO:10一致或相對於SEQ ID NO:10包含1、2或3個胺基酸殘基取代；及第一VL CDR3，其所具有的胺基酸序列與SEQ ID NO:11一致或相對於SEQ ID NO:11包含1、2或3個胺基酸殘基取代；第二VH CDR1，其所具有的胺基酸序列與SEQ ID NO:115一致或相對於SEQ ID NO:115包含1、2或3個胺基酸殘基取代；第二VH CDR2，其所具有的胺基酸序列與SEQ ID NO:116一致或相對於SEQ ID NO:116包含1、2或3個胺基酸殘基取代；第二VH CDR3，其所具有的胺基酸序列與SEQ ID NO:117一致或相對於SEQ ID NO:117包含1、2或3個胺基酸殘基取代；第二VL CDR1，其所具有的胺基酸序列與SEQ ID NO:112一致或相對於SEQ ID NO:112包含1、2或3個胺基酸殘基取代；第二VL CDR2，其所具有的胺基酸序列與SEQ ID NO:113一致或相對於SEQ ID NO:113包含1、2或3個胺基酸殘基取代；及第二VL CDR3，其所具有的胺基酸序列與SEQ ID NO:114一致或相對於SEQ ID NO:114包含1、2或3個胺基酸殘基取代。

在另一實施例中，本發明提供雙特異性單鏈抗體，其具有SEQ

ID NO:127或SEQ ID NO:129闡述之序列。在另一實施例中，本發明提供雙特異性單鏈抗體，其包含SEQ ID NO:158-185中之任一者且進一步包含SEQ ID NO:122。

【圖式簡單說明】

圖1提供來自卵巢及胰臟腫瘤以及正常細胞之MSLN表現數據之概述。

圖2提供來自原發性卵巢腫瘤樣品之MSLN表現之影像。

圖3概述所估計之新的歸因於表現MSLN之癌症之案例及死亡，以及MSLN表現之發生率%。

圖4概述抗-MSLN抗體之結合及生物化學特徵，包括Kd及物種(獼猴、大鼠、小鼠)交叉反應性。

圖5及圖6概述抗-MSLN抗體之抗體分組(binning)數據。

圖7-圖9概述若干種不同腫瘤細胞株中抗-MSLN抗體ADCC介導之細胞殺死數據。

圖10-圖12概述抗-MSLN抗體CDC介導之細胞殺死數據。

圖13提供使用抗-MSLN抗體之ADCP分析法之結果之攝影概述。

圖14概述抗-MSLN抗體ADCP介導之細胞殺死數據。

圖15-圖17概述抗-MSLN抗體之抗腫瘤活性之活體內結果。

圖18提供產生BiTE分子時所使用之若干種不同scFv抗-MSLN分子之比對。

圖19概述基於競爭性結合分析法及序列比較之抗-MSLN抗體分組。

圖20及圖21概述使用若干種抗-MSLN/抗-CD3 BiTE分子(相同BiTE之不同VH/VL定向)與對照物相比較進行之活體外分析法，其證明與表現於腫瘤細胞上之人類MSLN及人類CD3兩者之結合；亦進行證明與獼猴MSLN及獼猴CD3兩者之結合的實驗(數據未圖示)。

圖22概述使用若干種抗-MSLN/抗-CD3 BiTE分子與對照性BiTE分子相比較進行之活體外T細胞活化分析法，其證明抗-MSLN/抗-CD3 BiTE分子引起之T細胞活化。

圖23-圖24概述使用若干種抗-MSLN/抗-CD3 BiTE分子與對照性BiTE分子相比較進行之活體外分析法，其證明當抗-MSLN/抗-CD3 BiTE分子與表現MSLN之腫瘤細胞一起在未受刺激之T細胞存在下培育時的細胞激素釋放。

圖25及圖26概述使用若干種抗-MSLN/抗-CD3 BiTE分子與對照性BiTE分子相比較進行之活體外細胞毒性分析法，其證明表現MSLN之卵巢腫瘤細胞之特異性T細胞介導之溶解。

圖27-圖29概述使用抗-MSLN/抗-CD3 BiTE分子與對照物相比較進行的使用若干種不同腫瘤類型(胃癌細胞、SK-OV-3、NCI-N87、OVCAR-8、A-2780)之活體內腫瘤生長抑制分析法，其證明針對MSLN表現腫瘤細胞之抗-MSLN/抗-CD3 BiTE分子引起之腫瘤生長的顯著降低。

圖30概述使用MSLN BiTE分子之活體內藥物動力學分析法之結果，其表明藥物動力學與腫瘤生長抑制一致。

【實施方式】

本發明係關於特異性結合於間皮素之抗原結合蛋白質，諸如抗體。在一個實施例中，該間皮素為人類間皮素。在另一實施例中，該間皮素為獼猴間皮素。在另一實施例中，該間皮素為鼠類間皮素。在另一實施例中，該間皮素為大鼠間皮素。在一個實施例中，本發明抗體特異性結合於人類、獼猴、鼠類及大鼠間皮素，且因此如本文中所用之術語間皮素係指所有該等物種之間皮素。該等抗原結合蛋白質適用於治療癌症及相關疾病。

本發明進一步提供與特異性結合於間皮素之抗原結合蛋白質有

關之組合物、套組及方法。亦提供核酸分子以及其衍生物及片段，其包含編碼結合於間皮素之多肽之所有部分或其一部分的聚核苷酸(諸如編碼抗-間皮素抗體、抗體片段、或抗體衍生物之所有部分或其一部分的核酸)序列。本發明進一步提供包含該等核酸之載體及質體，以及包含該等核酸及/或載體及質體之細胞或細胞株。所提供之方法包括例如製備、鑑別或分離結合於人類間皮素之抗原結合蛋白質(諸如抗-間皮素抗體)之方法；確定抗原結合蛋白質是否結合於間皮素之方法；製備包含結合於人類間皮素之抗原結合蛋白質之組合物(諸如醫藥組合物)的方法；及用於向個體投與結合間皮素之抗原結合蛋白質之方法，例如用於治療癌症(包含表現間皮素之腫瘤細胞)之方法。

定義

聚核苷酸及多肽序列係使用標準的一個或三個字母縮寫表示。除非另有說明，否則多肽序列之胺基端在左邊且其羧基端在右邊，且單股核酸序列及雙股核酸序列中之上股之5'端在左邊且其3'端在右邊。多肽中之特定部分可由胺基酸殘基編號(諸如胺基酸1至50)或由該位點處之實際殘基(諸如天冬醯胺至脯胺酸)指定。特定多肽或聚核苷酸序列亦可藉由說明其與參考序列之不同之處來描述。

除非本文另有定義，否則關於本發明所使用之科技術語應具有一般熟習此項技術者通常所理解之含義。此外，除非上下文另有所需，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。通常，本文所述之關於細胞及組織培養、分子生物學、免疫學、微生物學、遺傳學及蛋白質與核酸化學及雜交使用之命名法及該等學科之技術為此項技術中所熟知及常用的。除非另有說明，否則通常根據此項技術中所熟知且如貫穿本說明書所引用及論述之多種一般及較具體參考文獻中所述之習知方法來執行本發明之方法及技術。參見例如Sambrook等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第2版, Cold Spring Harbor

Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)及 Ausubel 等人, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates (1992), 以及 Harlow 及 Lane Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990), 其以引用的方式併入本文中。酶促反應及純化技術係根據製造商之說明書如此項技術中通常所實現或如本文中所述執行。本文所述之關於分析化學、合成有機化學以及醫藥及藥物化學使用之術語及該等學科之實驗室程序及技術為此項技術中熟知及常用的。化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及傳遞以及治療患者可使用標準技術。

除非另有說明，否則以下術語應理解為具有以下含義：術語「經分離之分子」(其中該分子為例如多肽、聚核苷酸或抗體)為藉助於其起源或衍生源而滿足以下條件之分子：(1)不與在其天然狀態下伴隨其之天然關聯組分關聯，(2)實質上不含來自相同物種之其他分子，(3)由來自不同物種之細胞表現或(4)在自然界中不存在。因此，化學合成或在與其所天然起源之細胞不同之細胞系統中表現的分子將與其天然關聯組分「分離」。亦可使用此項技術中熟知的純化技術藉由分離使分子實質上不含天然關聯組分。可藉由此項技術中熟知的多種手段來分析分子純度或均質性。舉例而言，可使用聚丙烯醯胺凝膠電泳及凝膠染色以使用此項技術中熟知的技術顯現多肽來分析多肽樣品之純度。對於某些目的，可藉由使用 HPLC 或此項技術中熟知的其他純化手段來提供較高解析度。

術語「肽」、「多肽」及「蛋白質」各自係指包含兩個或兩個以上胺基酸殘基由肽鍵彼此接合的分子。該等術語涵蓋例如原生及人工蛋白質，蛋白質片段及蛋白質序列之多肽類似物(諸如突變蛋白質、變異體及融合蛋白質)以及經轉譯後或以其他方式共價或非共價修飾之蛋白質。肽、多肽或蛋白質可為單體或聚合物。

如本文中所用之術語「多肽片段」係指與相應全長蛋白質相比具有胺基端及/或羧基端缺失之多肽。片段之長度可為例如至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、50、70、80、90、100、150或200個胺基酸。片段之長度亦可為例如至多1,000、750、500、250、200、175、150、125、100、90、80、70、60、50、40、30、20、15、14、13、12、11或10個胺基酸。片段可進一步在其任一末端或兩個末端處包含一或多個其他胺基酸，例如來自不同的天然存在之蛋白質之胺基酸序列(例如Fc或白胺酸拉鏈域)或人工胺基酸序列(例如人工連接子序列)。

本發明之多肽包括經任何方式及出於任何原因加以修飾例如以達成以下目的之多肽：(1)降低對蛋白質水解的敏感性，(2)降低對氧化的敏感性，(3)改變結合親和力以便形成蛋白質複合物，(4)改變結合親和力及(5)賦予或修改其他物理化學或功能性質。類似物包括多肽之突變蛋白質。舉例而言，可在天然存在序列中(例如在形成分子間接觸之結構域外部的多肽部分中)形成單一或多個胺基酸取代(例如保守性胺基酸取代)。「保守性胺基酸取代」為不實質上改變親本序列之結構特徵的取代(例如置換胺基酸不應傾向於損壞親本序列中存在之螺旋或破壞表徵親本序列或為親本序列之功能性所必需的其他類型之二級結構)。技術上認可之多肽二級及三級結構之實例描述於Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton編, W. H. Freeman and Company, New York (1984))；Introduction to Protein Structure (C. Branden及J. Tooze編, Garland Publishing, New York, N.Y. (1991))；及Thornton等人, Nature 354:105 (1991)中，其各以引用的方式併入本文中。

多肽(例如抗體)之「變異體」包含如下胺基酸序列，其中相對於另一多肽序列，一或多個胺基酸殘基插入該胺基酸序列中，自該胺基

酸序列缺失及/或取代至該胺基酸序列中。本發明之變異體包括融合蛋白質。

多肽之「衍生物」為已例如經由與另一化學部分(諸如聚乙二醇、白蛋白(例如人類血清白蛋白))結合、磷酸化作用及糖基化作用而經化學修飾之多肽(例如抗體)。除非另有說明，否則術語「抗體」除包括包含兩條全長重鏈及兩條全長輕鏈之抗體外亦包括其衍生物、變異體、片段及突變蛋白質，其實例描述於下文中。

「抗原結合蛋白質」為包含結合於抗原之部分及視情況存在之骨架或構架部分之蛋白質，該視情況存在之骨架或構架部分允許抗原結合部分採用促進抗原結合蛋白質與抗原結合的構形。抗原結合蛋白質之實例包括抗體、抗體片段(例如抗體之抗原結合部分)、抗體衍生物及抗體類似物。抗原結合蛋白質可包含例如移植有CDR或CDR衍生物之替代性蛋白質骨架或人工骨架。該等骨架包括(但不限於)抗體衍生骨架，包含引入以例如穩定抗原結合蛋白質之三維結構的突變；以及完全合成的骨架，包含例如生物相容性聚合物。參見例如 Korndorfer 等人，2003, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 第 53 卷，第 1 期:121-129 (2003)；Roque 等人，*Biotechnol. Prog.* 20:639-654 (2004)。此外，可使用肽抗體模擬物(「PAM」)以及基於抗體模擬物之骨架(其利用纖維結合蛋白組分作為骨架)。

抗原結合蛋白質可具有例如天然存在之免疫球蛋白之結構。「免疫球蛋白」為四聚分子。在天然存在之免疫球蛋白中，各四聚物係由兩對相同多肽鏈組成，每一對具有一條「輕」鏈(約25 kDa)及一條「重」鏈(約50-70 kDa)。每條鏈之胺基端部分包括主要負責抗原識別之約100至110個或110個以上胺基酸之可變區。每條鏈之羧基端部分界定主要負責效應子功能之恆定區。人類輕鏈分類為 κ 及 λ 輕鏈。重鏈

分類為 μ 、 δ 、 γ 、 α 或 ϵ ，且將抗體之同型分別定義為IgM、IgD、IgG、IgA及IgE。在輕鏈及重鏈內，可變區及恆定區由約12個或12個以上胺基酸之「J」區接合，其中重鏈亦包括約10個以上胺基酸之「D」區。通常參見Fundamental Immunology, 第7章(Paul, W.編, 第2版, Raven Press, N.Y. (1989))(其以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的)。各輕/重鏈對之可變區形成抗體結合位點以使得一個完整之免疫球蛋白具有兩個結合位點。

天然存在之免疫球蛋白鏈呈現相同的通式結構，即相對保守的構架區(FR)由三個高變區(亦稱為互補決定區或CDR)接合。自N端至C端，輕鏈及重鏈均包含結構域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。對各結構域之胺基酸分配係根據Kabat等人於Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH公開案第91-3242號, 1991中之定義進行。

除非另有說明，否則「抗體」係指完整免疫球蛋白或其中與完整抗體針對特異性結合進行競爭之抗原結合部分。抗原結合部分可由重組性DNA技術或完整抗體之酶促或化學裂解而產生。抗原結合部分尤其包括Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、結構域抗體(dAb)、包括互補決定區(CDR)之片段、單鏈抗體(scFv)、嵌合抗體、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體、雙特異性單鏈抗體(例如雙特異性T細胞接合子或BiTE)及其他雙特異性抗體，以及含有至少一部分足以賦予多肽以特異性抗原結合之免疫球蛋白的多肽。

術語「雙特異性單鏈抗體」係關於一種構築體，其包含由能夠特異性地與人類CD3相互作用或結合之可變區(或其部分)組成的第一結構域且包含由能夠特異性地與人類間皮素相互作用或結合之可變區(或其部分)組成的第二結構域。

Fab片段爲單價片段，其具有 V_L 、 V_H 、 C_L 及 C_H1 結構域； $F(ab')_2$ 片段爲二價片段，其具有由鉸鏈區處之二硫鍵連接的兩個Fab片段；Fd片段具有 V_H 及 C_H1 結構域；Fv片段具有抗體之單臂之 V_L 及 V_H 結構域；且dAb片段具有 V_H 結構域、 V_L 結構域或 V_H 或 V_L 結構域之抗原結合片段(美國專利第6,846,634號、第6,696,245號，美國申請公開案第05/0202512號、第04/0202995號、第04/0038291號、第04/0009507號、第03/0039958號，Ward等人, *Nature* 341:544-546 (1989))。

單鏈抗體(scFv)爲其中 V_L 域及 V_H 域經由連接子(例如胺基酸殘基之合成序列)接合以形成連續蛋白質鏈之抗體，其中連接子足夠長以允許蛋白質鏈在自身上摺疊並形成單價抗原結合位點(參見例如Bird等人, *Science* 242:423-26 (1988)及Huston等人, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-83 (1988))。雙功能抗體爲包含兩個多肽鏈之二價抗體，其中各多肽鏈包含由連接子接合之 V_H 及 V_L 結構域，該連接子過短從而無法實現同一鏈上兩個結構域之間的配對，因此使各結構域與另一多肽鏈上之互補結構域配對(參見例如Holliger等人, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-48 (1993)，及Poljak等人, *Structure* 2:1121-23 (1994))。若雙功能抗體之兩條多肽鏈相同，則由其配對產生之雙功能抗體將具有兩個相同的抗原結合位點。可使用具有不同序列之多肽鏈產生具有兩個不同抗原結合位點之雙功能抗體。類似地，三功能抗體及四功能抗體分別爲包含三條及四條多肽鏈且分別形成三個及四個抗原結合位點(其可能相同或不同)之抗體。

可使用由Kabat等人於*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第5版，US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH公開案第91-3242號，1991中描述之系統鑑別既定抗體之互補決定區(CDR)及構架區(FR)。可將一或多個CDR以共價或非共價方式併入分子中以使其成爲抗原結合蛋白質。抗原結合蛋白質可合併有CDR作

為較大多肽鏈之一部分，可將CDR共價連接至另一多肽鏈或可以非共價方式合併有CDR。CDR使抗原結合蛋白質能夠特異性結合於特定相關抗原。

抗原結合蛋白質可具有一或多個結合位點。若存在一個以上結合位點，則結合位點可彼此相同或可能不同。舉例而言，天然存在之人類免疫球蛋白典型地具有兩個相同結合位點，而「雙特異性」或「雙功能」抗體具有兩個不同結合位點。

術語「人類抗體」包括所有具有一或多個來源於人類免疫球蛋白序列之可變區及恆定區之抗體。在一個實施例中，所有可變域及恆定域均係來源於人類免疫球蛋白序列(完全人類抗體)。該等抗體可以此項技術中已知的多種方式製備，其非限制性實例描述於本文中，包括經由免疫接種小鼠之相關抗原來進行，該小鼠經遺傳修飾以表現來源於人類重鏈及/或輕鏈編碼基因之抗體。

人類化抗體所具有的序列與自非人類物種獲得之抗體之序列相差一或多個胺基酸取代、缺失及/或添加，使得人類化抗體與非人類物種抗體相比在投與人類個體時不太可能誘導免疫反應及/或誘導不太嚴重的免疫反應。在一個實施例中，非人類物種抗體之重鏈及/或輕鏈之構架及恆定域中的某些胺基酸經突變以產生人類化抗體。在另一實施例中，來自人類抗體之恆定域與非人類物種之可變域融合。在另一實施例中，改變非人類抗體之一或多個CDR序列中的一或多個胺基酸殘基以降低非人類抗體在投與人類個體時可能存在的免疫原性，其中所改變之胺基酸殘基對抗體與其抗原之免疫特異性結合並不重要，或所進行之針對胺基酸序列的變化為保守性變化，使得人類化抗體與抗原之結合不會明顯差於非人類抗體與抗原之結合。如何製備人類化抗體之實例可見於美國專利第6,054,297號、第5,886,152號及第5,877,293號中。

術語「嵌合抗體」係指含有一或多個來自一種抗體之區域及一或多個來自一或多種其他抗體之區域的抗體。在一個實施例中，一或多種CDR係來源於人類抗-間皮素抗體。在另一實施例中，所有CDR均係來源於人類抗-間皮素抗體。在另一實施例中，將來自一種以上人類抗-間皮素抗體之CDR在嵌合抗體中混合並匹配。舉例而言，嵌合抗體可包含來自第一人類抗-間皮素抗體之輕鏈的CDR1、來自第二人類抗-間皮素抗體之輕鏈的CDR2及CDR3，以及來自第三抗-間皮素抗體之重鏈的CDR。此外，構架區可來源於相同抗-間皮素抗體中的一種、來自一或多種不同抗體(諸如人類抗體)或來自人類化抗體。在嵌合抗體之一個實例中，重鏈及/或輕鏈中之一部分與來自特定物種或屬於特定抗體類別或子類之抗體相同、與其同源或自其獲得，而該(等)鏈中之其餘部分與來自另一物種或屬於另一抗體類別或子類之抗體相同、與其同源或自其獲得。亦包括該等抗體中呈現所需生物活性之片段(亦即特異性結合人類間皮素之能力)。

「中和抗體」或「抑制抗體」係指抑制配位體與受體之結合及/或抑制或降低受體信號傳導之抗體。該抑制無需為完全抑制且在一個實施例中，其可使結合或信號傳導減少至少20%。在其他實施例中，結合或信號傳導減少至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、97%、99%及99.9%。

抗體之片段或類似物可由一般熟習此項技術者根據本說明書中之教示及使用此項技術中熟知的技術容易地製備。片段或類似物之胺基端及羧基端較佳位於功能域之邊界附近。可藉由將核苷酸及/或胺基酸序列資料與公開或專有序列資料庫進行比較來鑑別結構域及功能域。可使用電腦化比較法來鑑別存在於具有已知結構及/或功能之其他蛋白質中的序列基元或所預測的蛋白質構形結構域。已知鑑別可摺疊為已知三維結構之蛋白質序列的方法。參見例如Bowie等人，

Science 253:164 (1991)。

「CDR移植抗體」為包含一或多個來源於特定物種或同型之一種抗體之CDR及相同或不同物種或同型之另一種抗體之構架的抗體。

「多特異性抗體」為識別一或多種抗原上之一種以上抗原決定基的抗體。該類型之抗體之子類為「雙特異性抗體」，其識別相同或不同抗原上之兩種不同抗原決定基。

若抗原結合蛋白質如由 10^{-7} M或小於 10^{-7} M之解離常數(Kd或相應Kb，如下文中定義)值確定以高結合親和力結合於抗原，則該抗原結合蛋白質(包括抗體)「特異性結合」於抗原。特異性結合於人類間皮素之抗原結合蛋白質亦能夠以相同或不同親和力結合於來自其他物種之間皮素。

「抗原決定基」為分子中由抗原結合蛋白質(例如由抗體)結合之部分。抗原決定基可包含分子之不相連部分(例如在多肽中，在多肽之一級序列中不相連但在多肽之三級及四級結構之背景中彼此足夠靠近以由抗原結合蛋白質結合之胺基酸殘基)。

藉由使用GAP電腦程式(GCG Wisconsin Package 10.3版之一部分(Accelrys, San Diego, CA))使用其預設參數比較序列來確定兩個聚核苷酸或兩個多肽序列之「一致性百分比」。

術語「聚核苷酸」、「寡核苷酸」及「核酸」通篇可互換地使用且包括DNA分子(例如cDNA或基因組DNA)、RNA分子(例如mRNA)、使用核苷酸類似物(例如肽核酸及非天然存在之核苷酸類似物)產生之DNA或RNA之類似物及其混合物。核酸分子可為單股或雙股的。在一個實施例中，本發明之核酸分子包含相連的開放閱讀框架，其編碼本發明之抗體或其片段、衍生物、突變蛋白質或變異體。

若兩個單股聚核苷酸之序列可在逆平行定向上對準使得一個聚核苷酸中之每一個核苷酸與其在另一個聚核苷酸中之互補核苷酸相對

而無需引入間隙且在任一個序列之5'端或3'端均不存在未配對核苷酸，則該兩個單股聚核苷酸為彼此之「互補序列」。若兩個聚核苷酸可在中等嚴格條件下彼此雜交，則其中一個聚核苷酸與另一個聚核苷酸「互補」。因此，一個聚核苷酸可與另一個並非其互補序列之聚核苷酸互補。

「載體」為一種核酸，其可用於將與其連接之另一個核酸引入細胞。一種類型之載體為「質體」，其係指線性或環狀雙股DNA分子，其他核酸區段可接合至其中。另一種類型之載體為病毒載體(例如複製缺陷反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)，其中可將其他DNA區段引入病毒基因組。某些載體能夠在其被引入之宿主細胞中自發複製(例如包含細菌複製起點之細菌載體及游離型哺乳動物載體)。其他載體(例如非游離型哺乳動物載體)在被引入宿主細胞時整合於宿主細胞之基因組中且藉此連同宿主基因組一起複製。「表現載體」為一種類型之可引導所選聚核苷酸之表現的載體。

若調節序列影響核苷酸序列之表現(例如表現之程度、時序或位置)，則該核苷酸序列與該調節序列「可操作地連接」。「調節序列」為影響與其可操作地連接之核酸之表現(表現之程度、時序或位置)的核酸。調節序列可例如直接對所調節之核酸發揮其作用，或經由一或多種其他分子(例如結合於調節序列及/或核酸之多肽)之作用來發揮其作用。調節序列之實例包括啟動子、強化子及其他表現控制元件(例如聚腺苷酸化信號)。調節序列之其他實例描述於例如Goeddel, 1990, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology* 185, Academic Press, San Diego, CA及Baron等人, 1995, *Nucleic Acids Res.* 23:3605-06中。

「宿主細胞」為可用於表現核酸(例如本發明之核酸)之細胞。宿主細胞可為原核生物，例如大腸桿菌(*E. coli*)，或其可為真核生物，

例如單細胞真核生物(例如酵母或其他真菌)、植物細胞(例如菸草或西紅柿植物細胞)、動物細胞(例如人類細胞、猴細胞、倉鼠細胞、大鼠細胞、小鼠細胞或昆蟲細胞)或融合瘤。典型地，宿主細胞為可用多肽編碼核酸(其接著可於宿主細胞中表現)轉型或轉染之已培養細胞。片語「重組宿主細胞」可用於表示已經待表現之核酸轉型或轉染之宿主細胞。宿主細胞亦可為如下細胞：其包含核酸但不以所需量表現該核酸，除非將調節序列引入該宿主細胞使得其變為與該核酸可操作地連接。應理解，術語宿主細胞不僅係指特定個體細胞，其亦指該細胞之後裔或可能後裔。由於例如突變或環境影響，後續子代中可能發生某些修飾，因此該後裔可能實際上不與母細胞相同，但其仍包括在如本文中使用的術語之範疇內。

如本文中所用，「非黑猩猩類靈長類動物」或其語法上的變體係指除黑猩猩以外(亦即除屬於黑猩猩屬之動物以外)的任何靈長類動物，且包括物種倭黑猩猩(*Pan paniscus*)及普通黑猩猩(*Pan troglodytes*)，亦稱為類人猿(*Anthropopithecus troglodytes*)或猩猩(*Simia satyrus*)。最佳為長尾獼猴(*Macaca fascicularis*)(亦稱為獼猴(*Cynomolgus monkey*))，且因此貫穿本申請案替代性地被稱為「獼猴(*Cynomolgus*)」)及恆河獼猴(*Macaca mulatta*)(恆河猴(*rhesus monkey/rhesus*))。

在一個實施例中，可選擇本發明之抗原結合蛋白質以結合於在細胞上表現之細胞膜結合間皮素。在某些實施例中，與可溶性間皮素相比，本發明之抗原結合蛋白質優先結合細胞膜結合間皮素。在一個實施例中，抗原結合蛋白質與細胞膜結合間皮素之結合至少為與可溶性間皮素之結合的5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、40倍、50倍、100倍、500倍或1000倍。在一個實施例中，本發明之抗原結合蛋白質優先結合細胞膜結合間皮素，為與可溶性間皮素之結合的30倍。

在一個實施例中，本發明之抗原結合蛋白質特異性結合於人類間皮素。在另一實施例中，與人類間皮素結合之抗原結合蛋白質亦可結合於其他物種之間皮素。在一個實施例中，本發明之抗原結合蛋白質可結合於人類、獼猴及鼠類間皮素。

已知若干物種之間皮素之聚核苷酸及多肽序列。表1呈現人類、小鼠、大鼠及非人類靈長類動物(例如獼猴)之序列之非限制性代表性實例。其他實例可容易地在公開可得的資料庫(例如NCBI)中發現。

表1：間皮素序列

人類(智人)聚核苷酸(SEQ ID NO:1) NCBI參考序列：NM_005823.5 (變異體1) TGCCAGGCTCTCCACCCCACTTCCCAATTGAGGAAACCGAGGCAGAGGAGGCTCAGCGCCACGCACTCC TCTTTCTGCCTGGCCGGCCACTCCCGTCTGCTGTGACGCGCGGACAGAGAGCTACCGGTGGACCCACGGT GCTTCCCTCCCTGGGATCTACACAGACCATGGCCTTGCCAACGGCTCGACCCCTGTTGGGGTCTGTGGG ACCCCGCCCTCGGCAGCCTCCTGTTCTGCTCTTCAGCCTCGGATGGGTGCAGCCCTCGAGGACCCTGG CTGGAGAGACAGGGCAGGAGGCTGCGCCCTGGACGGAGTCTTGCCAACCCACCTAACATTTCCAGCCT CTCCCTCGCCAACCTCTTGGCTTCCCGTGTGCGGAGGTGTCGGCCTGAGCACGGAGCGTGTCCGGGAG CTGGCTGTGGCCTTGGCACAGAAGAATGTCAAGCTCTCAACAGAGCAGCTGCGCTGTCTGGCTCACCGGC TCTCTGAGCCCCCGAGGACCTGGACGCCCCATTTGGACCTGCTGCTATTCTCAACCCAGATGCGTT CTCGGGGCCCCAGGCCTGCACCCGTTTCTTCTCCCGCATCACGAAGGCCAATGTGGACCTGCTCCCGAGG GGGGCTCCCGAGCGACAGCGGCTGCTGCCTGCGGCTCTGGCCTGCTGGGGTGTGCGGGGTCTCTGCTGA GCGAGGCTGATGTGCGGGCTCTGGGAGGCCTGGCTTGCAGCTGCCTGGGCGCTTTGTGGCCGAGTCGGC CGAAGTGCTGTACCCCGGCTGGTGAGCTGCCCGGGACCCCTGGACCAGGACCAGCAGGAGGCAGCCAGG GCGGCTCTGCAAGGCGGGGACCCCTACGGCCCCCGTCGACATGGTCTGTCTCCACGATGGACGCTC TGCGGGGCGCTGCTGCGCGTGTGGGCCAGCCCATCATCCGCAGCATCCCGCAGGGCATCGTGGCCGCGTG CGGCAACGCTCTCTCGGGACCCATCTGGCGGCAGCCTGAACGGACCATCTCCGGCCGCGGTTCGGG CGGGAAGTGGAGAAGACAGCCTGTCTTCAGGCAAGAAGGCCCGCGAGATAGACGAGACCTCATCTTCT ACAAGAAGTGGGAGCTGGAAGCCTGCGTGATGCGGCCCTGCTGGCCACCCAGATGGACCGCGTGAACGC CATCCCTTACCTACGAGCAGCTGGACGTCCTAAAGCATAAACTGGATGAGCTCTACCCACAAGGTTAC CCCGAGTCTGTGATCCAGCACCTGGGCTACCTCTTCTCAAGATGAGCCCTGAGGACATTCGCAAGTGGA ATGTGACGTCCCTGGAGACCCTGAAGGCTTTGCTTGAAGTCAACAAAGGGCACGAAATGAGTCTCAGGT GGCCACCTGATCGACCGCTTTGTGAAGGGAAGGGGCCAGCTAGACAAAGACACCCTAGACACCCCTGACC GCCTTCTACCCCTGGGTACCTGTGCTCCCTCAGCCCCGAGGAGCTGAGCTCCGTGCCCCCAGCAGCATCT GGGCGGTGAGGCCCCAGGACCTGGACACGTGTGACCCAAGGCAGCTGGACGTCCTCTATCCCAAGGCCCG CCTTGCTTTCCAGAACATGAACGGGTCCGAATACTTCGTGAAGATCCAGTCCCTTCTGGGTGGGGCCCC ACGGAGGATTTGAAGGCGCTCAGTCAGCAGAATGTGAGCATGGACTTGCCACGTTTCATGAAGCTGCGGA CGGATGCGGTGCTGCCGTTGACTGTGGCTGAGGTGCAGAACTTCTGGGACCCACGTTGGAGGGCCTGAA GGCGGAGGAGCGGCACCGCCCGGTGCGGGACTGGATCCTACGGCAGCGGCAGGACGACCTGGACACGCTG GGGCTGGGGCTACAGGGCGGCATCCCCAACGGCTACCTGGTCTTAGACCTCAGCATGCAAGAGGCCCTCT CGGGGACGCCCTGCCTCCTAGGACCTGGACCTGTTCTACCGTCTTGGCACTGCTCCTAGCCTCCACCCT GGCCTGAGGGCCCCACTCCCTTGCTGGCCCCAGCCCTGCTGGGGATCCCCGCTGGCCAGGAGCAGGCAC GGGTGGTCCCGTTCCACCCCAAGAGAACTCGCGCTCAGTAAACGGGAACATGCCCCCTGCAGACACGTA AAAAAAAAAAAAAAAAA 人類(智人)胺基酸(SEQ ID NO:2) GenBank：BAA08419.1；GenBank：AAH09272.1



MALPTARPLLGSCGTPALGSLFLFLFSLGWVQPSRTLAGE TGQEAAPLDGVLANPPNISS
LSPRQLLGFP CAEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPL
DLLLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQRLLPALACWGVRSLLSEA
DVRALGGLACDLPGRFVAESA EVLLPRLVSCPGPLDQDQQAARAALQGGGPPYGGPSTW
SVSTM DALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVA AWRQSSRDPSWRQPERTILRPRFRREVEKT
ACPSGKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELY
PQGYPESVIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSL ETLKALLEVNKGHEMSPQAPRRPLPQVA
TLIDRFVKGRGQLDKD TDLTAFYPGYLCSLSP EELSSVPPSSIWAVRPQDLDTCDPRQ
LDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVL
PLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDLDTLGLGLQGGIPNGYLVLDLS
MQEALSGTPCLLGPGPVLTVLALLLASTLA

小鼠(小家鼠(Mus musculus))聚核苷酸(SEQ ID NO:3)
NCBI参考序列：NM_018857.1

GGACAGCTGCTTTCCAGGCCCAAAGCCCCTTCGTTGTCTCCAAACAGTGGTGTGGGTTGAGGGGTGGG
ACAAGTGGGGACCTCAGAGTCATTGTTATCCACAGACCATGGCCTTGCCAACAGCTCGACCCCTGCTGGG
GTCTGTGGAAGTCCCATCTGCAGCCGAAGCTTCCTACTGCTTCTCCTTAGTCTTGGGTGGATACACGT
CTGCAGACCCAGACTACAAAGACAAGCCAGGAGGCCACATCCTCCATGCTGTGAACGGTGGCGCTGACT
TTGCCAGTCTCCCCACAGGCCTCTTTCTTGGCCTCACATGTGAGGAGGTATCTGACCTGAGCATGGAACA
AGCCAAGGGGCTGGCTATGGCTGTAAGACAGAAGAACATTACACTCCGGGGACATCAGCTGCGTTGTCTG
GCACGTGCGCTTCCTAGGCACCTCACGACGAGGAAGTGAATGCTCTTCCACTGGACCTGCTGCTCTTCC
TCAACCCAGCCATGTTTCCAGGGCAACAGGCTTGTGCCACTTCTTCTCCCTCATCTCTAAAGCCAATGT
GGATGTACTCCACGGAGGTCTCTGGAGCGCCAGAGGCTGCTGATGGAGGCTCTGAAGTGCCAGGGCGTG
TATGGATTTCAAGTGAGTGAGGCAGATGTGCGGGCTCTCGGAGGCCTGGCCTGTGACCTGCCTGGGAAAT
TTGTGGCCAGATCTTCCGAAGTTCTCTCCCTGGCTGGCAGGATGCCAAGGACCCCTGGACCAGAGCCA
GGAAAAGGCAGTCAGGGAGGTTCTGAGGAGTGGAAGAACCCAATATGGCCCCCATCGAAGTGGTCAGTC
TCCACCCCTGGATGCCCCTGCAGAGCTTGGTAGCAGTGTTGGATGAGTCCATCGTCCAGAGCATCCCCAAGG
ATGTCAAAGCTGAATGGCTGCAACACATCTCCAGAGACCCCTCCAGGCTGGGGTCTAAGCTGACCGTCAT
ACACCCAAGGTTCCGACGGGATGCAGAACAGAAAGCCTGCCCTCCAGGGAAGGAGCCCTACAAGGTGGAT
GAAGACCTCATCTTCTACCAGAATTGGGAGCTGGAGGCTTGTGTAGATGGCACCATGCTGGCCAGACAAA
TGGACCTTGTGAACGAGATTCCCTTCACCTATGAGCAGCTCAGTATCTTTAAGCACAACTGGACAAGAC
CTACCCACAAGGCTATCCTGAGTCCCTGATCCAGCAGCTGGGTCACTTCTTCAGATATGTTAGCCCTGAA
GACATCCACCAGTGGAATGTGACCTCACCAGACACAGTGAAACTCTGCTCAAAGTCAGCAAAGGACAAA

AGATGAATGCTCAGGCGATTGCCTTGGTCGCCTGCTATCTTCGGGGAGGAGGCCAGCTGGACGAGGATAT
GGTAAAAGCCCTGGGCGACATCCCGTTAAGCTATCTATGTGACTTCAGCCCCAGGATCTGCACTCGGTA
CCCTCCAGTGTCATGTGGCTGGTTGGGCCCCAAGACCTGGACAAGTGACGCCAGAGGCATCTGGGTCTCC
TCTACCAGAAGGCCTGCTCAGCCTTCCAGAATGTGAGCGGCCTAGAATACTTTGAGAAAATCAAGACATT
CCTGGGTGGGGCCTCCGTGAAGGACCTGCGGGCCTCAGGCAGCACAAATGTGAGCATGGACATAGCCACT
TTCAAGAGGCTGCAGGTGGATTCCCTGGTGGGGCTGAGTGTGGCTGAGGTACAGAACTTCTGGGGCCAA
ACATTGTGGACCTGAAGACCGAGGAGGATAAAAGCCCTGTCCGTGACTGGCTGTTCCGGCAGCATCAGAA
AGACCTAGACAGGCTGGGTTTGGGACTTCAGGGTGGCATCCCCAATGGCTACCTGGTCTGGACTTCAAT
GTCCGAGAGGCCTTCTCCAGCAGAGCCTCACTCCTTGGGCCAGGATTTGTATTAATATGGATTCCAGCTC
TGCTCCAGCTTTAAGGCTGAGCTGAGACCACCACCTGCAAGGCTCCTGGTCCAGCTCTACTGGGGCC
CTCTTGACCAGGAGTGGGTACCAGGGGTCATTGCCAAAGTTTGAGGACTCTTGAACCAATAAACAGTGG
CATATGCTCCCTTGAAAAA

小鼠(小家鼠)胺基酸(SEQ ID NO:4)
GenBank：EDL22444.1

MALPTARPLLGSCGSPICSRFLLLLLSLGIWIPRLQTQTTKTSQEATLLHAVNGAADFASLPTGLFLGLT
CEEVSDLSMEQAKGLAMAVRQKNITLRGHQLRLARRLPRHLTDEELNALPLDLLLFLNPAMFPQQACA
HFFSLISKANVDVLP RRSLEQRLLMEALKCQGVYGFQVSEADVRLGGLACDLPGKFVARSSVLLPWL
AGCQGPLDQSQEKAVREVLRSGRTOYGPSPKWSVSTLDALQSLVAVLDESIVQSI PKDVKAEWLQHISR
PSRLGSKLTVIHPRFRD AEQKACPPGKEPYKVDEDLIFYQNWLEACVDGTM LARQMDLVNEIPFTYEQ
LSIFKHKLDKTYPQGYPE SLIQQLGHFFRYVSPEDIHQWNVTS PDTVKTL LKVSQKQKMNQAIALVACY
LRGGGLDEDMVKALGDIPLSYLCDFSPQDLHSVPSVMWLVPQDLDKCSQRHLGLLYQKACSAFQNV
GLEIFYEKIKTFLGGSVKDLRALSQHNVSMDIATFKRLQVDSLVLGSLVAEVQKLLGPNIVDLKTEEDKSP
VRDWLFRQH QKDLRLGLGLQGGIPNGYLVLD FNVREAFSSRASLLGPGFVLIWIPALLPALRLS

大鼠(褐家鼠(Rattus norvegicus))聚核苷酸(SEQ ID NO:5)
GenBank：D87351.1

TGCCAACAGGCCCTCACTGTGTCCAAACAGTGGTGTGAGTTGAGGGGTGGGACAGGTGGGGACCTCAGA ACCATTGTTATCCACAGACCATGGCCTTGCCAAACAGCCCAACCCCTGCTGGGGTCTGTGGAAGCCCCAT CTGCAGCCGCAGCTTTCTACTGCTTCTCCTTAGTCTTGGGTGGTTGCCACTTCTGCAGACCCAGACTACA AGGACAAGCCAGGAGGCCGCACTTCTCCATGCTGTGACCGGCACCGTTGACTTTGCCAGTCTTCCCACAG GCCTCTTTCTTGGCCTCACGTGTGATGAGGTATCTGGCCTAAGCATGGGACACGCCAAGGAGCTGGCTAT GGCTGTGAGACAGAAGAATATCGTGCTCCAAGTACATCAGCTGCGCTGTCTGGCCCCGTCGCTCCCTAAG CACCTCACCAACGAGGAAGTGGATGCTCTCCCACTGGACCTGCTGCTCTTCTCAATCCAGCCATGTTTC CGGGGCAACAGGCTTGTGCCCCTTCTTCTCCCTCATCTCTAAAGCCAATGTAAATGTACTCCCACGGAG ATCTCTGGAGCGCCAGAGGCTGCTGACCGGGGCTCTGAAATGCCAGGGTGTGTATGGATTTCAAGTGAGT GAGACGGATGCACGGGCTCTCGGAGGCCTGGCCTGTGACCTGCCGTTGGGGAATTTCGTGGCCAAATCTTCGG AAGTCCTCCTCCCTGGCTGGCAAGATGCGGAGGACCCCTGGACCAAGGCCAGGCAAGGCTGTCTAGGGA GGTCTTGAGGAGTGGAAGAGCCCCCTATGGTCCCCCATCGACGTGGTCACTCCACCTGGATGCCCTG CAGGGTTTGCTGGTAGTGTGGATGAGTCCATTGTCCACAGCATCCCTAAGGATGTTATCACTGAATGGC TGCAAGGCATCTCCAGAGAGCCCTCCAGGCTGGGGTCTAAGTGGAAGTGTACACACCCCAAGGTTCCGGCG GGACACAGAACAGAAAGCCTGCCCTCCAGGGAAGGAGCCTAACGTGGTGGATGAAAACCTCATCTTCTAC CAGAATTGGGAGCTGGAGGCTTGTGTGATGGTACCCTGCTGGCCGGCCAGATGGACCTTGTGAATGAAA TTCCCTTTTACCTACGAGCAGCTCAGCATCTTCAAGCACAACTGGACAAGACCTACCCACAAGGCTATCC CGAGTCCCTGATCAAGCAGCTGGGCCACTTCTTCAGATACGTTAGCCCTGAGGACATCCGGCAGTGGAAT GTGACTTCACCAGACACAGTGAATACTCTGCTTAAAGTCAGCAAAGGACAAAAGATGGATGCTCAGGTGA TTGCCTTGGTCGCCTGCTATCTTCGGGGAGGAGGCAAGCTGGACGAGGACATAGTAAAAGCCCTGGACAA CATCCCTTAAGTTACCTATGTGACTTCAGCCCCCAGGATCTGCACGCTATACCCTCCAGTGTTATGTGG CTGGTTGGGCTCCATGACCTGGACAAGTGCAGCCAGAGGCATCTGGGTATCCTCTATCAGAAGGCCTGCT CAGCCTTCCAGAACGTGAGCGGGCTGGAATACCTTTGAGAAAATCAGGACATTTCTGGGTGGGGCCTCCAG GGAGGACCTGCGGGCCCTCAGCCAGCACAAATGTGAGTATGGACATAGCCACTTTCAAGAAGCTGCAGGTG GATGCCCTGGTGGGGCTGAGTGTGGCTGAGGTACAGAACTTCTAGGGCCACACATTGGGGACCTGAAGA CTGAGGAGGATAAAAGCCCTGTCCGGGACTGGCTCTTCCGACAGCAGCAGAAAGACCTGGACAGTCTGGG TTTGGGACTTCAGGGTGGCATCCCCAATGGCTACCTGATCCTAGACTTCAATGTCCGAGAGGCCTTCTCC AGTGGAGCCCCACTCCTTGGGCCAGGATTTGTGTTTGCATGGATTCCAGCTCTGCTCTCAGCTTTAAGAC TGAGCTGAGACCACCACTCCTAAGGCTCCTGGTCCCAGCTCTATTGTCGAGCCCCATCTTGACCAGGAGG GGATACCAGGGGTCAATTGCCAAAGTTTGAGGATTCTTGAACCCAATAAACAGTGGCATGTGCCCCCTTG
大鼠(褐家鼠)胺基酸(SEQ ID NO:6) GenBank：EDM03949.1 MALPTAQPLLGSCGSPICSRFLLLLLSLGLWPLLLQTQTTTRTSQEAALLHAVTGTVDFAFLPTGLFLGLM CDEVSGLSMGHAKELAMAVRQKNIVLQVHQLRCLARRLPKHLTNEELDALPLDLLFLNPFMPGQQACA HFFSLISKANVNVLPRLSLERQRLLTGALKCQGVYGFQVSETDARALGGLACDLPGEFVAKSSEVLLPWL ARCGGPLDQGOAKAVREVLRSGRAPYGPSTWSVSTLDALQGLLVVLDESIVHSIPKDVITEWLQGISRE PSRLGSKWTVTHPRFRDTEQKACPPGKEPNVVDENLIFYQNWLEACVDGTLLAGQMDLVNEIPFTYEQ LSIFKHKLDKTYPGYPESLIKQLGHFFRYVSPEDIRQWNVTSPDTVNTLLKVSQGQKMDAQVIALVACY LRGGGKLDEDIVKALDNIPLSYLCDFSPQDLHAIPSSVMWLVLHDLKCSQRHLGILYQKACSAFQNV GLEIFYEKIRTFLLGGASREDLRALSQHNVSMDIATFKKLQVDALVGLSVAEVQKLLGPHIGDLKTEEDKSP VRDWLFRQQQKDLDSLGLGLQGGIPNGYLILDFNVREAFSSGAPLLGPGFVFAWIPALLSALRLS
獼猴(恆河猴)聚核苷酸(SEQ ID NO:7) NCBI參考序列：XM_001087333.2 (預測)



ATGGCCTTGCCAATGGCTCGACCCCTGTCGGGGTCCCTGTGGGACCCCCGCCCTCGGCAGCCTCCTGTTCC TGCTCTTCAGCCTCGGATGGGTGCAGCCCTCGAGGGTCCCTGGCTGGAGAGACAAGGCAGGCCGCGCCCCCT GGATGGAATCCTGACCAATGCACCTGACATTGCCAGCCTCTCCCCACGCCAACTCCTTGGCTTCACGTGT GTGGAGGTGTCCGGCCTGAGCACAGAGCTCGTCCAGGAGCTGGCTGTGGCCTTGGGACAGAAGAATGTCA AGCTCTCCGCAGAGCAGCTGCGCTGTCTGGCTCACCAGCTCTCTGAGCCCCCGAGGACCTGGACGCCCT CCCCGCTGGACCTGCTGCTCTTCTCAACCCAGACGCGTTCTCGGGGCCCCAGGCCTGCACCCACTTCTTTC TCCCGCGTCGCGAAGGCCAACGTGGACCTGCTCCCGCGGGGGGCTCCTGAGAGACAGAGGCTGCTGCCCG GGGCTCTGACCTGCTGGGGTGTGCGGGGTCTCTGCTGAGCGAGGCTGATGTACGGGCTCTGGGAGGCCT GGCTTGCGACCTGCCTGGGCGCTTTGTGGCCGAGTCGGCAGAAAGTGGTGCTACCCCGGCTGGTCCGCTGC TTGGGACCCCTGGACCAGGACCAGCAGGAAGCAGCCAGGGCGGCTCTGCAGAGAGGAGGACCCCCCTACG GCCCCCGTCAACGTGGTCTATCTCCACCCTGGACGATCTGCAGAGCCTGTTGCCTGTGCTGGGCCAGCC CGTCATCTCTGCTCGTCCCTCAGGGCATCTGGCCGCATGGCGGCAACGCTCCTCTCGGGACCCATCCTGG CAGCAGCCGGAACAGACCGTCTCCGGCTGAGGTTCCGGCGGGACGTGGAGAGGACAACCTGTCCCCCAG AGAAAGAGGTCCACGAGATAGACGAGAGCCTCATCTTCTACAAGAAGCGGGAGCTGGAAGCCTGCGTGGA CCCAGCCCTGCTGGCCGCCCAGATGGACCGTGTGGACGCCATCCCCTTACCTACGAGCAGCTGGACGTC CTAAAGCATAACTGGATGAGCTCTACCCACAAGGCTACCCGAGTCTGTGATCCGGCACCTGGGCCACC TCTTCCCTCAAGATGAGCCCTGAGGACATTGCAAAATGGAACGTGACGTCCCTGGAGACCCCTGAAGGCTCT GCTCAAAGTCAGCAAGGGGCATGAAATGAGTGCTCAGGTGGCCACCCTGATTGACCGGTTGTGGTGGGA AGGGGCCAGCTAGACAAAGACACCGTAGACACGCTGACTGCCTTCTGCCCCGGGTGCTGTGCTCCCTCA GCCCCGAGAGGCTGAGCTCCGTGCCCCCAGCGTCATCGGGGCGGTGAGGCCCCAGGACCTGGACACGTG TGGCCCGAGGCAGCTGGACGTCCTCTATCCCAAGGCCCGCTTGTCTTCCAGAACATGAGCGGGTCCGAA TACTTCGTGAAGATCCGGCCCTTCTGGGTGGGGCCCCACGGAGGATGTGAAGCTCTCAGTCAGCAGA ATGTGAGCATGGACTTGGCCACGTTTATGAAGCTGCGGAGGGAAGCGGTGCTGCCGTTGACTGTGGCTGA AGTGCAGAACTTCTGGGACCCACGTTGAGGGCCCTGAAGGTGGAGGAGCAGCACAGCCCCGTGCGGGAC TGGATCCTAAAGCAGCGGCAGGACGACCTGGACACACTGGGGCTGGGGCTACAGGGCGGCATCCCCAACG GCTACCTGATCCTAGACCTCAGTGTGCGAGAGGCCCTCTCGGGGACGCCCTGCCTCCTAGGACCTGGACC TGTACTACCCGTCCTGGCTTTGCTCCTGGCCTCCACCCTGGCCTGAGGACCCTACTCCCTTGCTGGCCCC AGCCCTGCTGGGGATCCCCGCCTGGCCAGGAGCAGGCATAGGTGGTCCCTGTCCACCCAGGAGAACTT GCGCTCAGTAAACGCGAACATGCCCCCT	獼猴(長尾獼猴)胺基酸(SEQ ID NO:8)(部分假設) GenBank : EHH60027.1 MALPMARPLSGSGTALGSLFLFLSLGWVQPSRVLAGESTRQEAPLDGILTNAPDIASLSRQLLGFT CVEVSLSTELVQELAVLALGQKNVKLSAEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLFLKQASVQVGRGSLLS EADVRLGGLACDLPGRFVAESADEVVLPRVLRLGPLDQDQEAARAALQRGGPPYGPSTWSISTLDDL QSLLPVLGQPVIIHSIPQGI LAWRQRSSRDPSWQQPEQTVLRPRFRDVERTTCPPEKEVHEIDENLIFY KKRELEACVDAALLAAQMDRVDAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIRHLGHLFLKMSPEDIRKWN VTSLETCLKALLKVSKGHEMSAQVATLIDRVVVGRLDQDKDTADTLTAFCPGCLCSLSPERLRSVPPSVIG AVRPQDLDTGPRQLDVLYPKARLAFQNMMSGSEYFVKIRPFLGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRR EAVLVGRAGGGASGGGDNRGREGV
---	---

● 抗原結合蛋白質

在提及本發明之不同抗原結合蛋白質時，已提供任意名稱來鑑別不同抗原結合蛋白質(例如「ab237」)。在一些情況下，同一種抗原結合蛋白質之名稱可能存在變化(例如「ab237」、「237」或「2.37」均係指同一種抗原結合蛋白質)。

在一個態樣中，本發明提供抗原結合蛋白質(例如抗體、抗體片段、抗體衍生物、抗體突變蛋白質及抗體變異體)，其特異性結合於人類間皮素。在一個實施例中，該抗原結合蛋白質為人類抗體。

在一個實施例中，抗原結合蛋白質(例如抗體)包含各自獨立地與

以下表2中所列之CDR序列相差5、4、3、2、1或0個單一胺基酸添加、取代及/或缺失之序列。如本文中所用，與以下表2中展示之CDR序列相差總共不超過例如四個胺基酸添加、取代及/或缺失之CDR序列係指與表2中展示之序列相比具有4、3、2、1或0個單一胺基酸添加、取代及/或缺失之序列。

例示性抗原結合蛋白質(抗體)之輕鏈CDR及例示性抗原結合蛋白質(抗體)之重鏈CDR之胺基酸序列展示於以下表2中。

表2

輕鏈CDR胺基酸序列

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
Ab237 AA	RASQSINNYLN (SEQ ID NO: 9)	AASSLQS (SEQ ID NO: 10)	QQTYSNPT (SEQ ID NO: 11)
Ab1.1.2 AA	RASQYIGSNLH (SEQ ID NO: 12)	YASQSFS (SEQ ID NO: 13)	HQSSSLPWT (SEQ ID NO: 14)
Ab1.33.1 AA	QSSLSLQHSNGKTYLY (SEQ ID NO: 15)	EVSNRFS (SEQ ID NO: 16)	MQSKQLPCS (SEQ ID NO: 17)
Ab1.33.1y AA	QSSLSLQHSNGKTYLY (SEQ ID NO: 18)	EVSNRFS (SEQ ID NO: 19)	MQSKQLPYS (SEQ ID NO: 20)
Ab1.68.1 AA	RASQTVSSSYLA (SEQ ID NO: 21)	GASIRAT (SEQ ID NO: 22)	QQYGSSLT (SEQ ID NO: 23)
Ab1.78.1 AA	RASQSIGSSLH (SEQ ID NO: 24)	YASQSFS (SEQ ID NO: 25)	HQSSSLPWT (SEQ ID NO: 26)
Ab1.119.1 AA	RSSQSLVHSDRNTYLS (SEQ ID NO: 27)	KISNRFS (SEQ ID NO: 28)	MQATQFPLT (SEQ ID NO: 29)
Ab2.69.2 AA	RSSLSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 30)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 31)	MQGLHTPPS (SEQ ID NO: 32)
Ab2.69.2-cv AA	QASQDISNYLN (SEQ ID NO: 33)	AASSLET (SEQ ID NO: 34)	QQYDNLP (SEQ ID NO: 35)
Ab2.69.2-s AA	QASQDISNYLN (SEQ ID NO: 36)	AASSLET (SEQ ID NO: 37)	QQYDNLP (SEQ ID NO: 38)
Ab1.58	RASQGIRNALG (SEQ ID NO: 39)	AASSLQS (SEQ ID NO: 40)	LQHNSYPRT (SEQ ID NO: 41)
Ab1.51	RASQGIRNDLH (SEQ ID NO: 42)	AASSLQS (SEQ ID NO: 43)	LQHYSYPWT (SEQ ID NO: 44)

重鏈CDR胺基酸序列

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
Ab237 AA	NNYYWT (SEQ ID NO: 45)	YIYYSGSTFYNP SLKS (SEQ ID NO: 46)	EDTMTGLDV (SEQ ID NO: 47)
Ab1.1.2 AA	SYGMH (SEQ ID NO: 48)	AIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 49)	DLSIFGVVILSDY (SEQ ID NO: 50)
Ab1.33.1 AA	GDGHFWS (SEQ ID NO: 51)	YIYYSGSTYYNP SLKS (SEQ ID NO: 52)	LRGGYKFDY (SEQ ID NO: 53)
Ab1.68.1 AA	NYYS (SEQ ID NO: 54)	RIFTSGSTNYNP SLKS (SEQ ID NO: 55)	EGGHYGSSGYLYYYYFGMDV (SEQ ID NO: 56)
Ab1.78.1 AA	SYGMH (SEQ ID NO: 57)	AIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 58)	DLSIFGVVILSDY (SEQ ID NO: 59)
Ab1.119.1 AA	SGGYWN (SEQ ID NO: 60)	YIYYSGSTYYNP SLRG (SEQ ID NO: 61)	DGGDSYGRMDV (SEQ ID NO: 62)
Ab2.69.2 AA	SNSVAWN (SEQ ID NO: 63)	RTYYRSKWYNDYAVSVKS (SEQ ID NO: 64)	GIFVVPVAPREFDY (SEQ ID NO: 65)
Ab1.58	SHYWS (SEQ ID NO: 66)	YIYYSGSTNYNP SLKS (SEQ ID NO: 67)	DGWSAFDY (SEQ ID NO: 68)
Ab1.51	SYYS (SEQ ID NO: 69)	YIYYSGSTNYNP SLKS (SEQ ID NO: 70)	VDYKAFDI (SEQ ID NO: 71)

以下表3亦提供例示性抗-間皮素抗體之可變輕鏈結構域及可變重鏈結構域之胺基酸序列。

表3

抗-間皮素可變區胺基酸序列

輕鏈可變區聚核苷酸及胺基酸序列

Ab237

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINNYLNWYQQKPGKAPTLIIYA
ASSLQSGVPSRFSRSGTDFTLTISLQPEDFAAYFCQQTYSNPTFGQG
TKVEVK
(SEQ ID NO: 72)

Ab1.1.2

EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQYIGSNLHWYQQTPDQSPKLLIKY
ASQSFSGVPSRFSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHQSSSLPWTFGQ
GTKVEIK
(SEQ ID NO: 73)

Ab1.33.1

DIVMTQTPLSLSVAPGQPASISCSLSLQHSNGKTYLYWYLQKPGQPPQ
LLIYEVSNRFSGVDPDRFSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQSKQLP
CSFGQGKLEIK
(SEQ ID NO: 74)

Ab1.33.1-y

DIVMTQTPLSLSVAPGQPASISCQSSLSLQHSNGKTYLYWYLQKPGQPPQ
LLIYEVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQSKQLP
YSFGQGTKLEIK

(SEQ ID NO: 75)

Ab1.68.1

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY
GASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLTFGG
GTKVEIK

(SEQ ID NO: 76)

Ab1.78.1

EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYRQKPDQSPKLLIKY
ASQSFSGVPSRFSGGGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHQSSSLPWTFGG
GTKVEIK

(SEQ ID NO: 77)

Ab1.119.1

DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDRNTYLSWLQORPGQPPR
LLIYKISNRFSGVDPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQATQFP
LTFGGGTKVEIK

(SEQ ID NO: 78)

Ab2.69.2

DIVMTQSPLSLSVTPGEPASISCRSSLSLLHSGNYLDWFLQKPGQSPQ
LLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSDTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLHTP
PSFGQGTKLEIK

(SEQ ID NO: 79)

Ab2.69.2-s

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPNLLIYA
ASSLETGVPSRFSGGGSGTDFATISSSLQPEDIAPYYCQQYDNLPGPGT
KVDIK

(SEQ ID NO: 80)

Ab2.69.2-cv

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYA
ASSLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYDNLPGQGTT
KVDIK

(SEQ ID NO: 81)

Ab1.58

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGIRNALGWYQQKPGKAPKRLIYA
 ASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQ
 GTKVEIRR (SEQ ID NO: 82)

Ab1.51

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGIRNDLHWYQQKPGKAPKRLIYA
 ASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQ
 GTKVEIK (SEQ ID NO: 83)

輕鏈恆定域

視情況，提供輕鏈恆定域。例示性序列為：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
 NALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGL
 SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 84)

前導序列

視情況，包括前導序列以促進細胞培養物中輕鏈之表現。例示性序列為：MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC (SEQ ID NO:85)

重鏈可變區胺基酸序列**Ab237**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSINNNNYWTWIRQHPGKGLEWI
 GYIYYSGSTFYNP SLKSRVTISVDTSKTQFSLKLSSVTAADTAVYYCARE
 DTM TGLDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 86)

Ab1.1.2

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAA
 IWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNMLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDL
 SIFGVVILSDYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 87)

Ab1.33.1

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISGDGHFWSWIRQHPGKGLEWI
 GYIYYSGSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARL
 RGGYKFDYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 88)

Ab1.68.1

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSINNYWSWIRQAPGKGLEWIGR
 IFTSGSTNYP SLKSRVTMSIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGG
 HYGSSGYLYYYFGMDVWGQGT T V VSS (SEQ ID NO: 89)

Ab1.78.1

QVQLVESGGGVVQPGRLSLRSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAA
IWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNMLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDL
SIFGVVILSDYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 90)

Ab1.119.1

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWNWIRQHPGKGLEWI
GYIYYSGSTYYNPSLRGLIISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARD
GGDSYGRMDVWGQGTLLVTVSA (SEQ ID NO: 91)

Ab2.69.2

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSVAWNWIRQSPSRGLEWL
GRYYRSKWNNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCA
RGIFVVPVAVPRFDYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 92)

Ab1.58

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIISHYWSWIRQPPGKGLEWIGY
IYYSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLTSTVTAADTAVYYCARDGW
SAFDYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 93)

Ab1.51

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGY
IYYSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVDY
KAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 94)

前導序列

視情況，包括前導序列以促進細胞培養物中重鏈之表現。例示性序列為：MKHLWFFLLLVAAAPRWVLS (SEQ ID NO:95)

重鏈恆定域

視情況，提供重鏈恆定域。在某些實施例中，該序列由來自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4或IgM之重鏈恆定域序列組成。例示性序列為：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPCCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 96)

本發明之抗原結合蛋白質之特定實施例包含一或多種胺基酸序列，該一或多種胺基酸序列與上文說明之CDR及/或FR(構架區)中之一或多者之胺基酸序列一致。在一個實施例中，抗原結合蛋白質包含

上文說明之輕鏈CDR1序列。在另一實施例中，抗原結合蛋白質包含上文說明之輕鏈CDR2序列。在另一實施例中，抗原結合蛋白質包含上文說明之輕鏈CDR3序列。在另一實施例中，抗原結合蛋白質包含上文說明之重鏈CDR1序列。在另一實施例中，抗原結合蛋白質包含上文說明之重鏈CDR2序列。在另一實施例中，抗原結合蛋白質包含上文說明之重鏈CDR3序列。在另一實施例中，抗原結合蛋白質包含上文說明之輕鏈FR1序列。在另一實施例中，抗原結合蛋白質包含上文說明之輕鏈FR2序列。在另一實施例中，抗原結合蛋白質包含上文說明之輕鏈FR3序列。在另一實施例中，抗原結合蛋白質包含上文說明之輕鏈FR4序列。在另一實施例中，抗原結合蛋白質包含上文說明之重鏈FR1序列。在另一實施例中，抗原結合蛋白質包含上文說明之重鏈FR2序列。在另一實施例中，抗原結合蛋白質包含上文說明之重鏈FR3序列。在另一實施例中，抗原結合蛋白質包含上文說明之重鏈FR4序列。

在另一實施例中，抗原結合蛋白質之至少一個CDR3序列與來自如以上表2及表3中所示之序列的CDR3序列相差不超過6、5、4、3、2、1或0個單一胺基酸添加、取代及/或缺失。在另一實施例中，抗原結合蛋白質之輕鏈CDR3序列與來自如上所示之序列的輕鏈CDR3序列相差不超過6、5、4、3、2、1或0個單一胺基酸添加、取代及/或缺失，且抗原結合蛋白質之重鏈CDR3序列與來自如上所示之序列的重鏈CDR3序列相差不超過6、5、4、3、2、1或0個單一胺基酸添加、取代及/或缺失。在另一實施例中，抗原結合蛋白質進一步包含1、2、3、4或5個CDR序列，其各自獨立地與以上展示之序列中之CDR序列相差6、5、4、3、2、1或0個單一胺基酸添加、取代及/或缺失。在另一實施例中，抗原結合蛋白質包含上述輕鏈可變區之CDR及重鏈可變區之CDR。在另一實施例中，抗原結合蛋白質包含以上所列之抗體中

之任一者之CDR。在一個實施例中，抗原結合蛋白質為人類抗體。在另一實施例中，抗原結合蛋白質為人類化抗體。

在一個實施例中，抗原結合蛋白質(諸如抗體或抗體片段)包含輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含與以上所列之輕鏈可變域之序列相差僅15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1或0個殘基之胺基酸序列，其中每一個此類序列差異獨立地為一個胺基酸殘基之缺失、插入或取代。在另一實施例中，輕鏈可變域包含與以上所列之輕鏈可變域之序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%一致性之胺基酸序列。在另一實施例中，輕鏈可變域所包含的胺基酸序列係由與以上所列之聚核苷酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%一致性之核苷酸序列編碼。在另一實施例中，輕鏈可變域所包含的胺基酸序列係由在中等嚴格條件下與編碼選自以上所列之序列之輕鏈可變域的聚核苷酸之互補序列雜交的聚核苷酸編碼。在另一實施例中，輕鏈可變域所包含的胺基酸序列由在嚴格條件下與編碼選自由以上所列之序列組成之群的輕鏈可變域的聚核苷酸之互補序列雜交的聚核苷酸編碼。

在另一實施例中，本發明提供包含重鏈可變域之抗原結合蛋白質，該重鏈可變域包含與選自以上所列之序列之重鏈可變域之序列相差僅15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1或0個殘基之胺基酸序列，其中每一個此類序列差異獨立地為一個胺基酸殘基之缺失、插入或取代。在另一實施例中，重鏈可變域所包含的胺基酸序列與選自以上所列之序列之重鏈可變域之序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%一致性。在另一實施例中，重鏈可變域所包含的胺基酸序列係由與編碼選自以上所列之序列之重鏈可變域的聚核苷酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%一致性之核苷酸序列編碼。在另一實施例

中，重鏈可變域所包含的胺基酸序列係由在中等嚴格條件下與編碼選自以上所列之序列之重鏈可變域的聚核苷酸之互補序列雜交的聚核苷酸編碼。在另一實施例中，重鏈可變域所包含的胺基酸序列係由在嚴格條件下與編碼選自以上所列之序列之重鏈可變域的聚核苷酸之互補序列雜交的聚核苷酸編碼。

本發明之抗原結合蛋白質(例如抗體、抗體片段及抗體衍生物)可包含此項技術中已知的任何恆定區。輕鏈恆定區可為例如 κ 型或 λ 型輕鏈恆定區，例如人類 κ 型或 λ 型輕鏈恆定區。重鏈恆定區可為例如 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 或 μ 型重鏈恆定區，例如人類 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 或 μ 型重鏈恆定區。在一個實施例中，輕鏈或重鏈恆定區為天然存在之恆定區之片段、衍生物、變異體或突變蛋白質。

下文提供編碼重鏈恆定域及輕鏈恆定域之核酸(DNA)以及重鏈結構域及輕鏈結構域之胺基酸序列。 λ 可變域可與 λ 恆定域融合且 κ 可變域可與 κ 恆定域融合。

IgG2重鏈恆定域DNA(SEQ ID NO:186)：

```
gctagcaccaagggccatcggtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagcgccctgggctgcctggt
caaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggtgcacaccttccagctgtcctacag
tctcaggactctactccctcagcagcggtggtgaccgtgccctccagcaactcggcaccagacctacacctgcaacgtagatcaca
agccccgaacaccaaggtggacaagacagttgagcgcaaatgttgtcgtgagtgccaccgtgccagcaccacctgtggcagga
ccgtcagttcttcttcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccggaccttgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgag
ccacgaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatccaagacaagccacgggaggagcag
ttcaacagcacgttccgtgtggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaagggttcca
acaaaggcctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaaacaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccc
atccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctacccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacacctccatgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcac
cgiggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaaga
gcctctccctgtctccggtaaatga
```

IgG2重鏈恆定域蛋白質(SEQ ID NO:187)：

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSVVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVA
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYT
LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSGDSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

κ輕鏈恆定域DNA(SEQ ID NO:188) :

cgtacgggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgctgctgaataa
cttctatcccagagaggccaaagtacagtggaggtgataacgccctccaatcgggtaaccccaggagagtgacacagagcagga
cagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgaaacacaaagtctacgcctgcgaa
gtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgtag

κ輕鏈恆定域蛋白質(SEQ ID NO:189) :

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

λ輕鏈恆定域DNA(SEQ ID NO:190) :

ggccaaccgaaagcggcgccctcggctactctgttcccgcctcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctca
taagtacttctacccgggagccgtgacagtggtcgaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtgagaccaccacacc
ctccaacaagaacaacaagtagcgccagcagctatctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcacacagaagctacagct
gccaggtcacgcatgaaggagcaccgtggagaagacagtgggccctacagaatgtcatag

λ輕鏈恆定域蛋白質(SEQ ID NO:191) :

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTT
SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

本發明之特異性結合劑(諸如本發明之抗體、抗體片段及抗體衍生物)包括包含例如本文中提供之可變域組合且具有所需同型(例如IgA、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgE及IgD)之結合劑，以及其Fab或F(ab')₂片段。

此外，若需要IgG4，則亦可能需要在鉸鏈區中引入點突變(如Bloom等人, 1997, Protein Science 6:407中所描述，其以引用的方式併入本文中)以減少形成H鏈內雙硫鍵(其會在IgG4抗體中產生異質性)的傾向。

其他有效序列資訊

以下IgG1、IgG2、IgG3及IgG4同型之序列係與本發明抗體之可變重鏈序列組合使用以產生該抗體之特定所需同型：

人類IgG1 (SEQ ID NO:192)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

人類IgG2 (SEQ ID NO:193)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSVVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPPCAPPVA
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYT
LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSGDSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

人類IgG3 (SEQ ID NO:194)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPRCP
EPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPPELLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNIFSCSVMHEALHNRFQKSLSLSPGK

人類IgG4 (SEQ ID NO:195)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFEG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYS
RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

已知用於自相關抗體衍生不同子類或同型之抗體(亦即子類轉換)的技術。因此，IgG抗體可來源於例如IgM抗體且反之亦然。該等技術允許製備具有既定抗體(親本抗體)之抗原結合性質且亦呈現與親本

抗體不同之抗體同型或子類相關之生物性質的新穎抗體。可採用重組DNA技術。該等程序可採用編碼特定抗體多肽之經選殖之DNA，例如編碼所需同型之抗體之恆定域的DNA。亦參見Lanitto等人, *Methods Mol. Biol.* 178:303-16 (2002)。

在一個實施例中，本發明之抗原結合蛋白質進一步包含恆定輕鏈 κ 或 λ 結構域或該等結構域之片段。輕鏈恆定區之序列及編碼其之聚核苷酸在此項技術中已為吾人所熟知。在另一實施例中，本發明之抗原結合蛋白質進一步包含重鏈恆定域或其片段，諸如IgG1或IgG2重鏈恆定區，其序列在此項技術中已為吾人所熟知。

本發明之抗原結合蛋白質(例如抗體)包括具有所需同型(例如IgA、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgE及IgD)之抗原結合蛋白質以及其Fab或F(ab')₂片段。此外，若需要IgG4，則亦可能需要在鉸鏈區中引入點突變(如Bloom等人, 1997, *Protein Science* 6:407中所描述，其以引用的方式併入本文中)以減少形成H鏈內雙硫鍵(其會在IgG4抗體中產生異質性)的傾向。

抗體及抗體片段

在一個實施例中，抗原結合蛋白質為抗體。術語「抗體」係指如定義部分中廣泛描述之完整抗體或其抗原結合片段。抗體可包含完全抗體分子(包括具有全長重鏈及/或輕鏈之多株、單株、嵌合、人類化或人類型式)或包含其抗原結合片段。抗體片段包括F(ab')₂、Fab、Fab'、Fv、Fc及Fd片段，且可併入單結構域抗體、單鏈抗體、最大抗體、微型抗體、細胞內抗體、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體、v-NAR及雙-scFv中(參見例如Hollinger及Hudson, 2005, *Nature Biotechnology*, 23, 9, 1126-1136)。亦包括抗體多肽，諸如美國專利第6,703,199號中揭示之抗體多肽，包括纖維結合蛋白多肽單域抗體(monobody)。其他抗體多肽揭示於美國專利公開案2005/0238646中，

其為單鏈多肽。在一個實施例中，本發明抗體包含至少一個以上表2中闡述之CDR。在另一態樣中，本發明提供能夠產生本發明抗體之融合瘤，及自融合瘤產生抗體之方法，如下文中進一步描述。

嵌合抗體及人類化抗體係於定義部分中定義且可由已知技術製備。在一個實施例中，人類化單株抗體包含鼠類抗體之可變域(或其所有或部分抗原結合位點)及來源於人類抗體之恆定域。或者，人類化抗體片段可包含鼠類單株抗體之抗原結合位點及來源於人類抗體之可變域片段(不含抗原結合位點)。用於產生經工程改造之單株抗體之程序包括Riechmann等人，1988, *Nature* 332:323；Liu等人，1987, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 84:3439；Larrick等人，1989, *Bio/Technology* 7:934及Winter等人，1993, *TIPS* 14:139中描述之程序。在一個實施例中，嵌合抗體為CDR移植抗體。用於人類化抗體之技術論述於例如美國專利第5,869,619號；第5,225,539號；第5,821,337號；第5,859,205號；第6,881,557號；Padlan等人，1995, *FASEB J.* 9:133-39、Tamura等人，2000, *J. Immunol.* 164:1432-41、Zhang, W., 等人，*Molecular Immunology*. 42(12):1445-1451, 2005；Hwang W. 等人，*Methods*. 36(1):35-42, 2005；Dall'Acqua WF, 等人，*Methods* 36(1):43-60, 2005；及Clark, M., *Immunology Today*. 21(8):397-402, 2000中。

本發明抗體亦可為完全人類單株抗體。完全人類單株抗體可由一般熟習此項技術者所熟悉的多種技術產生。該等方法包括(但不限於)人類周邊血細胞(例如含有B淋巴細胞)之艾伯斯坦-巴爾病毒(Epstein Barr Virus, EBV)轉型、人類B細胞之活體外免疫接種、來自攜帶有插入的人類免疫球蛋白基因之經免疫接種之轉殖基因小鼠的脾細胞之融合、自人類免疫球蛋白V區噬菌體文庫分離或如此項技術中已知且基於本文揭示內容之其他程序。

已開發用於在非人類動物中產生人類單株抗體之程序。舉例而

言，已製備其中一或多種內源免疫球蛋白基因已藉由各種手段失活之小鼠。已將人類免疫球蛋白基因引入小鼠中以置換失活的小鼠基因。在此項技術中，將人類重鏈及輕鏈基因座之元件引入來源於含有有目的破壞內源重鏈及輕鏈基因座之胚胎幹細胞株之小鼠品系中(亦參見 Bruggemann等人, *Curr. Opin. Biotechnol.* 8:455-58 (1997))。舉例而言，人類免疫球蛋白轉殖基因可為袖珍基因構築體，或酵母人工染色體上之轉殖基因座，其經歷小鼠淋巴組織中之B細胞特異性DNA重排及超突變。

動物中產生之抗體合併有由引入動物中之人類遺傳物質編碼之人類免疫球蛋白多肽鏈。在一個實施例中，用合適間皮素免疫原對非人類動物(諸如轉殖基因小鼠)進行免疫接種。

用於產生轉殖基因動物及使用轉殖基因動物來產生人類或部分人類抗體之技術之實例描述於美國專利 5,814,318、5,569,825 及 5,545,806；Davis 等人 *Production of human antibodies from transgenic mice*, Lo編, *Antibody Engineering: Methods and Protocols*, Humana Press, NJ: 191-200 (2003)；Kellermann 等人, 2002, *Curr Opin Biotechnol.* 13:593-97；Russel等人, 2000, *Infect Immun.* 68:1820-26；Gallo等人, 2000, *Eur J Immun.* 30:534-40；Davis等人, 1999, *Cancer Metastasis Rev.* 18:421-25；Green, 1999, *J Immunol Methods.* 231:11-23；Jakobovits, 1998, *Advanced Drug Delivery Reviews* 31:33-42；Green等人, 1998, *J Exp Med.* 188:483-95；Jakobovits A, 1998, *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 7:607-14；Tsuda等人, 1997, *Genomics.* 42:413-21；Mendez等人, 1997, *Nat Genet.* 15:146-56；Jakobovits, 1994, *Curr Biol.* 4:761-63；Arbones等人, 1994, *Immunity.* 1:247-60；Green等人, 1994, *Nat Genet.* 7:13-21；Jakobovits等人, 1993, *Nature.* 362:255-58；Jakobovits等人, 1993, *Proc Natl Acad Sci USA.* 90:2551-55；Chen, J.,

M. Trounstine, F. W. Alt, F. Young, C. Kurahara, J. Loring, D. Huszar. 「Immunoglobulin gene rearrangement in B-cell deficient mice generated by targeted deletion of the JH locus」, International Immunology 5 (1993): 647-656 ; Choi等人, 1993, Nature Genetics 4: 117-23 ; Fishwild等人, 1996, Nature Biotechnology 14: 845-51 ; Harding等人, 1995, Annals of the New York Academy of Sciences ; Lonberg等人, 1994, Nature 368: 856-59 ; Lonberg, 1994, Transgenic Approaches to Human Monoclonal Antibodies in Handbook of Experimental Pharmacology 113: 49-101 ; Lonberg等人, 1995, Internal Review of Immunology 13: 65-93 ; Neuberger, 1996, Nature Biotechnology 14: 826 ; Taylor等人, 1992, Nucleic Acids Research 20: 6287-95 ; Taylor等人, 1994, International Immunology 6: 579-91 ; Tomizuka等人, 1997, Nature Genetics 16: 133-43 ; Tomizuka等人, 2000, Proceedings of the National Academy of Sciences USA 97: 722-27 ; Tuailon等人, 1993, Proceedings of the National Academy of Sciences USA 90: 3720-24 ; 及 Tuailon等人, 1994, Journal of Immunology 152: 2912-20. ; Lonberg等人, Nature 368:856, 1994 ; Taylor等人, Int. rmmun. 6:579, 1994 ; 美國專利第5,877,397號 ; Bruggemann等人, 1997 Curr. Opin. Biotechnol. 8:455-58 ; Jakobovits等人, 1995 Ann. N. Y. Acad. Sci. 764:525-35中。此外, 涉及XenoMouse®(Abgenix, 現為 Amgen, Inc.)之方案描述於例如U.S. 05/0118643及WO 05/694879、WO 98/24838、WO 00/76310及美國專利7,064,244中。

使來自經免疫接種之轉殖基因小鼠之淋巴樣細胞與骨髓瘤細胞融合例如以產生融合瘤。用於產生融合瘤之融合程序之骨髓瘤細胞較佳不產生抗體, 具有高融合效率且酶不足, 使得其不能在僅支持所需融合細胞(融合瘤)生長之某些選擇性培養基中生長。用於該等融合之

合適細胞株之實例包括 Sp-20、P3-X63/Ag8、P3-X63-Ag8.653、NSI/l.Ag 4 1、Sp210-Agl4、FO、NSO/U、MPC-11、MPC11-X45-GTG 1.7 及 S194/5XX0 Bul；用於大鼠融合之細胞株之實例包括 R210.RCY3、Y3-Ag 1.2.3、IR983F及4B210。其他適用於細胞融合之細胞株為U-266、GM1500-GRG2、LICR-LON-HMy2及UC729-6。

淋巴樣(例如脾臟)細胞及骨髓瘤細胞可與膜融合促進劑(諸如聚乙二醇或非離子清潔劑)組合數分鐘，接著以低密度塗於支持融合瘤細胞生長但不支持未融合之骨髓瘤細胞生長的選擇性培養基上。一種選擇培養基為HAT(次黃嘌呤、胺基喋呤、胸苷)。在足夠時間之後，通常約1至2週後，觀測到細胞群落。分離單個群落，且可使用此項技術中已知及本文中所描述之多種免疫分析法中的任一種測試由細胞產生之抗體與間皮素之結合活性。選殖融合瘤(例如藉由限制稀釋選殖或藉由軟瓊脂斑塊分離)，且選擇並培養產生對間皮素具特異性之抗體的陽性純系。可自融合瘤培養物之上清液分離來自融合瘤培養物之單株抗體。因此本發明提供融合瘤，其包含編碼細胞染色體中本發明之抗原結合蛋白質之聚核苷酸。該等融合瘤可根據本文中所描述及此項技術中已知的方法培養。

用於產生本發明之人類抗體之另一方法包括藉由EBV轉型使人類周邊血細胞永生化。參見例如美國專利第4,464,456號。可藉由如本文中提供之免疫偵測方法(例如ELISA)接著藉由標準選殖技術進行分離來鑑別該種產生特異性結合於間皮素之單株抗體之永生化B細胞株(或淋巴母細胞樣細胞株)。可藉由根據此項技術中已知的方法使經轉型細胞株與鼠類骨髓瘤融合產生小鼠-人類雜交細胞株來提高產生抗-間皮素抗體之淋巴母細胞樣細胞株的穩定性(參見例如Glasky等人, Hybridoma 8:377-89 (1989))。另一種產生人類單株抗體之方法為活體外免疫接種，其包括用人類間皮素激活人類脾B細胞，接著使經激活

之B細胞與異質雜交融合搭配物融合。參見例如Boerner等人, 1991 J. Immunol 147:86-95。

在某些實施例中, 選擇產生抗-人類間皮素抗體之B細胞且根據此項技術中已知(WO 92/02551; 美國專利5,627,052; Babcook等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843-48 (1996))及本文中所描述之分子生物學技術自B細胞選殖輕鏈及重鏈可變區。來自經免疫之動物之B細胞可藉由選擇產生特異性結合於間皮素之抗體的細胞而自脾、淋巴結或周邊血液樣品分離。亦可自人類, 例如自周邊血液樣品分離B細胞。此項技術中熟知偵測產生具有所需特異性之抗體的單個B細胞之方法, 例如斑塊形成、螢光活化細胞分選、活體外刺激繼之以偵測特異性抗體及其類似方法。用於選擇產生特異性抗體之B細胞之方法包括例如於含有人類間皮素之軟瓊脂中製備B細胞之單細胞懸浮液。由B細胞產生之特異性抗體與抗原之結合引起形成複合物, 該複合物可以免疫沈澱物之形式可見。在選擇產生所需抗體之B細胞後, 可藉由根據此項技術中已知及本文所描述之方法分離並擴增DNA或mRNA來選殖特異性抗體基因。

獲得本發明抗體之其他方法為藉由噬菌體呈現。參見例如Winter等人, 1994 Annu. Rev. Immunol. 12:433-55; Burton等人, 1994 Adv. Immunol. 57:191-280。可在噬菌體載體中產生人類或鼠類免疫球蛋白可變區基因組合文庫, 該等文庫可經篩選以選擇特異性結合於TGF- β 結合蛋白質或其變異體或片段之Ig片段(Fab、Fv、sFv或其多聚物)。參見例如美國專利第5,223,409號; Huse等人, 1989 Science 246:1275-81; Sastry等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:5728-32 (1989); Alting-Mees等人, Strategies in Molecular Biology 3:1-9 (1990); Kang等人, 1991 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:4363-66; Hoogenboom等人, 1992 J. Molec. Biol. 227:381-388; Schlebusch等人, 1997 Hybridoma

16:47-52及其中引用之參考文獻。舉例而言，可將含有複數個編碼Ig可變區片段之聚核苷酸序列的文庫插入絲狀噬菌體(諸如M13或其變異體)之基因組中，與編碼噬菌體鞘蛋白之序列同框。融合蛋白質可為鞘蛋白與輕鏈可變區結構域及/或重鏈可變區結構域之融合物。根據某些實施例，免疫球蛋白Fab片段亦可在噬菌體粒子上顯示(參見例如美國專利第5,698,426號)。

亦可例如使用 λ ImmunoZapTM(H)及 λ ImmunoZapTM(L)載體(Stratagene, La Jolla, California)在 λ 噬菌體中製備重鏈及輕鏈免疫球蛋白cDNA表現文庫。簡而言之，自B細胞群體分離mRNA且用於在 λ ImmunoZap(H)及 λ ImmunoZap(L)載體中產生重鏈及輕鏈免疫球蛋白cDNA表現文庫。該等載體可個別地經篩選或共表現以形成Fab片段或抗體(參見Huse等人，上文；亦參見Sastry等人，上文)。陽性斑塊隨後可轉化成允許由大腸桿菌大量表現單株抗體片段的非溶胞質體。

在一個實施例中，在融合瘤中，使用核苷酸引子擴增表現相關單株抗體之基因的可變區。該等引子可由一般技術人員合成，或可購自商業來源(參見例如Stratagene(La Jolla, California)，其出售小鼠及人類可變區之引子，尤其包括V_{Ha}、V_{Hb}、V_{Hc}、V_{Hd}、C_{H1}、V_L及C_L區之引子)。該等引子可用於擴增重鏈或輕鏈可變區，接著可將經擴增之重鏈或輕鏈可變區分別插入諸如ImmunoZAPTMH或ImmunoZAPTML(Stratagene)之載體中。接著可將該等載體引入基於大腸桿菌、酵母或哺乳動物之系統中以用於表現。可使用該等方法產生大量的含有V_H及V_L結構域之融合物的單鏈蛋白質(參見Bird等人，Science 242:423-426, 1988)。

在使用任何上述免疫接種及其他技術獲得產生本發明抗體之細胞後，可藉由根據如本文所述之標準程序自其分離及擴增DNA或mRNA來選殖特異性抗體基因。可對自其產生之抗體進行定序，且所

鑑別之CDR及編碼該等CDR之DNA可如先前所述經操縱以產生本發明之其他抗體。

在某些實施例中，抗體係藉由首先鑑別結合於表現間皮素之細胞及/或與本申請案中所描述之抗體競爭進行結合之抗體來產生。

熟習此項技術者將理解，一些蛋白質(諸如抗體)可經歷多種轉譯後修飾。該等修飾之類型及程度通常視用於表現蛋白質之宿主細胞株以及培養條件而定。該等修飾可包括糖基化作用、甲硫胺酸氧化、二酮哌嗪形成、天冬胺酸異構化及天冬醯胺脫醯胺作用之變化。常見修飾為由於羧基胺酶之作用而失去羧基端鹼性殘基(諸如離胺酸或精胺酸)(如Harris, R.J. *Journal of Chromatography* 705:129-134, 1995中所描述)。

產生鼠類單株抗體之替代性方法為將融合瘤細胞注射至同系小鼠(例如已經處理(例如經姥鯨烷預致敏)之小鼠)之腹腔中，以促進形成含有單株抗體之腹水。可藉由多種公認技術分離並純化單株抗體。該等分離技術包括使用蛋白質-A瓊脂糖凝膠之親和力層析、尺寸排阻層析及離子交換層析(參見例如Coligan, 第2.7.1頁-第2.7.12頁及第2.9.1頁-第2.9.3頁；Baines等人, 「Purification of Immunoglobulin G (IgG)」, *Methods in Molecular Biology*, 第10卷, 第79-104頁 (The Humana Press, Inc. 1992))。單株抗體可藉由親和力層析使用基於抗體之特定特性(例如重鏈或輕鏈同型、結合特異性等)選擇之適當配位體純化。固定於固體支撐物上之適合配位體之實例包括蛋白質A、蛋白質G、抗恆定區(輕鏈或重鏈)抗體、抗-個體基因型抗體及TGF- β 結合蛋白質、或其片段或變異體。

亦使用抗體結合位點中央之互補決定區(CDR)之分子演化來分離具有增加之親和力之抗體(例如對c-erbB-2具有增加之親和力之抗體)，如由Schier等人, 1996, *J. Mol. Biol.* 263:551描述。因此，該等技

術適用於製備針對間皮素之抗體。

可例如在活體外或活體內偵測間皮素之存在的分析法中使用針對間皮素之抗原結合蛋白質。

儘管人類、部分人類或人類化抗體將適用於多種應用，尤其涉及向人類個體投與抗體之應用，但其他類型之抗原結合蛋白質將適用於某些應用。本發明之非人類抗體可例如來源於任何產生抗體之動物，諸如小鼠、大鼠、兔、山羊、驢或非人類靈長類動物(諸如猴子(例如獼猴或恆河猴)或猿(例如黑猩猩))。本發明之非人類抗體可用於例如活體外及基於細胞培養之應用，或針對本發明抗體之免疫反應不發生、不顯著、可預防、無關緊要或為所需的任何其他應用中。在一個實施例中，將本發明之非人類抗體投與非人類個體。在另一實施例中，非人類抗體未在非人類個體中不引起免疫反應。在另一實施例中，非人類抗體係來自與非人類個體相同之物種，例如將本發明之小鼠抗體投與小鼠。來自特定物種之抗體可藉由例如用所需免疫原對該物種之動物進行免疫接種或使用用於產生該物種之抗體之人工系統(例如用於產生特定物種之抗體的細菌性或基於噬菌體呈現之系統)，或藉由將例如來自一個物種之抗體之恆定區置換為來自另一物種之恆定區而將該抗體轉化成來自該另一物種之抗體，或藉由置換該抗體之一或多個胺基酸殘基使其更接近地類似於來自另一物種之抗體之序列來產生。在一個實施例中，抗體為嵌合抗體，其包含自來自兩個或兩個以上不同物種之抗體獲得的胺基酸序列。

亦可藉由多種習知技術中之任一種製備抗體。舉例而言，其可使用此項技術中已知的任何技術自天然表現其之細胞純化(例如抗體可自產生其之融合瘤純化)或在重組表現系統中產生。參見例如 *Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses*, Kennet 等人 (編), Plenum Press, New York (1980); 及

Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow及Land (編), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, (1988)。此論述於下文中之核酸部分中。

需要時可藉由多種親和力成熟方案來改良本發明之含有一或多個上文提及之CDR之抗體之親和力，包括保持CDR(Yang等人, J. Mol. Biol., 254, 392-403, 1995)、鏈改組(Marks等人, Bio/Technology, 10, 779-783, 1992)、使用大腸桿菌之突變菌株(Low等人, J. Mol. Biol., 250, 350-368, 1996)、DNA改組(Patten等人, Curr. Opin. Biotechnol., 8, 724-733, 1997)、噬菌體呈現(Thompson等人, J. Mol. Biol., 256, 7-88, 1996)及其他PCR技術(Cramer等人, Nature, 391, 288-291, 1998)。所有該等親和力成熟方法均由Vaughan等人(Nature Biotechnology, 16, 535-539, 1998)論述。

抗體片段

在另一態樣中，本發明提供本發明之抗-間皮素抗體之片段。該等片段可完全由抗體衍生序列組成或可包含其他序列。抗原結合片段之實例包括Fab、F(ab')₂、單鏈抗體、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體及結構域抗體。其他實例提供於Lunde等人, 2002, Biochem. Soc. Trans. 30:500-06中。

單鏈抗體可藉由經胺基酸橋(短肽連接子)連接重鏈及輕鏈可變域(Fv區)片段從而產生單一多肽鏈來形成。該等單鏈Fv(scFv)已藉由使編碼肽連接子之DNA在編碼兩個可變域多肽(V_L及V_H)之DNA之間融合來製備。視兩個可變域之間的可撓性連接子之長度而定，所得多肽可在自身上摺疊以形成抗原結合單體，或其可形成多聚物(例如二聚物、三聚物或四聚物)(Kortt等人, 1997, Prot. Eng. 10:423；Kortt等人, 2001, Biomol. Eng. 18:95-108)。藉由組合不同的包含V_L及V_H之多肽，可形成結合於不同抗原決定基之多聚scFv(Kriangkum等人, 2001,

Biomol. Eng. 18:31-40)。開發用於產生單鏈抗體之技術包括美國專利第4,946,778號；Bird, 1988, Science 242:423；Huston等人, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879；Ward等人, 1989, Nature 334:544；de Graaf等人, 2002, Methods Mol Biol. 178:379-87中描述之技術。來源於本文中提供之抗體之單鏈抗體包括(但不限於)包含由本發明涵蓋之可變域組合 L1H1、L2H2、L3H3、L4H4、L5H5、L6H6、L7H7、L8H8、L9H9及L10H10之 scFv。

亦可例如藉由抗體之蛋白水解(例如根據習知方法之完整抗體之胃蛋白酶或木瓜蛋白酶消化)獲得來源於抗體之抗原結合片段。舉例而言，可藉由用胃蛋白酶酶促裂解抗體以提供稱為 $F(ab')_2$ 之5S片段來產生抗體片段。此片段可使用巯基還原劑進一步裂解以產生3.5S Fab'單價片段。視情況，可使用二硫鍵裂解產生之硫氫基的阻隔基進行裂解反應。或者，使用木瓜蛋白酶之酶促裂解直接產生兩個單價Fab片段及一個Fc片段。該等方法例如由Goldenberg, 美國專利第4,331,647；Nisonoff等人, Arch. Biochem. Biophys. 89:230, 1960；Porter, Biochem. J. 73:119, 1959；Edelman等人, Methods in Enzymology 1:422 (Academic Press 1967)；以及Andrews, S.M.及Titus, J.A., Current Protocols in Immunology (Coligan J.E.等人編), John Wiley & Sons, New York (2003), 第2.8.1-2.8.10頁及第2.10A.1-2.10A.5頁描述。亦可使用其他裂解抗體之方法(諸如分離重鏈以形成單價輕鏈-重鏈片段(Fd)、進一步裂解片段或其他酶促、化學或遺傳技術)，只要該等片段結合於由完整抗體識別之抗原即可。

抗體片段之另一種形式為包含抗體之一或多個互補決定區(CDR)之肽。CDR可藉由構築編碼相關CDR之聚核苷酸來獲得。該等聚核苷酸係例如藉由使用產生抗體之細胞之mRNA作為模板，使用聚合酶鏈反應合成可變區來製備(參見例如Larrick等人, Methods: A Companion

to Methods in Enzymology 2:106, 1991 ; Courtenay-Luck, 「Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies」, Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application, Ritter等人 (編), 第166頁 (劍橋大學出版社(Cambridge University Press) 1995) ; 及 Ward 等人, 「Genetic Manipulation and Expression of Antibodies」, Monoclonal Antibodies: Principles and Applications, Birch等人, (編), 第137頁 (Wiley-Liss, Inc. 1995))。抗體片段可進一步包含本文中所描述之抗體之至少一個可變區結構域。因此, 舉例而言, V區結構域可為單體且可為V_H或V_L結構域, 其如下文所描述能夠獨立地以至少等於 10^{-7} M或小於 10^{-7} M之親和力結合間皮素。

可變區結構域可為任何天然存在之可變域或其經工程改造之型式。經工程改造之型式意謂使用重組DNA工程改造技術產生之可變區結構域。該等經工程改造之型式包括例如自特異性抗體可變區藉由該特異性抗體之胺基酸序列的插入、缺失或改變而產生之型式。特定實例包括經工程改造之可變區結構域, 其含有至少一個CDR及視情況存在之一或多個來自第一抗體之構架胺基酸, 且該可變區結構域之其餘部分來自第二抗體。

可變區結構域可在C端胺基酸處共價連接至至少一個其他抗體結構域或其片段。因此, 舉例而言, 可變區結構域中存在之V_H結構域可連接至免疫球蛋白CH1結構域或其片段。類似地, V_L結構域可連接至C_k結構域或其片段。藉此, 舉例而言, 抗體可為Fab片段, 其中抗原結合域含有相關V_H及V_L結構域, 該V_H及V_L結構域分別在其C端共價連接至CH1及C_k結構域。可用其他胺基酸擴展CH1結構域, 例如以提供如在Fab'片段中發現之鉸鏈區或鉸鏈區結構域之一部分, 或提供其他結構域, 諸如抗體CH2及CH3結構域。

雙特異性單鏈抗體(例如雙特異性T細胞接合子或BiTE)

在一個實施例中，本發明提供雙特異性單鏈抗體，諸如(但不限於)雙特異性T細胞接合分子(BiTE)。在某些實施例中，所涵蓋之雙特異性單鏈抗體利用至少兩個Fv區以引導與所選目標分子之結合。涵蓋使用兩個不同Fv區，但進一步涵蓋單一Fv區可在單一雙特異性單鏈抗體中使用至少兩次。涵蓋本發明之雙特異性單鏈抗體靶向至少兩個不同目標分子，但進一步涵蓋雙特異性單鏈抗體之至少兩個Fv區靶向相同目標分子。

如所熟知，Fv(最小的含有完整抗原識別及結合位點之抗體片段)係由呈非共價關聯之一個重鏈可變結構域與一個輕鏈可變結構域(V_H 及 V_L)之二聚物組成。在對應於在原生抗體中所發現之情況的此組態中，每一個可變域中之三個CDR相互作用以界定 V_H - V_L 二聚物表面上之抗原結合位點。六個CDR共同賦予抗體以抗原結合特異性。與CDR側接之構架(FR)具有三級結構，該三級結構在與人類及小鼠不同的物種之原生免疫球蛋白中基本上得以保留。該等FR用於固持CDR使其保持適當定向。恆定域不為結合功能所需，但其可幫助使 V_H - V_L 相互作用穩定。

如本文中所用，CD3 ϵ 表示作為T細胞受體之一部分表現的分子且具有在先前技術中通常歸於其之含義。在人類中，其以個別或獨立組合形式涵蓋所有已知CD3次單元，例如CD3 ϵ 、CD3 δ 、CD3 γ 、CD3 ξ 、CD3 α 及CD3 β 。如本文中所提及之非黑猩猩類靈長類動物CD3抗原為例如長尾獼猴CD3及普通獼猴(*Macaca mulatta*)CD3。在長尾獼猴中，其涵蓋FN-18陰性CD3 ϵ 及FN-18陽性CD3 ϵ 、CD3 γ 及CD3 δ 。在普通獼猴中，其涵蓋CD3 ϵ 、CD3 γ 及CD3 δ 。如本文中所用之該CD3較佳為CD3 ϵ 。涵蓋非黑猩猩類靈長類動物CD3分子之其他實例，例如獼猴CD3。

人類CD3 ϵ 以GenBank寄存編號NM--000733說明。人類CD3 γ 以

GenBank寄存編號NM--000073說明。人類CD3 δ 以GenBank寄存編號NM--000732說明。

本發明之上下文中亦設想本發明之醫藥組合物中提供之雙特異性抗體構築體經進一步修飾。詳言之，設想呈如本文中定義之格式 $V_H(\text{MSLN})-V_L(\text{MSLN})-V_H(\text{CD3})-V_L(\text{CD3})$ 、 $V_H(\text{CD3})-V_L(\text{CD3})-V_H(\text{MSLN})-V_L(\text{MSLN})$ 或 $V_H(\text{CD3})-V_L(\text{CD3})-V_L(\text{MSLN})-V_H(\text{MSLN})$ 之雙特異性單鏈抗體構築體經去免疫。在某些實施例中，至少CD3結合部分經去免疫。去免疫需要在潛在T細胞抗原決定基內進行胺基酸之取代。

在某些實施例中，雙特異性單鏈抗體包含針對人類CD3之抗體之 V_H 區之至少一個CDR-3、針對人類CD3之抗體之 V_L 區之至少一個CDR-3、針對人類MSLN之抗體之 V_H 區之至少一個CDR-3及針對人類MSLN之抗體之 V_L 區之至少一個CDR-3。在其他實施例中，雙特異性單鏈抗體包含 V_H 及 V_L 區，其不僅包含CDR-3且亦包含CDR1及/或CDR2區。詳言之，可採用CDR區(例如 V_H 及 V_L 之CDR 1-3)來產生其他雙特異性單鏈構築體。在其他實施例中，雙特異性單鏈抗體係來源於如本文中所揭示之親本抗體且如上文所揭示，其與該等親本抗體至少共用 V_H 區之CDR-3結構域及 V_L 區之CDR-3結構域，且在某些實施例中共用該等親本抗體之 V_H 及 V_L 區之CDR 1-3。亦設想雙特異性單鏈抗體進一步包含經修飾之CDR區。舉例而言，設想尤其CDR2及/或CDR1區(或CDR之間的構架或連接子)經去免疫。關於其他與雙特異性單鏈抗體有關之揭示內容，參見例如美國專利第6,723,538號；第7,112,324號；第7,227,002號；第7,235,641號；第7,323,440號；第7,332,168號；第7,635,472號；第7,820,166號；第7,919,089號；第8,017,748號；第8,076,459號；第8,101,722號；第8,236,308號；及第8,247,194號。亦參見例如美國專利公開案第20090241202號、第20090291072

號、第 20100150918 號 (WO 2008/119567)、第 20110262439 號、第 20110293619 號、第 20120034228 號及第 20120244162 號。

在一個實施例中，該等 CD3 特異性結構域之 V_H 及 V_L 區係來源於選自由以下組成之群之 CD3 特異性抗體：X35-3、VIT3、BMA030 (BW264/56)、CLB-T3/3、CRIS7、YTH12.5、F111-409、CLB-T3.4.2、WT31、WT32、SPv-T3b、11D8、XIII-141、XIII-46、XIII-87、12F6、T3/RW2-8C8、T3/RW2-4B6、OKT3D、M-T301、SMC2 及 F101.01。該等 CD3 特異性抗體在此項技術中已為吾人所熟知且描述於 Tunnacliffe (1989), *Int. Immunol.* 1, 546-550 中。在另一實施例中，該 CD3 特異性結構域之該等 V_H 及 V_L 區係來源於 OKT3 (如上文所描述)。在另一實施例中，該等 V_H 及 V_L 區為或係來源於由 Traunecker (1991), *EMBO J.* 10, 3655-3659 描述之特定針對 CD3 之抗體/抗體衍生物。在另一實施例中，該等 V_H 及 V_L 區為或係來源於美國專利公開案第 20100150918 號 (WO 2008/119567) 中描述之特定針對 CD3 之抗體/抗體衍生物。在一特定實施例中，該等 V_H 及 V_L 區為或係來源於如美國專利公開案第 20100150918 號 (WO 2008/119567) 中所描述之抗體/抗體 I2C。

根據本發明，該等 V_H 及 V_L 區係來源於抗體/抗體衍生物及其類似物，該等抗體/抗體衍生物及其類似物能夠在其他 TCR 次單元之背景中，例如在人類 CD3 ϵ 之轉殖基因小鼠 T 細胞中，特異性識別人類 CD3 ϵ 。該等轉殖基因小鼠細胞以原生或幾乎原生構形表現人類 CD3 ϵ 。因此，涵蓋來源於 CD3- ϵ 特異性抗體之 V_H 及 V_L 區作為本發明之其他實施例且該等(親本)抗體應能夠特異性結合 TCR 複合物背景中所存在之人類 CD3 之反映原生或幾乎原生結構的抗原決定基或構形抗原決定基。該等抗體已由 Tunnacliffe (1989) 分類為「第 II 組」抗體。

Tunnacliffe (1989) 中之其他分類包含針對 CD3 之「第 I 組」及「第

III組」抗體之定義。「第I組」抗體(如UCHT1)識別表現為重組蛋白質以及細胞表面上TCR之部分的CD3 ϵ 。因此，「第I組」抗體對CD3 ϵ 具有高度特異性。相反，本文中較佳「第II組」抗體僅識別與其他TCR次單元相關聯之原生TCR複合物中之CD3 ϵ 。不受理論約束，在本發明之背景下推測，在「第II組」抗體中，識別CD3 ϵ 需要TCR背景。與CD3 ϵ 相關聯的CD3 γ 及/或CD3 δ 亦參與「第II組」抗體之結合。所有三種次單元均表現免疫酪胺酸活化基元(ITAM)，其可為由蛋白質酪胺酸激酶磷酸化之酪胺酸。因此，「第II組」抗體經由CD3 ϵ 、CD3 γ 及CD3 δ 誘導T細胞信號傳導，與經由CD3 ϵ 選擇性誘導T細胞信號傳導之「第I組」抗體相比產生更強的信號。又，因為治療性應用需要誘導強T細胞信號傳導，因此本發明醫藥組合物中所包含之雙特異性單鏈構築體中所採用之V_H(CD3)/V_L(CD3)區(或其部分)係來源於針對人類CD3之抗體且由Tunnacliffe(1989)分類為「第II組」。

抗原結合蛋白質之衍生物及變異體

可例如藉由隨機突變誘發或定點突變誘發(例如寡核苷酸引導之位點特異性突變誘發)改變本發明抗體之核苷酸序列(其編碼本發明抗體之相應胺基酸序列)以產生與未突變之聚核苷酸相比包含一或多個特定核苷酸取代、缺失或插入之經改變之聚核苷酸。用於產生該等變化之技術之實例描述於Walder等人, 1986, *Gene* 42:133; Bauer等人, 1985, *Gene* 37:73; Craik, *BioTechniques*, 1985年1月, 12-19; Smith等人, 1981, *Genetic Engineering: Principles and Methods*, Plenum Press; 及美國專利第4,518,584號及第4,737,462號中。該等及其他方法可用於製備例如抗-間皮素抗體之衍生物，其具有所需性質，例如與非衍化抗體相比對間皮素之親和力、親合力或特異性增加；活體內或活體外活性或穩定性增加；或活體內副作用減少。

本發明範疇內之抗-間皮素抗體之其他衍生物包括抗-間皮素抗體

或其片段與其他蛋白質或多肽之共價或聚集結合物，諸如藉由表現包含與抗-間皮素抗體多肽之N端或C端融合之異源多肽之重組融合蛋白質。舉例而言，結合之肽可為異源信號(或前導)多肽(例如酵母 α 因子前導序列)或肽(諸如抗原決定基標籤)。含有抗原結合蛋白質之融合蛋白質可包含為了促進抗原結合蛋白質之純化或鑑別所添加之肽(例如聚 His)。抗原結合蛋白質亦可連接於 FLAG 肽，如 Hopp 等人，Bio/Technology 6:1204, 1988及美國專利5,011,912中所描述。FLAG肽具高抗原性且提供由特異性單株抗體(mAb)可逆結合之抗原決定基，從而使得可快速分析及易於純化所表現之重組蛋白質。適用於製備其中 FLAG 肽與指定多肽融合之融合蛋白質的試劑可商購(Sigma, St. Louis, MO)。

在另一實施例中，含有一或多種抗原結合蛋白質之寡聚物可用作間皮素拮抗劑。寡聚物可呈共價連接或非共價連接之二聚物、三聚物或更高級寡聚物形式。涵蓋使用包含兩種或兩種以上抗原結合蛋白質之寡聚物，其中一個實例為均二聚物。其他寡聚物包括雜二聚物、均三聚物、雜三聚物、均四聚物、雜四聚物等。

一個實施例係關於包含多個抗原結合蛋白質經由與該等抗原結合蛋白質融合之肽部分之間的共價或非共價相互作用接合之寡聚物。該等肽可為肽連接子(間隔子)，或具有促進寡聚之性質的肽。可促進其所連接之抗原結合蛋白質之寡聚的肽有白胺酸拉鏈及某些來源於抗體之多肽，如下文中更詳細描述。

在特定實施例中，寡聚物包含兩個至四個抗原結合蛋白質。寡聚物之抗原結合蛋白質可呈任何形式，諸如任一種上述形式，例如變異體或片段。寡聚物較佳包含具有間皮素結合活性之抗原結合蛋白質。

在一個實施例中，使用來源於免疫球蛋白之多肽製備寡聚物。

包含某些異源多肽與抗體衍生之多肽之各種部分(包括Fc結構域)融合的融合蛋白質之製備方法已例如由Ashkenazi等人, 1991, PNAS USA 88:10535; Byrn等人, 1990, Nature 344:677; 及Hollenbaugh等人, 1992 「Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins」, Current Protocols in Immunology, 增刊4, 第10.19.1 - 10.19.11頁描述。本發明之一個實施例係關於包含藉由使抗-間皮素抗體之間皮素結合片段與抗體之Fc區融合而產生的兩個融合蛋白質。該二聚物可藉由例如以下步驟來製備: 將編碼融合蛋白質之基因融合物插入適當表現載體中, 在經重組表現載體轉型之宿主細胞中表現基因融合物, 及使所表現之融合蛋白質極類似於抗體分子組裝, 隨後在Fc部分之間形成鏈間二硫鍵以得到二聚物。

如本文所用之術語「Fc多肽」包括來源於抗體Fc區之多肽的原生及突變蛋白質形式。亦包括含有促進二聚合之鉸鏈區的此類多肽之截短形式。包含Fc部分之融合蛋白質(及由其形成之寡聚物)提供易於藉由蛋白質A或蛋白質G管柱親和層析進行純化之優勢。

PCT申請案WO 93/10151(藉此以引用的方式併入)中描述之一種合適Fc多肽為自人類IgG1抗體之Fc區之N端鉸鏈區延伸至原生C端之單鏈多肽。另一合適Fc多肽為美國專利第5,457,035號及Baum等人, 1994, EMBO J. 13:3992-4001中所述之Fc突變蛋白質。此突變蛋白質之胺基酸序列與WO 93/10151中所呈現之原生Fc序列之胺基酸序列一致, 其中例外為胺基酸19由Leu變為Ala、胺基酸20由Leu變為Glu且胺基酸22由Gly變為Ala。突變蛋白質對Fc受體顯示降低之親和力。在其他實施例中, 抗-間皮素抗體之重鏈及/或輕鏈之可變部分可由抗體重鏈及/或輕鏈之可變部分取代。

或者, 寡聚物為包含多個抗原結合蛋白質, 具有或不具有肽連接子(間隔肽)之融合蛋白質。合適肽連接子有美國專利4,751,180及

4,935,233中所描述之肽連接子。

另一種製備寡聚抗原結合蛋白質之方法涉及使用白胺酸拉鏈。白胺酸拉鏈結構域為促進其中發現該等白胺酸拉鏈結構域之蛋白質之寡聚的肽。白胺酸拉鏈最初在若干DNA結合蛋白質中鑑別出(Landschulz等人, 1988, Science 240:1759), 隨後在多種不同蛋白質中發現。已知白胺酸拉鏈有可二聚或三聚之天然存在之肽及其衍生物。適用於產生可溶性寡聚蛋白質之白胺酸拉鏈結構域之實例描述於PCT申請案WO 94/10308中, 且來源於肺表面活性蛋白質D(lung surfactant protein D; SPD)之白胺酸拉鏈描述於Hoppe等人, 1994, FEBS Letters 344:191中, 該文獻藉此以引用的方式併入。實現與其融合之異源蛋白質之穩定三聚作用的經修飾之白胺酸拉鏈之使用描述於Fanslow等人, 1994, Semin. Immunol. 6:267-78中。在一種方法中, 使包含抗-間皮素抗體片段或衍生物與白胺酸拉鏈肽融合之重組融合蛋白質於合適宿主細胞中表現, 且自培養物上清液回收所形成之可溶性寡聚抗-間皮素抗體片段或衍生物。

在另一實施例中, 抗體衍生物可包含至少一個本文中揭示之CDR。舉例而言, 一或多個CDR可併入已知抗體構架區(IgG1、IgG2等)中或結合於合適媒劑以延長其半衰期。合適媒劑包括(但不限於)Fc、白蛋白、運鐵蛋白及其類似物。該等及其他合適媒劑在此項技術中已知。該等結合之CDR肽可呈單體、二聚物、四聚物或其他形式。在一個實施例中, 一或多個水可溶聚合物鍵結於結合劑之一或多個特定位置(例如胺基端)。在一實施例中, 抗體衍生物包含一或多個水可溶聚合物連接子, 包括(但不限於)聚乙二醇、聚氧乙二醇或聚丙二醇。參見(例如)美國專利第4,640,835號、第4,496,689號、第4,301,144號、第4,670,417號、第4,791,192號及第4,179,337號。在某些實施例中, 衍生物包含單甲氧基-聚乙二醇、聚葡萄糖、纖維素或其他基於

碳水化合物之聚合物、聚(N-乙基吡咯啉酮)-聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙基化多元醇(例如甘油)及聚乙烯醇中之一或多者以及該等聚合物之混合物。在某些實施例中，一或多個水可溶聚合物隨機連接至一或多個側鏈。在某些實施例中，PEG可用於改良結合劑(諸如抗體)的治療能力。某些此類方法論述於例如美國專利第6,133,426號中，該專利藉此出於任何目的以引用的方式併入。

應瞭解，本發明之抗原結合蛋白質或抗體可具有至少一個胺基酸取代，其限制條件為抗原結合蛋白質或抗體保留結合特異性。因此，本發明範疇內涵蓋對抗原結合蛋白質或抗體結構之修飾。該等修飾可包括不損及抗原結合蛋白質或抗體之間皮素結合能力之胺基酸取代，其可為保守性或非保守性的。保守性胺基酸取代可涵蓋非天然存在之胺基酸殘基，其通常藉由化學肽合成而非藉由於生物系統中合成而併入。其包括肽模擬物及胺基酸部分之其他逆反或反轉形式。保守性胺基酸取代亦可涉及以標準殘基(normative residue)取代原生胺基酸殘基，使得對該位置處之胺基酸殘基的極性或電荷影響極小或無影響。非保守性取代可涉及將一類胺基酸或胺基酸模擬物中的一員換為具有不同物理特性(例如尺寸、極性、疏水性、電荷)的另一類別中之一員。舉例而言，可將該等經取代之殘基引入人類抗體中與非人類抗體同源之區域或引入該分子之非同源區域。

在某些實施例中，進行胺基酸取代以改良蛋白質表現或改良蛋白質穩定性。舉例而言(但不加以限制)，在一個實施例中，結合蛋白質之可變重鏈及/或可變輕鏈之胺基端的麩醯胺酸(Gln, Q)經麩胺酸(Glu, E)取代。

此外，熟習此項技術者可產生在每一所需胺基酸殘基處含有單一胺基酸取代之測試變異體。接著可使用熟習此項技術者已知的活性

分析法篩選變異體。該等變異體可用於收集與合適變異體有關的資訊。舉例而言，若發現特定胺基酸殘基之改變導致受損、不合需要地減少或不適當的活性，則可避免具有該種改變之變異體。換言之，基於自該等常規實驗收集之資訊，熟習此項技術者可容易地確定應避免單獨或與其他突變組合的進一步取代之胺基酸。

熟練技術人員將能夠使用熟知技術確定如本文所述之多肽之合適變異體。在某些實施例中，熟習此項技術者可藉由靶向或信對活性不重要之區域來鑑別分子中可發生改變而不損及活性的合適區域。在某些實施例中，可鑑別分子中在類似多肽之間保守之殘基及部分。在某些實施例中，即便是對生物活性或對結構重要之區域亦可進行保守性胺基酸取代，而不損及生物活性或不會不利地影響多肽結構。此外，熟習此項技術者可回顧鑑別類似多肽中對於活性或結構重要之殘基的結構-功能研究。鑒於該種比較，可預測蛋白質中與類似蛋白質中對活性或結構重要之胺基酸殘基相對應之胺基酸殘基的重要性。熟習此項技術者可針對該等預測之重要胺基酸殘基選擇化學上類似之胺基酸取代。

熟習此項技術者亦可分析類似多肽中之三維結構及與該三維結構相關之胺基酸序列。鑒於該資訊，熟習此項技術者可關於抗體之三維結構預測其胺基酸殘基之排列。在某些實施例中，熟習此項技術者可選擇不對經預測位於蛋白質之表面上之胺基酸殘基作出根本改變，因為該等殘基可能參與與其他分子之重要相互作用。許多科學出版物已致力於預測二級結構。參見Moult J., *Curr. Op. in Biotech.*, 7(4):422-427 (1996); Chou等人, *Biochemistry*, 13(2):222-245 (1974); Chou等人, *Biochemistry*, 113(2):211-222 (1974); Chou等人, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 47:45-148 (1978); Chou等人, *Ann. Rev. Biochem.*, 47:251-276及Chou等人, *Biophys. J.*, 26:367-384 (1979)。此

外，目前可利用電腦程式來輔助預測二級結構。一種預測二級結構之方法係基於同源模型化。舉例而言，序列一致性大於30%或類似性大於40%之兩個多肽或蛋白質通常具有類似結構拓撲。蛋白質結構資料庫(PDB)之最新發展已使得二級結構之可預測性提高，包括多肽或蛋白質結構中之潛在摺疊數。參見 Holm 等人, *Nucl. Acid. Res.*, 27(1):244-247 (1999)。已提出(Brenner等人, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 7(3):369-376 (1997))既定多肽或蛋白質中存在有限數目之摺疊且一旦已解析臨界數目之結構，則結構預測將變得明顯更精確。

其他預測二級結構之方法包括「線串法(threading)」(Jones, D., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 7(3):377-87 (1997)；Sippl等人, *Structure*, 4(1):15-19 (1996))、「概況分析」(Bowie等人, *Science*, 253:164-170 (1991)；Gribskov等人, *Meth. Enzym.*, 183:146-159 (1990)；Gribskov等人, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 84(13):4355-4358 (1987))及「演化聯繫」(參見Holm, 見上文 (1999)及Brenner, 見上文 (1997))。在某些實施例中，抗體之變異體包括糖基化作用變異體，其中與親本多肽之胺基酸序列相比，糖基化作用位點之數目及/或類型改變。在某些實施例中，變異體包含與原生蛋白質相比較多或較少數目之N-連接糖基化作用位點。或者，消除此序列之取代將移除現有N-連接之碳水化合物鏈。亦提供N-連接之碳水化合物鏈之重排，其中消除一或多個N-連接之糖基化作用位點(通常為天然存在之糖基化作用位點)且形成一或多個新的N-連接之位點。其他抗體變異體包括半胱胺酸變異體，其中與親本胺基酸序列相比一或多個半胱胺酸殘基缺失或經另一胺基酸(例如絲胺酸)取代。當抗體諸如在分離不可溶包涵體之後必需再摺疊成生物活性構形時，半胱胺酸變異體可能有用。半胱胺酸變異體通常含有比原生蛋白質少的半胱胺酸殘基，且通常含有偶數以將由不成對半胱胺酸引起之相互作用降至最低。

所需胺基酸取代(保守性或非保守性)可在需要該等取代時由熟習此項技術者確定。在某些實施例中，胺基酸取代可用於鑑別針對間皮素之抗體之重要殘基，或增加或降低本文中所描述之抗體對間皮素之親和力。

根據某些實施例，較佳胺基酸取代為以下取代：(1)降低對蛋白質水解之敏感性，(2)降低對氧化之敏感性，(3)改變結合親和力以便形成蛋白質複合物，(4)改變結合親和力及/或(5)賦予該等多肽以其他生理化學或功能特性或修飾該等特性。根據某些實施例，單個或多個胺基酸取代(在某些實施例中，保守性胺基酸取代)可於天然存在之序列中(在某些實施例中，在形成分子間接觸之結構域之外的多肽部分中)進行。在某些實施例中，保守性胺基酸取代通常可能不實質上改變親本序列之結構特徵(例如置換胺基酸不應傾向於損壞親本序列中存在之螺旋，或破壞表徵親本序列之其他類型之二級結構)。技術認可之多肽二級及三級結構之實例描述於 *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton編, W. H. Freeman and Company, New York (1984))；*Introduction to Protein Structure* (C. Branden及J. Tooze編, Garland Publishing, New York, N.Y. (1991))；及Thornton等人, *Nature* 354:105 (1991)中，其各以引用的方式併入本文中。

在某些實施例中，本發明抗體可與聚合物、脂質或其他部分以化學方式結合。

抗原結合蛋白質可包含本文中所描述之至少一個CDR併入生物相容性構架結構中。在一個實例中，生物相容性構架結構包含足以形成構形穩定的結構支撐、或構架或骨架之多肽或其部分，其能夠呈現一或多個結合於局部表面區域中之抗原(例如CDR、可變區等)的胺基酸序列。該等結構可為天然存在之多肽或多肽「摺疊」(結構基元)，或相對於天然存在之多肽或摺疊可具有一或多種修飾，諸如胺基酸之添

加、缺失或取代。此等骨架可來源於任何物種(或一種以上物種)(諸如人類、其他哺乳動物、其他脊椎動物、無脊椎動物、植物、細菌或病毒)之多肽。

生物相容性構架結構通常係基於除免疫球蛋白結構域以外的蛋白質骨架或基幹。舉例而言，可使用基於纖維結合蛋白、錨蛋白、脂質運載蛋白、新制癌菌素(neocarzinostatin)、細胞色素b(cytochrome b)、CP1鋅指、PST1、捲曲螺旋、LACI-D1、Z結構域及澱粉酶抑肽(tendamistat)結構域之構架結構(參見例如Nygren及Uhlen, 1997, *Current Opinion in Structural Biology*, 7, 463-469)。

此外，熟習此項技術者將認識到合適結合劑包括該等抗體之部分，諸如本文中特定揭示之重鏈CDR1、CDR2、CDR3、輕鏈CDR1、CDR2及CDR3中之一或多者。重鏈CDR1、CDR2、CDR3、CDR1、CDR2及CDR3各區域中之至少一者可具有至少一個胺基酸取代，限制條件為抗體或抗原結合蛋白質保留未經取代之CDR之結合特異性。抗體或抗原結合蛋白質之非CDR部分可為非蛋白質分子。抗體或抗原結合蛋白質之非CDR部分可由胺基酸組成，其中抗體或抗原結合蛋白質為重組結合蛋白質或合成肽。

核酸

在一個態樣中，本發明提供經分離之核酸分子，其編碼本發明之抗原結合蛋白質。此外，提供包含核酸之載體、包含核酸之細胞及產生本發明之抗原結合蛋白質之方法。核酸包含例如編碼抗原結合蛋白質之所有部分或其一部分(例如本發明抗體之一個或兩個鏈)之聚核苷酸或其片段、衍生物、突變蛋白質或變異體；足以用作用於鑑別、分析、突變或擴增編碼多肽之聚核苷酸的雜交探針、PCR引子或定序引子之聚核苷酸；用於抑制聚核苷酸表現之反義核酸及前述各者之互補序列。核酸可為任何長度。其長度可為例如5、10、15、20、25、

30、35、40、45、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、400、450、500、750、1,000、1,500、3,000、5,000個或5,000個以上核苷酸，及/或可包含一或多個其他序列，例如調節序列，及/或為更大核酸(例如載體)之一部分。核酸可為單股或雙股的且可包含RNA及/或DNA核苷酸及其人工變異體(例如肽核酸)。

可自己使用間皮素抗原進行免疫接種之小鼠之B細胞分離編碼抗體多肽之核酸(例如重鏈或輕鏈、僅可變域或全長)。可藉由習知程序(諸如聚合酶鏈反應(PCR))分離核酸。

編碼重鏈及輕鏈可變區之可變區的核酸序列展示於上文中。熟習此項技術者應瞭解，由於遺傳密碼之簡併，本文中揭示之各多肽序列均係由大量其他核酸序列編碼。本發明提供編碼本發明之各抗原結合蛋白質之各簡併核苷酸序列。

本發明進一步提供在特定雜交條件下與其他核酸(例如包含A1-A14中任一者之核苷酸序列的核酸)雜交之核酸。用於使核酸雜交之方法在此項技術中熟知。參見例如 *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6。如本文中定義，舉例而言，中等嚴格雜交條件使用在0.5X SSC、0.1% SDS中含有5X 氯化鈉/檸檬酸鈉(SSC)、0.5% SDS、1.0 mM EDTA (pH 8.0)、約50% 甲醯胺之雜交緩衝液、6X SSC之預洗溶液及55°C 雜交溫度(或其他類似的雜交溶液，諸如含有約50%甲醯胺之雜交溶液及42°C 雜交溫度)，以及60°C 洗滌條件。嚴格雜交條件在45°C 下於6X SSC中雜交，接著在68°C 下於0.1X SSC、0.2% SDS中進行一或多次洗滌。此外，熟習此項技術者可操縱雜交及/或洗滌條件以增加或降低雜交嚴格性使得包含彼此至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%一致之核苷酸序列之核酸通常保持彼此雜交。影響雜交條件之選擇之基本參數及用於設計合適條件之規則由例如 Sambrook, Fritsch

及 Maniatis (1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 第9章及第11章；及 *Current Protocols in Molecular Biology*, 1995, Ausubel等人編, John Wiley & Sons, Inc., 第2.10節及第6.3-6.4節)闡述，且可由一般熟習此項技術者基於例如DNA之長度及/或鹼基組成容易地確定。可藉由突變將變化引入核酸中，藉此引起其編碼之多肽(例如抗原結合蛋白質)之胺基酸序列之變化。可使用此項技術中已知的任何技術引入突變。在一個實施例中，使用例如定點突變誘發方案改變一或多個特定胺基酸殘基。在另一實施例中，使用例如隨機突變誘發方案改變一或多個隨機選擇之殘基。無論以何種方式進行，突變多肽均可得以表現並針對所需性質加以篩選。

可在不顯著改變核酸所編碼之多肽之生物活性的情況下將突變引入核酸中。舉例而言，可進行在非必需胺基酸殘基處產生胺基酸取代的核苷酸取代。在一個實施例中，本文中提供之本發明抗體之核苷酸序列或其所需片段、變異體或衍生物經突變使得其編碼包含一或多個胺基酸殘基之缺失或取代之胺基酸序列，該等胺基酸殘基在本文中關於本發明抗體之輕鏈或本發明抗體之重鏈展示為兩個或兩個以上序列中不同之殘基。在另一實施例中，突變誘發將胺基酸插入與如下一或多個胺基酸殘基相鄰處，該一或多個胺基酸殘基在本文中關於本發明抗體之輕鏈或本發明抗體之重鏈展示為兩個或兩個以上序列中不同之殘基。或者，可將一或多個突變引入核酸中，該核酸選擇性改變其所編碼之多肽之生物活性(例如與間皮素之結合)。舉例而言，突變可定量或定性地改變生物活性。定量改變之實例包括增加、降低或消除活性。定性改變之實例包括改變抗原結合蛋白質之抗原特異性。

在另一態樣中，本發明提供適用作偵測本發明核酸序列之引子或雜交探針之核酸分子。本發明之核酸分子可僅包含編碼本發明之全

長多肽之核酸序列的一部分，例如可用作探針或引子之片段或編碼本發明多肽之活性部分(例如間皮素結合部分)之片段。

基於本發明核酸之序列的探針可用於偵測核酸或類似核酸，例如編碼本發明多肽之轉錄物。探針可包含標記基團，例如放射性同位素、螢光化合物、酶或酶輔助因子。該等探針可用於鑑別表現該多肽之細胞。

在另一態樣中，本發明提供包含編碼本發明多肽或其一部分之核酸的載體。載體之實例包括(但不限於)質體、病毒載體、非游離型哺乳動物載體及表現載體，例如重組表現載體。

本發明之重組表現載體可包含呈適於核酸在宿主細胞中表現之形式的本發明核酸。重組表現載體包括基於用於表現之宿主細胞選擇之一或多個調節序列，其與待表現之核酸序列可操作地連接。調節序列包括引導核苷酸序列在多種類型宿主細胞中之組成性表現的序列(例如SV40早期基因強化子、勞斯肉瘤病毒啟動子(Rous sarcoma virus promoter)及細胞巨大病毒啟動子)、引導核苷酸序列僅在某些宿主細胞中表現的序列(例如組織特異性調節序列，參見Voss等人，1986, Trends Biochem. Sci. 11:287；Maniatis等人，1987, Science 236:1237，其以全文引用的方式併入本文中)及回應於特定處理或條件引導核苷酸序列之可誘導表現之序列(例如哺乳動物細胞中之金屬硫蛋白啟動子及原核與真核生物系統中之四環素反應性(tet-responsive)啟動子及/或鏈黴素反應性啟動子(參見同前))。熟習此項技術者將瞭解，表現載體之設計可視諸如待轉型宿主細胞之選擇、所需蛋白質之表現量等因素而定。可將本發明之表現載體引入宿主細胞中，藉此產生由本文所述之核酸編碼之蛋白質或肽，包括融合蛋白質或肽。

在另一態樣中，本發明提供已引入有本發明之重組表現載體之宿主細胞。宿主細胞可為任何原核細胞或真核細胞。原核宿主細胞包

括革蘭氏陰性(gram negative)或革蘭氏陽性(gram positive)有機物，例如大腸桿菌(*E. coli*)或桿菌(*bacilli*)。高級真核細胞包括昆蟲細胞、酵母細胞及哺乳動物起源之已確立細胞株。合適哺乳動物宿主細胞株之實例包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或其衍生物，諸如在不含血清之培養基中生長之Veggie CHO及相關細胞株(參見Rasmussen等人, 1998, *Cytotechnology* 28:31)或缺乏DHFR之CHO菌株DXB-11(參見Urlaub等人, 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-20)。其他CHO細胞株包括CHO-K1(ATCC#CCL-61)、EM9(ATCC# CRL-1861)及UV20(ATCC# CRL-1862)。其他宿主細胞包括猴腎細胞之COS-7細胞株(ATCC CRL 1651)(參見Gluzman等人, 1981, *Cell* 23:175)、L細胞、C127細胞、3T3細胞(ATCC CCL 163)、AM-1/D細胞(描述於美國專利第6,210,924號中)、海拉細胞(HeLa cell)、BHK (ATCC CRL 10)細胞株、來源於非洲綠猴腎細胞株CV1之CV1/EBNA細胞株(ATCC CCL 70)(參見McMahan等人, 1991, *EMBO J.* 10:2821)、人類胎腎細胞(諸如293、293 EBNA或MSR 293)、人類表皮A431細胞、人類Colo205細胞、其他經轉型之靈長類動物細胞株、正常二倍體細胞、來源於原代組織之活體外培養物之細胞株、原代外植體、HL-60、U937、HaK或Jurkat細胞。適於與細菌性、真菌性、酵母及哺乳動物細胞宿主一起使用之選殖及表現載體係由Pouwels等人, (*Cloning Vectors: A Laboratory Manual*, Elsevier, New York, 1985)描述。

可經由習知轉型或轉染技術將載體DNA引入原核或真核細胞中。對於哺乳動物細胞之穩定轉染，已知視所用表現載體及轉染技術而定，僅小部分細胞可將外部DNA整合至其基因組中。為鑑別並選擇該等整合物，通常將編碼選擇標記(例如用於抗生素抗性)之基因連同相關基因一起引入宿主細胞中。其他選擇標記包括賦予抗藥性之標記，諸如G418、潮黴素(hygromycin)及甲胺喋呤。可藉由藥物選擇(例

如已合併有選擇標記基因之細胞將存活而其他細胞死亡)以及其他方法來鑑別用所引入之核酸穩定轉染之細胞。

經轉型之細胞可在促進多肽表現之條件下培養，且藉由習知蛋白質純化程序回收多肽。預期用於本文中之多肽包括實質上均質的重組哺乳動物抗-間皮素抗體或實質上不含污染性內源物質之抗原結合多肽。

含有編碼本發明之抗原結合蛋白質之核酸的細胞亦包括融合瘤。融合瘤之產生及培養論述於以上抗體部分中。

抗原結合蛋白質及抗體產生

本發明之抗原結合蛋白質及抗體可藉由此項技術中已知的任何用於合成抗體之方法產生，詳言之，藉由化學合成或較佳藉由重組表現技術產生。

本發明之抗原結合蛋白質或抗體或其片段、衍生物或類似物(例如本發明抗體之重鏈或輕鏈或本發明之單鏈抗體)之重組表現需要構築含有編碼該抗原結合蛋白質或抗體或該抗體或抗原結合蛋白質之片段之聚核苷酸之表現載體。一旦獲得編碼抗體或抗原結合蛋白質之聚核苷酸，即可藉由重組DNA技術來產生用於產生抗體或抗原結合蛋白質之載體。構築含有抗體或抗原結合蛋白質編碼序列及合適轉錄及轉譯控制信號的表現載體。該等方法包括例如活體外重組DNA技術、合成技術及活體內遺傳重組。

藉由習知技術將表現載體轉移至宿主細胞中接著藉由習知技術培養經轉染之細胞以產生本發明之抗體或抗原結合蛋白質。在本發明之一個態樣中，編碼重鏈與輕鏈之載體可於宿主細胞中共表現以表現整個免疫球蛋白分子，如下文所詳述。

可利用多種宿主表現載體系統來表現如上文所描述之本發明之抗體或抗原結合蛋白質。該等宿主表現系統表示可用於產生相關編碼

序列接著進行純化之媒劑，且亦表示在用合適核苷酸編碼序列轉型或轉染時可原位表現本發明之抗體或抗原結合蛋白質的細胞。細菌細胞(諸如大腸桿菌)及真核細胞通常用於重組抗體或抗原結合蛋白質之表現，尤其用於完整重組抗體分子之表現。舉例而言，與載體(諸如來自人類巨大細胞病毒之主要中間早期基因啟動子元件)結合之哺乳動物細胞(諸如中國倉鼠卵巢細胞(CHO))為抗體之有效表現系統(Foecking等人, *Gene* 45:101 (1986); Cockett等人, *Bio/Technology* 8:2 (1990))。

此外，可選擇調節插入序列之表現或以所需特定方式修飾並加工基因產物的宿主細胞株。該等對蛋白質產物之修飾(例如糖基化)及加工(例如裂解)對於蛋白質功能可能係重要的。不同宿主細胞具有蛋白質及基因產物之轉譯後加工及修飾的特徵及特定機制。可選擇適當細胞株或宿主系統以確保所表現之外來蛋白質之正確修飾及加工。為此，可使用具有用於初級轉錄物之適當加工、基因產物之糖基化及磷酸化之細胞機構的真核宿主細胞。該等哺乳動物宿主細胞包括(但不限於)CHO、COS、293、3T3或骨髓瘤細胞。

為長期高產率產生重組蛋白質，穩定表現為較佳的。舉例而言，穩定表現抗體或抗原結合蛋白質之細胞株可經工程改造。宿主細胞可用受適當表現控制元件(例如啟動子、增強子、序列、轉錄終止子、聚腺苷酸化位點等)控制之DNA及選擇標記轉型，而非使用含有病毒複製起點之表現載體。引入外來DNA後，可使經工程改造之細胞在富集培養基中生長1-2天，接著換為選擇性培養基。重組質體中之選擇標記提供選擇抗性且允許細胞將質體穩定整合至其染色體中且生長以形成灶點，其轉而可選殖且擴增至細胞株中。此方法可有利地用於工程改造表現抗體或抗原結合蛋白質之細胞株。該等經工程改造之細胞株可尤其適用於篩選及評估直接或間接地與抗體或抗原結合蛋白

質相互作用之化合物。

可使用大量選擇系統，包括(但不限於)疱疹單純型病毒胸苷激酶(Wigler等人，Cell 11:223 (1977))、次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶(Szybalska及Szybalski，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 48:202 (1992))及腺嘌呤磷酸核糖基轉移酶(Lowy等人，Cell 22:817 (1980))基因，該等基因可分別用於tk、hgp^rt或ap^rt細胞。又，抗代謝劑抗性可用作以下基因之選擇基礎：dhfr，其提供甲胺喋呤抗性(Wigler等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:357 (1980)；O'Hare等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1527 (1981))；gpt，其提供黴酚酸抗性(Mulligan及Berg，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:2072 (1981))；neo，其提供胺基糖苷G-418抗性(Wu及Wu，Biotherapy 3:87-95 (1991))；及hygro，其提供潮黴素抗性(Santerre等人，Gene 30:147 (1984))。可常規地應用重組DNA技術領域中通常已知的方法來選擇所需重組純系，且該等方法描述於例如Ausubel等人(編)，Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993)；Kriegler，Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)；及第12章及第13章，Dracopoli等人(編)，Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994)；Colberre-Garapin等人，J. Mol. Biol. 150:1 (1981)中，該等文獻以引用的方式全文併入本文中。

可藉由載體擴增來增加抗體或抗原結合蛋白質之表現量(關於評述參見Bebbington及Hentschel，「The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells」(DNA Cloning, 第3卷 Academic Press, New York, 1987))。當表現抗體或抗原結合蛋白質之載體系統中之標記可擴增時，宿主細胞之培養物中所存在之抑制劑含量增加將使標記基因之複本數增加。因為擴增區域與抗體基因相關聯，因此抗體或抗原結合蛋白質之產量亦將增加

(Crouse等人, *Mol. Cell. Biol.* 3:257 (1983))。

宿主細胞可用本發明之兩種表現載體共轉染，第一載體編碼重鏈衍生多肽且第二載體編碼輕鏈衍生多肽。兩種載體可含有允許重鏈及輕鏈多肽均等表現之相同選擇標記。或者，可使用編碼且能夠表現重鏈及輕鏈多肽之單個載體。在該等情形下，輕鏈應置放於重鏈前以避免過量毒性自由重鏈(Proudfoot, *Nature* 322:52 (1986); Kohler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:2197 (1980))。重鏈及輕鏈之編碼序列可包含cDNA或基因組DNA。

一旦本發明之抗體或抗原結合蛋白質由動物產生、化學合成或重組表現，其即可藉由此項技術中已知的任何用於純化免疫球蛋白分子之方法純化，例如藉由層析(例如離子交換層析、親和層析(尤其對於蛋白質A後之特異性抗原藉由親和層析)及尺寸排阻層析)、離心、差異溶解性或藉由任何其他用於純化蛋白質之標準技術純化。此外，本發明抗體或其片段可與本文所述或此項技術中另外已知之異源多肽序列融合以有助於純化。

本發明涵蓋與多肽重組融合或化學結合(包括共價與非共價結合)之抗體。可使用本發明之融合或結合抗體以便於純化。參見例如 Harbor等人，見上文，及PCT公開案WO 93/21232；EP 439,095；Naramura等人, *Immunol. Lett.* 39:91-99 (1994)；美國專利第5,474,981號；Gillies等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 89:1428-1432 (1992)；Fell等人, *J. Immunol.* 146:2446-2452 (1991)。

此外，本發明抗體或其片段可與標記序列(諸如肽)融合以有助於純化。在較佳實施例中，標記胺基酸序列為六組胺酸肽，尤其諸如提供於pQE載體中之標記物(QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, Chatsworth, Calif., 91311)，其中許多可商購。如Gentz等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:821-824 (1989)中所描述，舉例而言，六組胺

酸提供融合蛋白之便利純化。其他適用於純化之肽標記物包括(但不限於)對應於來源於流感血球凝集素蛋白質(Wilson等人, Cell 37:767 (1984))之抗原決定基的「HA」標記物及「flag」標記物。

與間皮素之結合

在一個實施例中, 本發明提供抗原結合蛋白質, 其與參考抗體或抗原結合蛋白質競爭進行結合, 其中該參考抗體或抗原結合蛋白質包含選自本文中提供之序列之輕鏈及重鏈可變域序列之組合。在另一實施例中, 本發明提供人類抗體或抗原結合蛋白質, 其與參考抗體針對結合進行交叉競爭, 其中參考抗體為Ab237、Ab1.1.2、Ab1.33.1、Ab1.68.1、Ab1.78.1、Ab1.119.1或Ab2.69.2。可使用任何合適分析法(其非限制性實例進一步描述於下文中)測定與抗體交叉競爭之能力。

抗原決定基

如本文中所描述, 抗原決定基為分子中由抗原結合蛋白質(例如抗體)結合之部分。抗原決定基可包含分子之不相連部分(例如在多肽中, 在多肽之一級序列中不相連但在多肽之三級及四級結構之背景中彼此足夠靠近以由抗體或抗原結合蛋白質結合之胺基酸殘基)。此外, 抗原決定基可僅包含線性相連多肽序列或僅由線性相連多肽序列組成。在確定抗原結合蛋白質與目標分子之結合時, 熟習此項技術者可例如確定抗原結合蛋白質與另一種抗原結合蛋白質或例如目標分子之已知配位體或受體相比是否針對同一個抗原決定基進行競爭。

當用於針對同一個抗原決定基進行競爭之抗原結合蛋白質(例如中和抗原結合蛋白質或中和抗原結合蛋白質或非中和抗原結合蛋白質)之背景中時, 術語「競爭」或「交叉競爭」意謂抗原結合蛋白質之間的競爭, 如由其中所測試之抗原結合蛋白質(例如抗體或其免疫功能片段)阻止或抑制(例如降低)參考抗原結合蛋白質(例如配位體或參考抗體)與共同抗原(例如PCSK9或其片段)之特異性結合的分析法所

確定。

在此項技術中熟知多種競爭分析法，其非限制性實例為競爭ELISA、使用BiaCore®平台、Kinexa®平台或其類似方法。其他實例包括：固相直接或間接放射免疫分析法(MA)、固相直接或間接酶免疫分析法(EIA)、夾心競爭分析法(參見例如Stahli等人, 1983, *Methods in Enzymology* 9:242-253)；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(參見例如Kirkland等人, 1986, *J. Immunol.* 137:3614-3619)、固相直接標記分析法、固相直接標記夾心分析法(參見例如Harlow及Lane, 1988, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press)；使用¹²⁵I標記之固相直接標記RIA(參見例如Morel等人, 1988, *Molec. Immunol.* 25:7-15)；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(參見例如Cheung等人, 1990, *Virology* 176:546-552)；及直接標記RIA(Moldenhauer等人, 1990, *Scand. J. Immunol.* 32:77-82)。通常，該種分析法涉及使用與攜帶此等未經標記之測試抗原結合蛋白質及經標記之參考抗原結合蛋白質中之任一者的固體表面或細胞結合之經純化抗原。藉由測定在測試抗原結合蛋白質存在下與固體表面或細胞結合之標記的量來量測競爭抑制。通常，存在過量的測試抗原結合蛋白質。由競爭分析識別之抗原結合蛋白質(競爭性抗原結合蛋白質)包括與參考抗原結合蛋白結合於同一抗原決定基的抗原結合蛋白質及結合於與參照抗原結合蛋白質所結合之抗原決定基足夠接近之相鄰抗原決定基而使得位阻存在的抗原結合蛋白質。通常，當競爭性抗原結合蛋白質過量存在時，其使得(例如降低)參考抗原結合蛋白質與目標抗原之特異性結合受到至少40%-45%、45%-50%、50%-55%、55%-60%、60%-65%、65%-70%、70%-75%或75%或75%以上的抑制。在一些實施例中，結合受到至少40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的抑制。在一些實施例中，結合受到至

少 80%-85%、85%-90%、90%-95%、95-97%或 97%或 97%以上的抑制。

因此，本發明提供抗-人類間皮素抗體，其與本發明抗體競爭進行結合。在一個實施例中，本發明提供與Ab237競爭進行結合之抗體。在一個實施例中，本發明提供與Ab1.1.2競爭進行結合之抗體。在一個實施例中，本發明提供與Ab1.33.1競爭進行結合之抗體。在一個實施例中，本發明提供與Ab1.33.1y競爭進行結合之抗體。在一個實施例中，本發明提供與Ab1.68.1競爭進行結合之抗體。在一個實施例中，本發明提供與Ab1.78.1競爭進行結合之抗體。在一個實施例中，本發明提供與Ab1.119.1競爭進行結合之抗體。在一個實施例中，本發明提供與Ab2.69.2競爭進行結合之抗體。在一個實施例中，本發明提供與Ab2.69.2cv競爭進行結合之抗體。在一個實施例中，本發明提供與Ab2.69.2s競爭進行結合之抗體。在一個實施例中，本發明提供與Ab1.58競爭進行結合之抗體。在一個實施例中，本發明提供與Ab1.51競爭進行結合之抗體。

抗原結合蛋白質之活性

在某些實施例中，本發明提供特異性結合於人類間皮素之抗原結合蛋白質，詳言之人類、人類化或嵌合抗體。在另一實施例中，本發明提供特異性結合於獼猴間皮素之抗原結合蛋白質。在另一實施例中，本發明提供特異性結合於鼠類間皮素之抗原結合蛋白質。在另一實施例中，本發明提供特異性結合於大鼠間皮素之抗原結合蛋白質。在另一實施例中，本發明提供特異性結合於人類、獼猴、鼠類及大鼠間皮素之抗原結合蛋白質。在另一實施例中，本發明提供特異性結合於人類、獼猴及鼠類間皮素之抗原結合蛋白質。在另一實施例中，本發明提供特異性結合於人類及獼猴間皮素之抗原結合蛋白質。在另一實施例中，本發明提供特異性結合於人類及鼠類間皮素之抗原結合蛋

白質。在另一實施例中，本發明提供特異性結合於人類及大鼠間皮素之抗原結合蛋白質。該等抗體包括拮抗或中和抗體。

在某些實施例中，本發明之抗原結合蛋白質(諸如本發明之人類抗體)之IC₅₀值為90 nM或小於90 nM，在另一實施例中，IC₅₀值為80 nM或小於80 nM，在另一實施例中，IC₅₀值為70 nM或小於70 nM，在另一實施例中，IC₅₀值為60 nM或小於60 nM，在另一實施例中，IC₅₀值為50 nM或小於50 nM，在另一實施例中，IC₅₀值為40 nM或小於40 nM，在另一實施例中，IC₅₀值為30 nM或小於30 nM，在另一實施例中，IC₅₀值為25 nM或小於25 nM。

在某些實施例中，本發明之抗原結合蛋白質在結合於MSLN時不內化至表現MSLN之細胞中。此為有利的且意外的性質，如在某些實施例中可能需要保持抗原結合蛋白質在細胞表面暴露。舉例而言，對於效應細胞介導之對表現MSLN之細胞之殺死(例如ADCC)，需要保持抗原結合蛋白質位於細胞表面使得效應細胞可結合於例如抗原結合蛋白質之Fc區。在另一非限制性實例(諸如結合於MSLN及CD3之雙特異性單鏈抗體)中，需要保持此抗體位於細胞表面從而可有效地使表現CD3之效應細胞與表現MSLN之目標細胞靠近。可使用此項技術中熟知的分析法容易地確定本發明之抗原結合蛋白質是否內化。

在某些實施例中，本發明之抗原結合蛋白質不抑制或干擾MSLN/CA125相互作用。儘管未充分闡明MSLN及CA125相互作用之意義，但如本文中所描述，已知此相互作用在細胞黏著中起作用且可能亦在腫瘤轉移中起作用。可使用此項技術中熟知的分析法容易地進行MSLN/CA125相互作用之分析。非限制性實例包括使用本文中所描述之競爭分析法。在一些實施例中，本發明之抗原結合蛋白質使MSLN/CA125相互作用受到的抑制或干擾小於約1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%或20%。在一些實施例中，本發明之抗原結合蛋白質

使MSLN/CA125相互作用受到的抑制或干擾小於約0.1%至約1%、小於約1%至約5%、小於約1%至約10%、小於約1%至約15%或小於約1%至約20%。

在某些實施例中，特異性結合於MSLN之本發明之抗體或抗原結合蛋白質之解離常數或 K_d (k_{off}/k_{on})小於 10^{-2} M、小於 $5e10^{-2}$ M、小於 10^{-3} M、小於 $5e10^{-3}$ M、小於 10^{-4} M、小於 $5e10^{-4}$ M、小於 10^{-5} M、小於 $5e10^{-5}$ M、小於 10^{-6} M、小於 $5e10^{-6}$ M、小於 10^{-7} M、小於 $5e10^{-7}$ M、小於 10^{-8} M、小於 $5e10^{-8}$ M、小於 10^{-9} M、小於 $5e10^{-9}$ M、小於 10^{-10} M、小於 $5e10^{-10}$ M、小於 10^{-11} M、小於 $5e10^{-11}$ M、小於 10^{-12} M、小於 $5e10^{-12}$ M、小於 10^{-13} M、小於 $5e10^{-13}$ M、小於 10^{-14} M、小於 $5e10^{-14}$ M、小於 10^{-15} M或小於 $5e10^{-15}$ M。在另一實施例中，特異性結合於Eph受體之ADC之解離常數或 K_d (k_{off}/k_{on})小於約 10^{-2} M、小於約 $5e10^{-2}$ M、小於約 10^{-3} M、小於約 $5e10^{-3}$ M、小於約 10^{-4} M、小於約 $5e10^{-4}$ M、小於約 10^{-5} M、小於約 $5e10^{-5}$ M、小於約 10^{-6} M、小於約 $5e10^{-6}$ M、小於約 10^{-7} M、小於約 $5e10^{-7}$ M、小於約 10^{-8} M、小於約 $5e10^{-8}$ M、小於約 10^{-9} M、小於約 $5e10^{-9}$ M、小於約 10^{-10} M、小於約 $5e10^{-10}$ M、小於約 10^{-11} M、小於約 $5e10^{-11}$ M、小於約 10^{-12} M、小於約 $5e10^{-12}$ M、小於約 10^{-13} M、小於約 $5e10^{-13}$ M、小於約 10^{-14} M、小於約 $5e10^{-14}$ M、小於約 10^{-15} M或小於約 $5e10^{-15}$ M。

在另一實施例中，特異性結合於MSLN之抗體或抗原結合蛋白質之 K_d 大於 10^{-9} M、大於 $5e10^{-9}$ M、大於 10^{-10} M、大於 $5e10^{-10}$ M、大於 10^{-11} M、大於 $5e10^{-11}$ M、大於 10^{-12} M、大於 $5e10^{-12}$ M、大於 10^{-13} M、大於 $5e10^{-13}$ M、大於 10^{-14} M、大於 $5e10^{-14}$ M或大於 10^{-14} M。在另一實施例中，特異性結合於MSLN之抗體或抗原結合蛋白質之 K_d 大於約 10^{-9} M、大於約 $5e10^{-9}$ M、大於約 10^{-10} M、大於約 $5e10^{-10}$ M、大於約 10^{-11} M、大於約 $5e10^{-11}$ M、大於約 10^{-12} M、大於約 $5e10^{-12}$ M、大於

約 10^{-13} M、大於約 5×10^{-13} M、大於約 10^{-14} M、大於約 5×10^{-14} M或大於約 10^{-14} M。

在另一實施例中，特異性結合於MSLN之抗體或抗原結合蛋白質之 K_d 介於約 10^{-9} M與約 10^{-14} M之間、介於約 10^{-9} M與約 10^{-13} M之間、介於約 10^{-9} M與約 10^{-12} M之間、介於約 10^{-9} M與約 10^{-11} M之間或介於約 10^{-9} M與約 10^{-10} M之間。在另一實施例中，特異性結合於MSLN之抗體或抗原結合蛋白質之 K_d 介於約 10^{-9} M與約 10^{-14} M之間、介於約 10^{-10} M與約 10^{-14} M之間、介於約 10^{-11} M與約 10^{-14} M之間、介於約 10^{-12} M與約 10^{-14} M之間或介於約 10^{-13} M與約 10^{-14} M之間。在另一實施例中，特異性結合於MSLN之抗體或抗原結合蛋白質之 K_d 介於 10^{-9} M與 10^{-14} M之間、介於 10^{-9} M與 10^{-13} M之間、介於 10^{-9} M與 10^{-12} M之間、介於 10^{-9} M與 10^{-11} M之間或介於 10^{-9} M與 10^{-10} M之間。在另一實施例中，特異性結合於MSLN之抗體或抗原結合蛋白質之 K_d 介於 10^{-9} M與 10^{-14} M之間、介於 10^{-10} M與 10^{-14} M之間、介於 10^{-11} M與 10^{-14} M之間、介於 10^{-12} M與 10^{-14} M之間或介於 10^{-13} M與 10^{-14} M之間。

本發明之抗原結合蛋白質之 K_d 可由此項技術中熟知的分析法容易地測定。非限制性實例包括如本文中所描述之BIAcore®平台或Kinexa®平台。

在某些實施例中，與可溶性MSLN相比，本發明之抗原結合蛋白質優先結合細胞膜結合MSLN。細胞膜結合MSLN係指存在於表現MSLN之細胞之細胞膜表面中或細胞膜表面上的MSLN。可溶性MSLN係指不再位於可表現MSLN或已表現MSLN之細胞之細胞膜表面中或細胞膜表面上的MSLN。在某些情況下，可溶性MSLN存在於個體中之血液及/或淋巴循環中。在一個實施例中，抗原結合蛋白質與細胞膜結合間皮素之結合至少為可溶性間皮素的5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、40倍、50倍、100倍、500倍或1000倍。在一個實施

例中，本發明之抗原結合蛋白質優先結合細胞膜結合間皮素，為可溶性間皮素的30倍。可使用此項技術中熟知的分析法容易地測定抗原結合蛋白質與細胞膜結合MSLN相較於可溶性MSLN之優先結合。非限制性實例為如本文中所描述之競爭分析法。

在某些實施例中，本發明之抗原結合分子在投與具有表現MSLN之腫瘤細胞之個體時降低活體內腫瘤細胞生長。腫瘤細胞生長之降低之量測值可由此項技術中熟知的多種不同方法測定。非限制性實例包括直接量測腫瘤尺寸、量測切除之腫瘤質量及與對照個體比較、經由成像技術(例如CT或MRI)進行量測(其可能使用或可能不使用同位素或螢光分子(例如螢光素酶)用於增強分析)及其類似方法。在特定實施例中，與對照抗原結合劑相比，投與本發明之抗原結合劑引起活體內腫瘤細胞生長降低至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，其中腫瘤生長降低約100%表示腫瘤之完全反應及消失。在其他實施例中，與對照性抗原結合劑相比，投與本發明之抗原結合劑引起活體內腫瘤細胞生長降低約50%-100%、約75%-100%或約90%-100%。在其他實施例中，與對照性抗原結合劑相比，投與本發明之抗原結合劑引起活體內腫瘤細胞生長降低約50%-60%、約60%-70%、約70%-80%、約80%-90%或約90%-100%。給藥可由熟習此項技術者容易地確定且進一步論述於本文中。

抗體或抗原結合蛋白質效應子功能

本發明提供具有增加之效應子功能之抗-間皮素結合分子。用於增加效應子功能之方法之非限制性實例可見於美國專利第5,624,821號、第6,602,684號、第7,029,872號、美國專利申請公開案第2006/0067930A1號、第2005/0272128A1號、第2005/0079605A1號、第2005/0123546A1號、第2004/0072290A1號、第2006/0257399A1號、第2004/0261148A1號、第2007/0092521號、第2006/0040325A1號及第

2006/0039904A1號，以及國際專利申請公開案第WO 04/029207號、第WO03011878號、第WO05044859號、第WO 06071856號及第WO 06071280號中。

工程改造抗體之Fc區以改變效應子功能之方法在此項技術中已知(例如Koenig等人之美國專利公開案第20040185045號及PCT公開案第WO 2004/016750號，其描述改變Fc區以與針對Fc γ RIIA之結合親和力相比增強針對Fc γ RIIB之結合親和力；亦參見Armour等人之PCT公開案第WO99/58572號、Idusogie等人之WO99/51642及Deo等人之美國專利第6,395,272號)。修飾Fc區以降低對Fc γ RIIB之結合親和力的方法亦在此項技術中已知(例如Ravetch等人之美國專利公開案第20010036459號及PCT公開案第WO 01/79299號)。亦描述具有變異Fc區之經修飾抗體，該等變異Fc區與野生型Fc區相比對Fc γ RIIB及/或Fc γ RIIA之結合親和力增強(例如Stavenhagen等人之PCT公開案第WO2004/063351號，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中)。貫穿本說明書且詳言之在實例中，在提及抗-MSLN抗體時使用術語「2X」及「3X」。該等術語係指Fc區中之取代，其經由如上文所描述對Fc受體之結合親和力提高來產生增強之ADCC。在一個實施例中，「2X」分子具有以下取代：S239D/I332E且「3X」分子具有以下突變：S239D/I332E/A330L。

亦可經由產生具有改變之糖基化作用模式之抗體來修飾抗體或抗原結合蛋白質效應子功能。在本發明中，該等抗體可稱為「低海藻糖」抗體。舉例而言，可產生具有改變之糖基化作用類型之抗體或抗原結合蛋白質，諸如具有降低之海藻糖基殘基量之無海藻糖基化/低海藻糖基化抗體或抗原結合蛋白質或具有增加之對分型GlcNac結構之抗體或抗原結合蛋白質。已證明該等改變之糖基化作用模式可增加抗體之ADCC能力。該等碳水化合物修飾可由例如於具有改變之糖基化

機構之宿主細胞中表現抗體或抗原結合蛋白質來實現。具有改變之糖基化機構之細胞在此項技術中已加以描述且可用作表現本發明之重組抗體藉此產生具有改變之糖基化作用之抗體或抗原結合蛋白質的宿主細胞。舉例而言，Hanai等人之EP 1,176,195描述具有功能受損之FUT8基因(其編碼海藻糖基轉移酶)之細胞株，使得於該細胞株中表現之抗體呈現低海藻糖基化。Presta之PCT公開案WO 03/035835描述變異CHO細胞株Lec 13細胞，其使海藻糖連接於Asn(297)-連接之碳水化合物之能力降低，亦引起於該宿主細胞中表現之抗體之低海藻糖基化(亦參見Shields, R. L.等人, (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740)。Umana等人之PCT公開案WO 99/54342描述經工程改造以表現醣蛋白修飾之糖基轉移酶(例如 $\beta(1,4)$ -N-乙醯葡萄糖胺基轉移酶III(GnTIII))使得於經工程改造之細胞株中表現之抗體呈現增加之對分型GlcNac結構之細胞株，該增加之對分型GlcNac結構引起抗體之ADCC活性增加(亦參見Umana等人, (1999) Nat. Biotech. 17:176-180)。Collingwood等人之PCT公開案WO 2009009086描述使用鋅指構築體來使細胞中之FUT8基因不活化。

用於產生具有改變之糖型之抗體的方法在此項技術中已知且包括(但不限於)以下文獻中描述之方法：Umana等人, 1999, Nat. Biotechnol 17:176-180；Davies等人, 20017 Biotechnol Bioeng 74:288-294；Shields等人, 2002, J Biol Chem 277:26733-26740；Shinkawa等人, 2003; J Biol Chem 278:3466-3473；美國專利第6,602,684號；美國專利第10/277,370號；美國專利第10/113,929號；PCT WO 00/61739A1；PCT WO 01/292246A1；PCT WO 02/311140A1；PCT WO 02/30954A1；Potillegent™技術(Biowa, Inc. Princeton, N.J.)；及GlycoMAb™糖基化工程改造技術(GLYCART biotechnology AG, Zurich, Switzerland)。參見例如WO 00061739；EA01229125；US

20030115614；Okazaki等人，2004，JMB，336：1239-49。預期亦可藉由海藻糖之轉譯後移除(例如用海藻糖苷酶)來製備具有改變之海藻糖基化作用模式之抗體。

半衰期

本發明提供特異性結合於間皮素之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其具有延長之活體內半衰期。詳言之，本發明提供抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其在哺乳動物(例如(但不限於)人類)中之半衰期大於3天、大於7天、大於10天、大於15天、大於25天、大於30天、大於35天、大於40天、大於45天、大於2個月、大於3個月、大於4個月或大於5個月。

為延長活體內抗體(例如(但不限於)單株抗體及單鏈抗體)或抗原結合蛋白質或其片段(例如(但不限於)Fab片段)之血清循環，舉例而言，可經由高分子量聚乙二醇(PEG)與抗體之N端或C端之位點特異性結合或經由離胺酸殘基上之 ϵ -胺基將惰性聚合物分子(諸如PEG)在具有或不具有多功能連接子之情況下連接至抗體或抗原結合蛋白質(包括其片段)。將使用引起最小生物活性損失之線性或分枝聚合物衍化作用。可藉由SDS-PAGE及質譜分析法密切監測結合程度以確保PEG分子與抗體之適當結合。可藉由尺寸排阻層析或藉由離子交換層析分離未反應之PEG與抗體-PEG結合物或抗原結合蛋白質-PEG結合物。可使用熟習此項技術者已知的方法，例如藉由本文中所描述之免疫分析法測試PEG衍化之抗體或抗原結合蛋白質(包括其片段)之結合活性以及活體內功效。

亦可藉由將一或多個胺基酸修飾(亦即取代、插入或缺失)引入IgG恆定域或其FcRn結合片段(例如Fc或鉸鏈Fc結構域片段)中來產生具有增加之活體內半衰期之抗體。參見例如國際公開案第WO 98/23289號；國際公開案第WO 97/34631號；及美國專利第6,277,375

號，其均以全文引用的方式併入本文中。

結合物

根據本發明之某些態樣，治療劑或毒素可與用於本發明之組合物及方法中之嵌合、人類或人類化抗-間皮素抗體結合。在某些實施例中，該等結合物可以融合蛋白質形式產生。治療劑及毒素之實例包括(但不限於)烯二炔家族分子之成員，諸如卡里奇黴素(calicheamicin)及埃斯培拉黴素(esperamicin)。化學毒素亦可取自由以下組成之群：倍癌黴素(duocarmycin)(參見例如美國專利第5,703,080號及美國專利第4,923,990號)、甲胺喋呤(methotrexate)、阿黴素(doxorubicin)、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、ARA-C、長春地辛(vindesine)、絲裂黴素C(mitomycin C)、順鉑(cis-platinum)、依託泊苷(etoposide)、博來黴素(bleomycin)及5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)。化學治療劑之實例亦包括阿德力黴素(Adriamycin)、阿黴素(Doxorubicin)、5-氟尿嘧啶、胞嘧啶阿拉伯糖(Cytosine arabinoside; Ara-C)、環磷醯胺、噻替派(Thiotepa)、紫杉德(Taxotere)(多西他賽(docetaxel))、白消安(Busulfan)、細胞毒素、紫杉醇(Taxol)、甲胺喋呤、順鉑、美法侖、長春鹼(Vinblastine)、博來黴素、依託泊苷、異環磷醯胺(Ifosfamide)、絲裂黴素C、米托蒽醌(Mitoxantrone)、長春新鹼(Vincristine)、長春瑞濱(Vinorelbine)、卡鉑(Carboplatin)、替尼泊苷(Teniposide)、柔紅黴素(Daunomycin)、洋紅黴素(Caminomycin)、胺基喋呤(Aminopterin)、放線菌素(Dactinomycin)、絲裂黴素、埃斯培拉黴素(Esperamicin)(參見美國專利第4,675,187號)、美法侖及其他相關氮芥。

其他可用於本發明之免疫結合物中之毒素包括有毒凝集素、植物毒素(諸如蓖麻毒素(ricin))、相思豆毒素(abrin)、莫迪素(modeccin)、伯林那(botulina)及白喉毒素(diphtheria toxin)。多種毒素

之組合亦可與一種抗體或抗原結合蛋白質偶合，藉此容納可變細胞毒性。適用於本發明之組合療法之毒素之非限制性實例為蓖麻毒素、相思豆毒素、核糖核酸酶、脫氧核糖核酸酶I、葡萄球菌腸毒素-A(*Staphylococcal enterotoxin-A*)、商陸抗病毒蛋白質(*pokeweed anti-viral protein*)、白樹素(*gelonin*)、白喉毒素、假單胞菌外毒素(*Pseudomonas exotoxin*)及假單胞菌內毒素(*Pseudomonas endotoxin*)。參見例如Pastan等人，*Cell*, 47:641 (1986)及Goldenberg等人，*Cancer Journal for Clinicians*, 44:43 (1994)。可使用之酶活性毒素及其片段包括白喉毒素A鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素A鏈(來自綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*))、蓖麻毒素A鏈、相思豆毒素A鏈、莫迪素A鏈(*modeccin A chain*)、帚麴菌素(*alpha-sarcin*)、油桐蛋白質(*Aleurites fordii protein*)、康乃馨蛋白質(*dianthin protein*)、洋商陸蛋白質(*Phytolaca americana protein*)(PAPI、PAPII及PAP-S)、苦瓜抑制劑(*Momordica charantia inhibitor*)、麻楓樹毒蛋白質(*curcin*)、巴豆毒素(*crotin*)、肥皂草抑制劑(*Saponaire officinalis inhibitor*)、天堂果蛋白質(*gelonin*)、有絲分裂素、侷限麴菌素(*restrictocin*)、酚黴素(*phenomycin*)、伊諾黴素(*enomycin*)及黴菌毒素(*tricothecene*)。參見例如1993年10月28日公開之WO 93/21232。合適毒素及化學治療劑描述於Remington's Pharmaceutical Sciences, 第19版 (Mack Publishing Co. 1995) 及 Goodman And Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第7版 (MacMillan Publishing Co. 1985)中。其他合適毒素及/或化學治療劑為熟習此項技術者已知。

適用於本發明方法之酶包括(但不限於)鹼性磷酸酶，其適用於將含磷酸酯前藥轉化為游離藥物；芳基硫酸酶，其適用於將含硫酸酯前藥轉化為游離藥物；胞嘧啶去胺酶，其適用於將無毒5-氟胞嘧啶轉化為抗癌藥5-氟尿嘧啶；蛋白酶，諸如沙雷氏菌蛋白酶(*serratia*

protease)、嗜熱菌蛋白酶(thermolysin)、枯草桿菌蛋白酶(subtilisin)、羧基肽酶及組織蛋白酶(諸如組織蛋白酶B及L)，其適用於將含肽前藥轉化為游離藥物；D-丙胺鹽基羧基肽酶，其適用於轉化含有D-胺基酸取代基之前藥；碳水化合物裂解酶，諸如 β -半乳糖苷酶及神經胺糖酸苷酶，其適用於將糖基化前藥轉化為游離藥物； β -內鹽胺酶，其適用於將用 β -內鹽胺衍化之藥物轉化為游離藥物；及青黴素鹽胺酶，諸如青黴素V鹽胺酶或青黴素G鹽胺酶，其適用於將在胺態氮處分別經苯氧基乙鹽基或苯基乙鹽基衍化之藥物轉化為游離藥物。或者，可使用具有酶促活性之抗體(在此項技術中亦稱為「抗體酶」)將本發明之前藥轉化為游離活性藥物(參見例如 Massey, Nature 328:457-458 (1987))。可如本文中所描述製備抗體-抗體酶結合物，以用於視需要將抗體酶傳遞至人類受B細胞惡性病影響之部分。

可藉由此項技術中熟知的技術(諸如使用上文論述之雜雙官能性交聯試劑)使酶共價結合於本發明抗體。或者，可使用此項技術中熟知的重組DNA技術構築包含至少本發明抗體之抗原結合區連接至本發明之酶之至少功能活性部分之融合蛋白質(參見例如Neuberger等人, Nature, 312:604-608 (1984))。

本發明之範疇內包括本發明之抗-間皮素抗體或抗原結合蛋白質之共價修飾。其可視需要藉由化學合成或抗體或抗原結合蛋白質之酶促或化學裂解而產生。藉由使抗體或抗原結合蛋白質之目標胺基酸殘基與能夠與所選側鏈或N端殘基或C端殘基反應之有機衍化試劑反應，將抗-間皮素抗體或抗原結合蛋白質之其他共價修飾類型引入分子中。

半胱胺鹽基殘基最通常與 α -鹵基乙酸酯(及相應胺)(諸如氯乙酸或氯乙鹽胺)反應，產生羧甲基或羧鹽胺基甲基衍生物。類似地，亦可使用碘試劑。亦可藉由與溴三氟丙酮、 α -溴- β -(5-咪唑基-)丙酸、氯乙

醯基磷酸酯、N-烷基順丁烯二醯亞胺、3-硝基-2-吡啶基二硫化物、甲基2-吡啶基二硫化物、對氯汞苯甲酸鹽、2-氯汞-4-硝基苯酚或氯-7-硝基苯并-2-氧雜-1,3-二唑反應，來衍化半胱胺醯基殘基。

組胺醯基殘基係藉由在pH 5.5-7.0下與焦碳酸二乙酯反應而衍化，因為此試劑對組胺醯基側鏈具相對特異性。對溴苯甲醯甲基溴亦適用；反應較佳在pH 6.0之0.1 M二甲胂酸鈉中進行。

離胺醯基及胺基端殘基與丁二酸酐或其他羧酸酐反應。用此等試劑進行衍化具有逆轉離胺醯基殘基之電荷的作用。其他適用於衍化含有 α -胺基之殘基及/或含有 ϵ -胺基之殘基的試劑包括亞胺酸酯，諸如吡啶甲醯亞胺酸甲酯、磷酸吡哆醛、吡哆醛、氯硼氫化物、三硝基苯磺酸、O-甲基異脲、2,4-戊二酮及轉胺酶催化之與乙醛酸酯反應。

精胺醯基殘基係藉由與一種或若干種習知試劑(其中有苯基乙二醛、2,3-丁二酮、1,2-環己二酮及茚滿三酮)反應而進行修飾。由於胍官能基具有高pKa，因此精胺醯基殘基之衍化需要反應在鹼性條件下進行。此外，該等試劑可與離胺酸之 ϵ -胺基以及精胺酸之 ϵ -胺基反應。

可對酪胺醯基殘基進行特定修飾，其中尤其關注藉由與芳族重氮化合物或四硝基甲烷反應而將光譜標記引入酪胺醯基殘基中。最通常分別使用N-乙醯基咪唑及四硝基甲烷來形成O-乙醯基酪胺醯基物質及3-硝基衍生物。使用 I^{125} 或 I^{131} 使酪胺醯基殘基碘化以製備用於放射免疫分析法之經標記之蛋白質。

藉由與碳化二亞胺($R-N=C=N-R'$)反應來選擇性修飾羧基側基(天冬胺醯基或麩胺醯基)，其中R及R'為不同烷基，諸如1-環己基-3-(2-嗎啉基-4-乙基)碳化二亞胺或1-乙基-3-(4-氮陽離子-4,4-二甲基戊基)碳化二亞胺。此外，天冬胺醯基及麩胺醯基殘基藉由與鉍離子反應而轉化成天冬醯胺醯基及麩醯胺醯基殘基。

常使麩醯胺醯基及天冬醯胺醯基殘基脫去醯胺基以分別形成相應麩胺醯基及天冬胺醯基殘基。在中性或鹼性條件下使此等殘基脫去醯胺基。該等殘基之去醯胺基形式在本發明之範疇內。

其他修飾包括脯胺酸及離胺酸之羥基化；絲胺醯基或蘇胺醯基殘基之羥基之磷酸化；離胺酸、精胺酸及組胺酸側鏈之 α -胺基之甲基化(T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W.H. Freeman & Co., San Francisco, 第79-86頁 (1983))；N端胺之乙醯化；及任何C端羧基之醯胺化。

另一種類型之共價修飾涉及使醣苷與抗體或抗原結合蛋白質以化學或酶促方式偶合。該等程序之有利之處在於其無需具有糖基化能力以達成N-連接及O-連接糖基化之宿主細胞中產生抗體或抗原結合蛋白質。視所用偶合模式而定，可將糖連接至(a)精胺酸及組胺酸，(b)游離羧基，(c)游離巰基，諸如半胱胺酸之巰基，(d)游離羥基，諸如絲胺酸、蘇胺酸、或羥基脯胺酸之羥基，(e)芳族殘基，諸如苯丙胺酸、酪胺酸或色胺酸之芳族殘基，或(f)麩醯胺酸之醯胺基。該等方法描述於1987年9月11日公開之WO 87/05330及Aplin and Wriston, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, 第259-306頁 (1981)中。

治療方法

在另一態樣中，提供治療個體之方法，其包含投與治療性劑量之本發明之抗原結合蛋白質。在一個實施例中，抗原結合蛋白質為人類抗體。如本文中所用，術語「個體」係指哺乳動物(包括人類)且可與術語「患者」互換使用。人類抗體可用於治療、控制或預防個體中以表現或過表現間皮素之細胞為特徵之病症或病狀。該等病症包括癌症及其他以間皮素之表現或過表現為特徵之過度增殖病症。

可藉由本發明之方法及組合物治療、預防或管理之癌症及相關病症包括(但不限於)上皮細胞引起之癌症。該等癌症之實例包括以

下：白血病，諸如(但不限於)急性白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性骨髓細胞性白血病，諸如骨髓母細胞性白血病、前髓細胞性白血病、骨髓單核細胞性白血病、單核細胞性白血病及紅白血病以及骨髓發育不良症候群；慢性白血病，諸如(但不限於)慢性骨髓細胞(粒細胞性)白血病、慢性淋巴細胞性白血病、毛細胞白血病；真性紅血球增多症；淋巴瘤，諸如(但不限於)霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏病；多發性骨髓瘤，諸如(但不限於)和緩性多發性骨髓瘤、非分泌型骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、漿細胞性白血病、孤立性漿細胞瘤及骨髓外漿細胞瘤；瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；意義不明的單株丙種球蛋白病；良性單株丙種球蛋白病；重鏈病；骨骼及結締組織肉瘤，諸如(但不限於)骨骼肉瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性巨細胞瘤、骨纖維肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、軟組織肉瘤、血管肉瘤(血管內皮瘤)、纖維肉瘤、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、脂肉瘤、淋巴管肉瘤、神經鞘瘤、橫紋肌肉瘤、滑膜肉瘤；腦腫瘤，諸如(但不限於)神經膠質瘤、星形細胞瘤、腦幹神經膠質瘤、室管膜瘤、少突神經膠質瘤、非神經膠質瘤、聽神經瘤、顱咽管瘤、神經管胚細胞瘤、腦膜瘤、松果體細胞瘤、松果體母細胞瘤、原發性腦淋巴瘤；乳癌，包括(但不限於)乳腺管癌瘤、腺癌、小葉(小細胞)癌瘤、管內癌瘤、骨髓乳癌、黏質乳癌、管狀乳癌、乳頭狀乳癌、佩吉特氏病(Paget's disease)及發炎性乳癌；腎上腺癌，諸如(但不限於)嗜鉻細胞瘤及腎上腺皮質癌；甲狀腺癌，諸如(但不限於)乳頭狀或濾泡性甲狀腺癌、髓性甲狀腺癌及多形性甲狀腺癌；胰臟癌，諸如(但不限於)胰島素瘤、胃泌素瘤、升血糖素瘤、VIP瘤(vipoma)、分泌生長抑素之腫瘤及類癌瘤或胰島細胞瘤；垂體癌，諸如(但不限於)庫欣氏病(Cushing's disease)、分泌促乳素之腫瘤、肢端肥大症及尿崩症；眼

癌，諸如(但不限於)眼黑素瘤，諸如虹膜黑素瘤、脈絡膜黑素瘤及睫狀體黑素瘤，以及視網膜母細胞瘤；陰道癌，諸如鱗狀細胞癌、腺癌及黑素瘤；陰門癌，諸如鱗狀細胞癌、黑素瘤、腺癌、基底細胞癌、肉瘤及佩吉特氏病；子宮頸癌，諸如(但不限於)鱗狀細胞癌及腺癌；子宮癌，諸如(但不限於)子宮內膜癌及子宮肉瘤；卵巢癌，諸如(但不限於)卵巢上皮癌、交界性腫瘤、生殖細胞腫瘤及基質腫瘤；食道癌，諸如(但不限於)鱗癌、腺癌、腺樣囊性癌、黏液表皮樣癌、腺鱗癌、肉瘤、黑素瘤、漿細胞瘤、疣狀癌及燕麥細胞(小細胞)癌瘤；胃癌，諸如(但不限於)腺癌(真菌樣生長(息肉狀)、潰瘍性、淺表散佈、擴散性散佈)、惡性淋巴瘤、脂肉瘤、纖維肉瘤及癌肉瘤；結腸癌；直腸癌；肝癌，諸如(但不限於)肝細胞癌及肝母細胞瘤；膽囊癌，諸如腺癌；膽管癌，諸如(但不限於)乳頭狀、結節性及彌漫性膽管癌；肺癌，諸如非小細胞肺癌、鱗狀細胞癌(表皮樣癌)、腺癌、大細胞癌及小細胞肺癌；睪丸癌，諸如(但不限於)胚組織瘤、精原細胞瘤(退行性、經典(典型)、精母細胞性)、非精原細胞瘤、胚胎癌、畸胎瘤、絨膜癌(卵黃囊腫瘤)；前列腺癌，諸如(但不限於)前列腺上皮內瘤樣病變、腺癌、平滑肌肉瘤及橫紋肌肉瘤；腎癌；口腔癌，諸如(但不限於)鱗狀細胞癌；基底癌；唾液腺癌，諸如(但不限於)腺癌、黏液表皮樣癌及腺樣囊性癌；咽癌，諸如(但不限於)鱗狀細胞癌及疣性癌；皮膚癌，諸如(但不限於)基底細胞癌、鱗狀細胞癌及黑素瘤、淺表散佈性黑素瘤、結節性黑素瘤、小痣惡性黑素瘤、肢端雀斑性黑素瘤；腎癌，諸如(但不限於)腎細胞癌瘤、腺癌、腎上腺樣瘤、纖維肉瘤、移行細胞癌(腎盂及/或輸尿管)；韋爾姆斯氏瘤(Wilms' tumor)；膀胱癌，諸如(但不限於)移行細胞癌、鱗狀細胞癌、腺癌、癌肉瘤。此外，癌症包括黏液肉瘤、骨原性肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、間皮瘤、滑膜瘤、血管母細胞瘤、上皮癌、囊腺癌、支氣管癌、汗腺癌

瘤、皮脂腺癌瘤、乳頭狀癌及乳頭狀腺癌(關於該等病症之評述，參見 Fishman 等人，1985，*Medicine*，第 2 版，J.B. Lippincott Co.；Philadelphia 及 Murphy 等人，1997，*Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America)。

因此，本發明之方法及組合物亦適用於治療或預防多種癌症或其他異常增生性疾病，包括(但不限於)以下：癌瘤，包括膀胱、乳房、結腸、腎、肝、肺、卵巢、胰臟、胃、子宮頸、甲狀腺及皮膚之癌瘤；包括鱗狀細胞癌；淋巴系統之造血腫瘤，包括白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、B 細胞淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)；骨髓系統之造血腫瘤，包括急性及慢性骨髓性白血病以及前髓細胞性白血病；間葉細胞起源之腫瘤，包括纖維肉瘤及橫紋肌肉瘤；其他腫瘤，包括黑素瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤、神經母細胞瘤及神經膠質瘤；中樞及周邊神經系統之腫瘤，包括星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤及神經鞘瘤；間葉細胞起源之腫瘤，包括纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤及骨肉瘤；及其他腫瘤，包括黑素瘤、著色性乾皮病、角化棘皮瘤、精原細胞瘤、甲狀腺濾泡性癌症及畸胎癌。亦預期由細胞凋亡之畸變引起之癌症亦可由本發明之方法及組合物治療。該等癌症可包括(但不限於)濾泡性淋巴瘤；伴有 p53 突變之癌瘤；乳房、前列腺及卵巢之激素依賴性腫瘤；及癌前病變，諸如家族性腺瘤息肉病，及骨髓發育不良症候群。在特定實施例中，治療或預防皮膚、肺、結腸、乳房、前列腺、膀胱、腎、胰臟、卵巢或子宮中之惡性病或不良增生性變化(諸如組織變形及發育不良)，或過度增殖病症。在其他特定實施例中，治療或預防肉瘤、黑素瘤或白血病。

在一些實施例中，癌症為惡性的且過表現間皮素。在其他實施

例中，所治療之病症為與過表現間皮素之細胞有關之癌前病狀。

術語「治療」涵蓋減輕或預防病症之至少一種症狀或其他態樣，或降低疾病嚴重性及其類似作用。本發明之抗原結合蛋白質，詳言之人類抗體無需實現完全治癒或根除疾病之每一種症狀或表現即可組成有效治療劑。如相關領域中認可，用作治療劑之藥物可降低既定疾病病況之嚴重性但無需根除疾病之每一種表現即可視為有效治療劑。類似地，預防性施予之治療無需完全有效預防病狀發作即可構成可行的預防劑。僅降低疾病影響(例如藉由降低其症狀數目或嚴重性，或藉由增加另一治療之有效性，或藉由產生另一有益作用)或降低個體中疾病發作或惡化之可能性便足夠。本發明之一個實施例係關於一種方法，其包含向患者投與抗原結合蛋白質(諸如人類抗體)，投藥量及投藥持續時間足以誘導相較於反映特定病症之嚴重性之指標之基線的持續改良。

如相關領域中所理解，將包含本發明之抗原結合蛋白質之醫藥組合物以適於適應症及組合物之方式投與個體。在一個實施例中，醫藥組合物包含本發明之人類抗體。可藉由任何合適技術(包括(但不限於)非經腸、局部或吸入)投與醫藥組合物。若進行注射，則可例如經由關節內、靜脈內、肌肉內、病灶內、腹膜內或皮下途徑，藉由快速注射或連續輸注投與醫藥組合物。藉由吸入傳遞包括例如鼻或口腔吸入、使用噴霧器、吸入氣霧劑形式之抗原結合蛋白質，及其類似方式。其他替代性方法包括口服製劑，包括丸劑、糖漿或口含錠。

有利的是，本發明之抗原結合蛋白質係以包含一或多種其他組分(諸如生理學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑)之組合物形式投與。組合物視情況另外包含一或多種生理學活性劑，例如下文描述之生理學活性劑。在各個特定實施例中，除本發明之一或多種抗原結合蛋白質(例如人類抗體)外，組合物亦包含一、二、三、四、五或六種

生理學活性劑。

在一個實施例中，醫藥組合物包含本發明之人類抗體或抗原結合蛋白質以及一或多種選自由以下組成之群之物質：在合適pH值下適於抗體之緩衝液、抗氧化劑(諸如抗壞血酸)、低分子量多肽(諸如具有少於10個胺基酸之多肽)、蛋白質、胺基酸、碳水化合物(諸如糊精)、螯合劑(諸如EDTA、麩胱甘肽)、穩定劑及賦形劑。根據適當行業標準，亦可添加防腐劑。可使用合適賦形劑溶液作為稀釋劑將組合物調配為凍乾物。合適組分在所用劑量及濃度下對接受者無毒。可用於醫藥調配物中之組分之其他實例呈現於Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版 (1980)及第20版 (2000), Mack Publishing Company, Easton, PA中。

提供供醫師使用之套組，其包括用於治療本文中論述之任一種病狀之一或多種本發明之抗原結合蛋白質及標籤或其他說明。在一個實施例中，套組包括一或多種人類抗體之無菌製劑，其可呈上文揭示之組合物形式且可處於一或多個小瓶中。

劑量及投藥頻率可根據諸如投藥途徑、所用特定抗體、所治療疾病之性質及嚴重性、病狀為急性或慢性的及個體之體型及一般狀況之因素而變化。合適劑量可藉由相關技術中已知的程序確定，例如在可能涉及劑量提昇研究之臨床試驗中。

本發明之抗原結合蛋白質(詳言之，人類抗體)可例如投與一次或一次以上，例如在一段時間內間隔一定時間投與。在特定實施例中，在例如一、二或三個月或甚至不確定時期內至少每月一次或一次以上投與人類抗體或抗原結合蛋白質。對於治療慢性病狀，長期治療通常最有效。然而，對於治療急性病狀，短時間投藥(例如一至六週)可能足夠。通常，投與人類抗體或抗原結合蛋白質直至相較於所選指標之基線，患者呈現醫學上相關程度的改良。

本文中提供之治療方案之一個實例包含每週一次或每兩週一次皮下注射適當劑量之抗原結合蛋白質(諸如人類抗體或抗原結合蛋白質)以治療需要靶向表現間皮素之細胞的病狀。持續每週一次或每月一次投與抗原結合蛋白質直至獲得所需結果，例如個體之症狀消退。可視需要重新開始治療或可投與維持劑量。或者，可使用多種其他投藥途徑，諸如靜脈內、腹膜內或肌肉內注射。

對於治療疾病，本發明之藥劑之適當劑量均由治療醫師視所治療之疾病類型、疾病之嚴重性及病程、疾病反應性、藥劑係出於治療性目的抑或預防性目的投與、先前療法、患者病史等而定。藥劑可一次性投與或經持續若干天至若干個月之一系列治療投與，或投與藥劑直至實現治癒或實現疾病病況之減弱(例如腫瘤尺寸減小)。最佳給藥時程可由患者體內藥物積聚之量測值計算且將視個別抗體或抗原結合蛋白質或藥劑之相對功效而變化。投藥醫師可容易地確定最佳劑量、給藥方法及重複率。在某些實施例中，劑量為每公斤體重0.01微克至100毫克，且可每天、每週、每月或每年投與一次或一次以上。在某些實施例中，每兩週一次或每三週一次投與藥劑。在某些實施例中，藥劑之劑量為每公斤體重約0.1毫克至約20毫克。治療醫師可基於所量測之藥物在體液或組織中之滯留時間及濃度來估計給藥重複率。

組合療法

本發明之方法及組合物之特定實施例涉及使用本發明之抗原結合蛋白質(諸如抗-間皮素抗體或抗原結合蛋白質)及例如一或多種癌症治療劑。在一個實施例中，本發明之抗原結合蛋白質係單獨投與或與其他適用於治療患者所罹患之病狀之藥劑組合投與。該等藥劑之實例包括蛋白質類藥物及非蛋白質類藥物。當共同投與多種治療劑時，如相關技術中公認，可相應調節劑量。「共同投與」及組合療法不限於同時投與，且亦包括在涉及向患者投與至少一種其他治療劑之治療過

程中至少一次投與抗原結合蛋白質之治療方案。

在另一態樣中，本發明提供使用本發明之治療性抗原結合蛋白質(諸如本文中所描述之完全人類治療性抗體)及一或多種其他治療劑治療罹患與間皮素之表現或過表現有關之癌症或過度增殖病症之個體的方法。在一個實施例中，該組合療法實現協同效應。抗原結合蛋白質可與以下當前可用治療劑中之一或多者組合。可用於本發明之各個實施例(包括本發明之醫藥組合物及劑型及套組)中之抗癌劑之非限制性實例包括：阿西維辛(acivicin)；阿克拉黴素(aclarubicin)；鹽酸阿考達唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地白介素(aldesleukin)；六甲蜜胺(altretamine)；安波毒素(ambomycin)；乙酸阿美蒽醌(ametatrone acetate)；胺魯米特(aminoglutethimide)；安吡啶(amsacrine)；阿那曲唑(anastrozole)；安麴黴素(anthracycline)；天冬醯胺酶；曲林菌素(asperlin)；阿紫胞苷(azacitidine)；阿替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苳替派(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比生群(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate)；比折來新(bizelesin)；硫酸博來黴素(bleomycin sulfate)；布喹那鈉(brequinar sodium)；溴匹利明(bropiramine)；白消安(busulfan)；放線菌素C；卡魯甾酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑(carboplatin)；卡莫司汀(carmustine)；鹽酸卡柔比星(carubicin hydrochloride)；卡折來新(carzelesin)；西地芬戈(cedefingol)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；西羅黴素(cirolemycin)；順鉑；克拉屈濱(cladribine)；甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate)；環磷醯胺；阿糖胞苷；達卡巴嗪(dacarbazine)；放線菌素；鹽酸道諾黴素(daunorubicin hydrochloride)；地西他賓(decitabine)；右奧馬鉑(dexormaplatin)；地紮胍寧(dezaguanine)；甲

磺酸地紮胍寧(dezaguanine mesylate)；亞絲醌(diaziquone)；多西他賽(docetaxel)；阿黴素(doxorubicin)；鹽酸阿黴素；屈洛昔芬(droloxifene)；檸檬酸屈洛昔芬(droloxifene citrate)；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；達佐黴素(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸(efloraithine hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啉(epipropidine)；鹽酸表柔比星(epirubicin hydrochloride)；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸依索比星(esorubicin hydrochloride)；雌莫司汀(estramustine)；磷酸雌莫司汀鈉；依他硝唑(etanidazole)；依託泊苷(etoposide)；磷酸依託泊苷；艾托卜寧(etoprine)；鹽酸法屈唑(fadrozole hydrochloride)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維A胺(fenretinide)；氟尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)；氟尿嘧啶(flourouracil)；氟西他濱(flurocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他濱(gemcitabine)；鹽酸吉西他濱；羥基脲(hydroxyurea)；鹽酸艾達黴素(idarubicin hydrochloride)；異環磷醯胺(ifosfamide)；伊莫福新(ilmofosine)；介白素II(包括重組介白素II或rIL2)；干擾素 α -2a；干擾素 α -2b；干擾素 α -n1；干擾素 α -n3；干擾素 β -1a；干擾素 γ -1b；伊普拉汀(iproplatin)；鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)；乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；來曲唑(letrozole)；乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)；鹽酸里拉洛唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；鹽酸洛索蔥醌(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚(masoprocol)；美登素(maytansine)；鹽酸二氯甲基二乙胺(mechlorethamine hydrochloride)；乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)；乙酸美侖孕酮(melengestrol acetate)；美法侖；美諾立爾(menogaril)；巯嘌呤(mercaptopurine)；甲

胺喋呤；甲胺喋呤鈉；氯苯胺啉(metoprine)；美妥替派(meturedopa)；米丁度胺(mitindomide)；米特卡辛(mitocarcin)；絲裂紅素(mitocromin)；絲林黴素(mitogillin)；絲裂馬菌素(mitomalcin)；絲裂黴素；絲裂帕菌素(mitosper)；米托坦(mitotane)；鹽酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride)；黴酚酸(mycophenolic acid)；諾考達唑(nocodazole)；諾加黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；亞磺醯吡啉(oxisuran)；太平洋紫杉醇(paclitaxel)；培門冬酶(pegaspargase)；佩里黴素(peliomycin)；戊氮芥(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；鹽酸吡羅蒽醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼氮芥(prednimustine)；鹽酸甲基苯甲胍(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素(puromycin)；鹽酸嘌呤黴素；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(riboprime)；羅谷亞胺(rogletimide)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；磷乙醯天冬胺酸鈉(sparfosate sodium)；稀疏黴素(sparsomycin)；鹽酸螺旋鍺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑菌素(streptonigrin)；鏈脲佐菌素(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；迪克加蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟(tegafur)；鹽酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊苷(teniposide)；替洛蒽醌(teroxirone)；睪內酯(testolactone)；硫米喋呤(thiamiprine)；硫鳥喋呤(thioguanine)；噻替派(thiotepa)；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉紫明(tirapazamine)；檸檬酸托瑞米酚(toremifene citrate)；乙酸曲托龍(trestolone acetate)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；三甲曲沙

(trimetrexate)；葡糖醛酸三甲曲沙；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride)；尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維特博芬(verteporfin)；硫酸長春鹼(vinblastine sulfate)；硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)；長春地辛；硫酸長春地辛；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；硫酸長春甘酯(vinglycinate sulfate)；硫酸長春羅辛(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞濱(vinorelbine tartrate)；硫酸長春羅定；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏羅唑(vorozole)；折尼拉汀(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；鹽酸佐柔比星(zorubicin hydrochloride)。抗癌藥物之其他實例包括(但不限於)：20-表-1,25二羥維生素D3；5-乙炔尿嘧啶；阿比特龍(abiraterone)；阿克拉黴素；醯基芙(acylfulvene)；腺環戊醇(adecypenol)；阿多來新；阿地白介素；ALL-TK拮抗劑；六甲蜜胺；胺莫司汀(ambamustine)；阿米多昔(amidox)；阿米福汀(amifostine)；胺基乙醯丙酸；胺柔比星(amrubicin)；安吡啶；阿那格雷(anagrelide)；阿那曲唑；穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑；拮抗劑D；拮抗劑G；安雷利克斯(antarelix)；抗背面化形態生成蛋白質-1；抗雄激素(前列腺癌)；抗雌激素；抗瘤酮(antineoplaston)；反義寡核苷酸；甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin glycinate)；細胞凋亡基因調節劑；細胞凋亡調節劑；無嘌呤核酸(apurinic acid)；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；阿蘇克林(asulacrine)；阿他美坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；阿欣斯達汀1(axinastatin 1)；阿欣斯達汀2；阿欣斯達汀3；阿紫司瓊(azasetron)；阿紫毒素(azatoxin)；重氮酪胺酸；巴卡丁III衍生物(baccatin III derivative)；巴拉諾(balanol)；巴馬司他(batimastat)；BCR/ABL拮抗劑；苯并二氫卟吩(benzochlorin)；苯甲醯基星形孢菌素(benzoylstauosporine)； β 內醯胺衍生物； β -阿利欣(beta-aletine)；

β克拉黴素B(betaclamycin B)；樺木酸(betulinic acid)；bFGF抑制劑；
 比卡魯胺(bicalutamide)；比生群；雙氮丙啶基精胺；雙奈法德
 (bisnafide)；雙特拉汀A(bistratene A)；比折來新；布雷菲德酸酯
 (breflate)；溴匹利明(bropirimine)；布多替鈦(budotitane)；丁硫胺酸
 磺醯亞胺；鈣泊三醇(calcipotriol)；卡弗他丁C(calphostin C)；喜樹鹼
 衍生物；金絲雀痘IL-2(canarypox IL-2)；卡培他濱(capecitabine)；甲
 醯胺-胺基-三唑；羧胺三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨衍生抑制
 劑；卡折來新；酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)；栗精胺
 (castanospermine)；殺菌肽B(cecropin B)；西曲瑞克(cetrorelix)；克羅
 林(chlorins)；氯喹啉磺醯胺(chloroquinoxaline sulfonamide)；西卡
 前列素(cicaprost)；順卟啉(cis-porphyrin)；克拉屈濱(cladribine)；克
 羅米芬類似物(clomifene analogue)；克黴唑(clotrimazole)；克利黴素
 A(collismycin A)；克利黴素B；考布他汀A4 (combretastatin A4)；考
 布他汀類似物；克納吉寧(conagenin)；克拉昔汀816 (crambescidin
 816)；克立那托；克瑞托欣8(cryptophycin 8)；克瑞托欣A衍生物；庫
 拉欣A(curacin A)；環戊蒽醌(cyclopentantraquinone)；環普拉塔姆
 (cycloplatam)；昔培黴素(cypemycin)；十八烷基磷酸阿糖胞苷；細胞
 溶解因子；昔托斯他汀(cytostatin)；達昔單抗(dacliximab)；地西他濱
 (decitabine)；脫氫膜海鞘素B(dehydrodidemnin B)；德舍瑞林
 (deslorelin)；地塞米松(dexamethasone)；右異環磷醯胺
 (dexifosfamide)；右雷佐生(dexrazoxane)；右維拉帕米
 (dexverapamil)；地吡醌(diaziquone)；迪德尼B(didemnin B)；迪多克
 斯(didox)；二乙基諾斯敏(diethylnorspermine)；二氫-5-氮胞苷；9-二
 氫紫杉醇；二氧黃溶黴素(dioxamycin)；二苯基螺莫司汀(diphenyl
 spiromustine)；多西他賽；二十二醇；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟
 尿苷(doxifluridine)；屈洛昔芬；屈大麻酚(dronabinol)；倍癌黴素

SA；依布硒啉(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；艾德欣(edelfosine)；依決洛單抗(edrecolomab)；依氟鳥胺酸(eflornithine)；攪香烯(elemene)；乙嘧替氟(emitefur)；表柔比星；愛普列特(epristeride)；雌莫司汀類似物(estramustine analogue)；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑(etanidazole)；磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)；西美斯坦(exemestane)；法倔唑；法紮拉濱；芬維A胺；非格司亭(filgrastim)；非那雄安(finasteride)；夫拉平度(flavopiridol)；氟卓斯汀(flezelastine)；氟斯特酮(fluasterone)；氟達拉濱(fludarabine)；鹽酸氟道諾黴素(fluorodaunorunicin hydrochloride)；福酚美克(forfenimex)；福美司坦(formestane)；福司曲星(fostriecin)；福莫司汀(foternustine)；釷德賽卟啉(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎂；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；吉西他濱(gemcitabine)；麩胱甘肽抑制劑；海普法姆(hepsulfam)；海瑞古林(heregulin)；六亞甲基雙乙醯胺；金絲桃素(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)；艾達黴素(idarubicin)；艾多昔芬(idoxifene)；伊決孟酮(idramantone)；依莫福新(ilmofosine)；伊洛馬司他(ilomastat)；咪唑吡啶酮(imidazoacridone)；咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激物肽；類胰島素生長因子-I受體抑制劑；干擾素促效劑；干擾素；介白素；碘苳胍(iobenguane)；吲哚多柔比星(iododoxombicin)；4-甘薯黑疤黴二酮(4-ipomeanol)；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苯加唑(isobengazole)；異同海利德林B(isohomohalicondrin B)；伊他司瓊(itasetron)；加斯利德(jasplakinolide)；卡哈利德F(kahalalide F)；片螺素-N三乙酸鹽(lamellarin-N triacetate)；蘭瑞肽(lanreotide)；雷納黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)；雷普斯他汀(leptolstatin)；來曲唑(letrozole)；白血病抑制因子；白血球 α 干擾

素；柳培林(leuprolide)+雌激素+孕酮；亮丙瑞林(leuprorelin)；左旋咪唑(levamisole)；里拉洛唑(liarozole)；線性聚胺類似物；親脂性雙醯肽；親脂性鉑化合物；里斯醯胺 7(lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；蚯蚓磷脂(lombricine)；洛美曲索(lometrexol)；氯尼達明(lonidamine)；洛索蔥醌(losoxantrone)；HMG-CoA還原酶抑制劑(諸如(但不限於)洛伐他汀(Lovastatin)、普伐他汀(Pravastatin)、氟伐他汀(Fluvastatin)、士他汀(Statin)、辛伐他汀(Simvastatin)及阿伐他汀(Atorvastatin))；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；鑰德賽卞啉(lutetium texaphyrin)；萊索福林(lysofylline)；溶解肽；美坦辛(maitansine)；曼諾他汀A(mannostatin A)；馬立馬司他(marimastat)；馬索羅酚(masoprocol)；馬斯平(maspin)；馬特利欣抑制劑(matrilysin inhibitor)；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾(menogaril)；美巴酮(merbarone)；梅特林(meterelin)；甲硫胺酸酶；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF抑制劑；美服培酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；失配雙股RNA；丙脒脒(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托萘胺(mitonafide)；米托毒素(mitotoxin)纖維母細胞生長因子-沙泊寧(saporin)；米托蔥醌(mitoxantrone)；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；單株抗體、人類絨膜促性腺激素；單磷醯基脂質A+分支桿菌(myobacterium)細胞壁sk；莫哌達醇(mopidamol)；多抗藥性基因抑制劑；基於多腫瘤抑制劑1之療法；芥末抗癌劑；印度洋海綿素B(mycaperoxide B)；分支桿菌細胞壁提取物；邁瑞酮(myriaporone)；N-乙醯地那林(N-acetyldinaline)；N-經取代之苯甲醯胺；奈法林(nafarelin)；納格迪普(nagrestip)；納洛酮(naloxone)+戊唑星(pentazocine)；奈帕林(napavin)；奈帕特林(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；萘達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立

麟酸(neridronic acid)；中性肽鏈內切酶；尼魯米特(nilutamide)；尼撒
 黴素(nisamycin)；氧化氮調節劑；硝基氧抗氧化劑；紐崔林
 (nitrullyn)；O6-苯甲基鳥嘌呤；奧曲肽(octreotide)；歐克酮
 (okicenone)；寡核苷酸；奧那司酮(onapristone)；昂丹司瓊
 (ondansetron)；昂丹司瓊(ondansetron)；歐拉欣(oracin)；口服細胞激
 素誘導物；奧馬鉑(ormaplatin)；奧沙特隆(osaterone)；奧沙利鉑
 (oxaliplatin)；歐諾黴素(oxaunomycin)；太平洋紫杉醇；太平洋紫杉
 醇類似物；太平洋紫杉醇衍生物；巴拉烏胺(palauamine)；軟脂醯基
 唑欣(palmitoylrhizoxin)；帕米麟酸(pamidronic acid)；帕納三醇
 (panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；帕拉巴汀(parabactin)；帕折普
 汀(pazelliptine)；培門冬酶(pegaspargase)；培得星(peldesine)；聚硫
 酸戊聚糖鈉(pentosan polysulfate sodium)；噴司他汀(pentostatin)；泮
 托唑(pentozole)；潘氟隆(perflubron)；培磷醯胺(perfosfamide)；紫
 蘇子醇(perillyl alcohol)；苯連氮黴素(phenazinomycin)；苯乙酸
 (phenylacetate)；磷酸酶抑制劑；比希班尼(picibanil)；鹽酸毛果芸香
 鹼(pilocarpine hydrochloride)；吡柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛
 (piritrexim)；普拉汀A(placetin A)；普拉汀B；纖維蛋白溶酶原活化因
 子抑制劑；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物；卟吩姆鈉
 (porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼松(prednisone)；丙
 基雙吡啶酮；前列腺素J2；蛋白酶體抑制劑；基於蛋白質A之免疫調
 節劑；蛋白質激酶C抑制劑；微藻蛋白質激酶C抑制劑；蛋白質酪胺
 酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紫紅素(purpurin)；9-甲
 氧基吡唑啉吡啶(pyrazoloacridine)；吡哆酸化血紅素聚氧乙烯結合
 物；raf拮抗劑；雷替曲塞(raltitrexed)；拉莫司瓊(ramosetron)；ras法
 呢基蛋白質轉移酶抑制劑；ras抑制劑；ras-GAP抑制劑；去甲基化瑞
 替普汀(retelliptine demethylated)；依替麟酸銻Re 186(rhenium Re 186

etidronate)；根黴素(rhizoxin)；核糖酶(ribozymes)；RII瑞汀醯胺(RII retinamide)；羅谷亞胺(rogletimide)；羅希吐鹼(rohitukine)；羅莫泰德(romurtide)；羅喹美克(roquinimex)；盧比龍B1(rubiginone B1)；盧伯(ruboxyl)；沙芬戈(safingol)；散特平(saintopin)；SarCNU；肌肉葉綠醇A(sarcophytol A)；沙格司亭(sargramostim)；Sdi 1模擬物；司莫司汀(semustine)；衰老衍生抑制劑1；有義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；信號轉導調節劑；單鏈抗原結合蛋白質；西索菲蘭(sizofiran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡鈉 (sodium borocaptate)；苯基乙酸鈉；索維洛(solverol)；促生長因子結合蛋白質；索納明(sonermin)；斯帕磷酸(sparfosic acid)；斯卡黴素D(spicamycin D)；螺莫司汀(spiromustine)；脾臟五肽(splenopentin)；軟海綿素1(spongistatin 1)；角鯊胺(squalamine)；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；斯蒂醯胺(stipiamide)；基質溶素抑制劑(stromelysin inhibitor)；索菲欣(sulfinosine)；超活性血管活性腸肽拮抗劑(superactive vasoactive intestinal peptide antagonist)；蘇拉斯塔(suradista)；蘇拉明(suramin)；苦馬豆素(swainsonine)；合成葡萄糖胺聚糖；他莫司汀(tallimustine)；甲碘化它莫西芬(tamoxifen methiodide)；牛碘莫司汀(tauromustine)；他紫羅汀(tazarotene)；替可加蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟(tegafur)；碲正吡喃離子(tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑(telomerase inhibitor)；替莫泊芬(temoporfin)；替莫唑胺(temozolomide)；替尼泊苷(teniposide)；四氯十氧化物；四唑明；厚果糖松草鹼(thaliblastine)；噻可拉林(thiocoraline)；血小板生成素；血小板生成素模擬物；胸腺法新(thymalfasin)；胸腺生成素受體促效劑；胸腺曲南(thymotrinan)；促甲狀腺激素；錫乙基初紫紅素(tin ethyl etiopurpurin)；替拉紫明(tirapazamine)；二氯化二茂鈦(titanocene bichloride)；特西汀(topsentin)；托瑞米芬(toremifene)；全

能性幹細胞因子；轉譯抑制劑；維甲酸(tretinoin)；三乙醯基尿苷；曲西立濱(triciribine)；三甲曲沙(trimetrexate)；曲普瑞林(triptorelin)；托烷司瓊(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)；UBC抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；泌尿生殖竇衍生之生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽(vapreotide)；維洛林B(variolin B)；載體系統；紅血球基因療法；維拉雷瑣(velaresol)；藜蘆胺(veramine)；維爾丁(verdin)；維替泊芬(verteporfin)；長春瑞濱(vinorelbine)；維夏汀(vinxaltine)；Vitaxin®；伏羅唑(vorozole)；紮諾特隆(zanoterone)；折尼鉑(zeniplatin)；亞苯甲維(zilascorb)；及淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。其他抗癌藥物為5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸(leucovorin)。該兩種藥劑在用於使用沙利度胺(thalidomide)及拓撲異構酶抑制劑之方法中時尤其有效。在一特定實施例中，本發明之抗-間皮素抗體係與吉西他濱組合使用。

診斷用途

在一個態樣中，本發明之抗-間皮素抗體適用於偵測生物樣品中間皮素之存在。如本文中所用之術語「偵測」涵蓋定量或定性偵測。在某些實施例中，生物樣品包含細胞或組織。在某些實施例中，該等組織包括正常組織及/或與其他組織相比以較高量表現間皮素之癌性組織。

在一個態樣中，本發明提供偵測生物樣品中間皮素之存在之方法。在某些實施例中，該方法包含使生物樣品與抗-間皮素抗體或抗原結合蛋白質在允許抗-間皮素抗體或抗原結合蛋白質與間皮素結合之條件下接觸及偵測抗-間皮素抗體或抗原結合蛋白質與間皮素之間是否形成複合物。

在一個態樣中，本發明提供診斷與間皮素表現增加有關之病症

的方法。在某些實施例中，該方法包含使測試細胞與抗-間皮素抗體接觸；藉由偵測抗-間皮素抗體與間皮素之結合來測定測試細胞之間皮素表現量(定量或定性)；及比較測試細胞之間皮素表現量與對照細胞(例如與測試細胞相同組織來源之正常細胞或以與該正常細胞相當之表現量表現間皮素之細胞)之間皮素表現量，其中測試細胞與對照細胞相比較高之間皮素表現量表明存在與間皮素表現增加有關之病症。在某些實施例中，測試細胞係自懷疑患有與間皮素表現增加有關之病症的個體獲得。在某些實施例中，該病症為細胞增殖性病症，諸如癌症或腫瘤。

在某些實施例中，診斷或偵測方法(諸如上述診斷或偵測方法)包含偵測抗-間皮素抗體與表現於細胞表面上之間皮素或自表面上表現間皮素之細胞獲得之細胞膜製劑中之間皮素的結合。在某些實施例中，該方法包含使細胞與抗-間皮素抗體在允許抗-間皮素抗體與間皮素結合之條件下接觸，及偵測抗-間皮素抗體與細胞表面上之間皮素之間是否形成複合物。用於偵測抗-間皮素抗體與表現於細胞表面上之間皮素之結合的例示性分析法為「FACS」分析法。

可使用某些其他方法來偵測抗-間皮素抗體與間皮素之結合。該等方法包括(但不限於)此項技術中熟知之抗原-結合分析法，諸如西方墨點法、放射免疫分析法、ELISA(酶聯免疫吸附分析法)、「夾心」免疫分析法、免疫沈澱分析法、螢光免疫分析法、蛋白質A免疫分析法及免疫組織化學法(IHC)。

在某些實施例中，抗-間皮素抗體經標記。標記包括(但不限於)直接偵測之標記或部分(諸如螢光標記、發色標記、電子緻密標記、化學發光標記及放射性標記)，以及例如經由酶促反應或分子相互作用間接偵測之部分，諸如酶或配位體。例示性標記包括(但不限於)放射性同位素 ^{32}P 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^3H 及 ^{131}I ；螢光團，諸如稀土螯合物或螢

光素及其衍生物、若丹明(rhodamine)及其衍生物、丹磺醯基(dansyl)、傘酮(umbelliferone)；螢光素酶，例如螢火蟲螢光素酶及細菌螢光素酶(美國專利第4,737,456號)；螢光素；2,3-二氫酞嗪二酮；辣根過氧化酶(HRP)；鹼性磷酸酶； β -半乳糖苷酶；葡糖澱粉酶；溶菌酶；醣氧化酶，例如葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶及葡萄糖-6-磷酸脫氫酶；雜環氧化酶，諸如尿酸酶及黃嘌呤氧化酶，其與使用過氧化氫來氧化染料前驅物之酶(諸如HRP、乳過氧化酶或微過氧化酶)偶合；生物素/抗生物素蛋白；自旋標記；噬菌體標記；穩定自由基及其類似標記。

在某些實施例中，將抗-間皮素抗體固定於不可溶基質上。固定需要分離抗-間皮素抗體或抗原結合蛋白質與在溶液中保持游離之任何間皮素。此習知地藉由在分析程序前使抗-間皮素抗體或抗原結合蛋白質不溶解來實現，如藉由吸附於水不溶基質或表面(Bennich等人，美國專利第3,720,760號)，或藉由共價偶合(例如使用戊二醛交聯)或藉由在抗-間皮素抗體或抗原結合蛋白質與間皮素之間形成複合物後使抗-間皮素抗體或抗原結合蛋白質不溶解，例如藉由免疫沈澱。

已描述本發明，提供以下實例以作說明而非限制。

實例

實例1-產生抗-間皮素抗體

免疫接種

藉由對XenoMouse™轉殖基因小鼠進行免疫接種來產生針對人類MSLN之完全人類抗體(Mendez等人，1997；Kellerman及Green, 2002)。使用常用方法對小鼠進行免疫接種。將全長間皮素cDNA與His及V5抗原標籤同框選殖至表現載體中。整個蛋白質經表現，但細胞接著裂解30 kDa MPF片段。將包含間皮素之胺基酸1-293之蛋白質序列(表示細胞膜附著之40 kDa片段)注射至小鼠中。

用10 μg 抗原與TiterMax Gold之1:1 v/v混合物進行初始免疫接種(initial immunization)。用5或10 μg 抗原與100 μg 明礬凝膠(且有時與50% TiterMax Gold)於無熱原質D-PBS中之1:1 v/v混合物進行後續增強免疫接種，接著注射三次10 μg 抗原與10 μg 間皮素抗原於明礬凝膠中之1:1 v/v混合物，接著用含10 μg 抗原之PBS進行最終增強免疫接種。詳言之，藉由在腳掌處進行皮下注射對各小鼠進行免疫接種。在第0、4、7、10、14、17、21、32及45天對動物進行免疫接種。在第13天及第20天對動物進行採血以獲得用於收穫選擇之血清。

藉由間接ELISA測定抗-間皮素抗體效價。效價值為OD讀數為背景之兩倍時血清之最大稀釋度之倒數。簡言之，以四種程度將間皮素(84聚體；1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)塗佈於Costar Labcoat通用結合聚苯乙烯96孔板上隔夜。移除含有未結合之間皮素的溶液且板用UV光(365 nm)處理4分鐘(4000微焦耳)。板用dH₂O洗滌五次。在2%乳/PBS中自1:100初始稀釋度開始以1:2稀釋度一式兩份地滴定來自用間皮素免疫接種之動物或未經處理之Xenomouse™動物之Xenomouse™小鼠血清。保留最後一個孔為空白。板用dH₂O洗滌五次。在室溫下經1小時添加山羊抗-人類IgG Fc特異性HRP結合抗體使最終濃度達到1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。板用dH₂O洗滌五次。藉由經30分鐘添加TMB來對板進行顯影且藉由添加1 M磷酸來停止ELISA。由450 nm下之光密度測定個別Xenomouse™動物之特定效價。獲取來自所有經免疫接種之Xenomouse™動物之淋巴結以用於融合。

藉由二氧化碳窒息處死經免疫接種之小鼠，且自各群組獲取並彙集淋巴結。藉由在DMEM中研磨來解離淋巴樣細胞以使該等細胞自組織中釋出，且使該等細胞懸浮於DMEM中。對該等細胞進行計數，且將每100百萬個淋巴細胞0.9 ml DMEM添加至細胞集結粒中以使該等細胞輕緩但完全再懸浮。每100百萬個細胞使用100 μl 之CD90+磁

粒，藉由將該等細胞與磁粒一起在40°C下培育15分鐘來標記該等細胞。將含有高達 10^8 個陽性細胞(或高達 2×10^9 個總細胞)之經磁性標記之細胞懸浮液加載於LS+管柱上且用DMEM洗滌該管柱。收集所有流出物作為CD90陰性部分(大部分該等細胞為B細胞)。

在50 ml錐形管中，在DMEM中以1:1比率(骨髓瘤:淋巴結)組合P3骨髓瘤細胞及B細胞富集淋巴結細胞。組合之細胞在 $800 \times g$ (2000 rpm)下離心5-7分鐘且立即自所得集結粒移除上清液。將2至4毫升鏈黴蛋白酶溶液(CalBiochem，產品目錄號53702；0.5 mg/mL於PBS中)添加至細胞中以使細胞集結粒輕緩地再懸浮。進行酶處理不超過兩分鐘且藉由添加3-5 ml FBS來停止反應。添加足夠的ECF溶液使總體積達到40 ml且混合物在 $800 \times g$ (2000 rpm)下離心5-7分鐘。移除上清液且用少量ECF溶液使細胞集結粒輕緩地再懸浮，接著添加足夠的ECF溶液使總體積達到40 ml。充分混合細胞且進行計數，接著在 $800 \times g$ (2000 rpm)下離心5-7分鐘。移除上清液且細胞再懸浮於少量ECF溶液中。添加足夠的另外ECF溶液以將濃度調節至 2×10^6 個細胞/毫升。

接著將細胞置放於電促細胞融合(ECF；Electro-Cell-Fusion)產生器(型號ECM2001，Genetronic, Inc., San Diego, CA)中且根據製造商說明書進行融合。在ECF後，在無菌條件下自融合室小心地移除細胞懸浮液且轉移至含有於DMEM中之相同體積之融合瘤培養基之無菌管中。細胞在37°C下培育15-30分鐘，接著在 $400 \times g$ (1000 rpm)下離心五分鐘。使細胞輕緩地再懸浮於少量 $1/2$ HA培養基(1瓶來自Sigma之50X HA，產品目錄號A9666及1公升融合瘤培養基)中且再用 $1/2$ HA培養基適當地調節體積(基於每個96孔板 5×10^6 個B細胞及每孔200 μ l)。充分混合細胞且將其吸入96孔板中且使其生長。在第7天或第10天，移除一半培養基，且用 $1/2$ HA培養基重新餵養細胞。

篩選抗體

1. 選擇用於ELISA之候選抗體

在培養14天後，針對間皮素特異性單株抗體篩選融合瘤上清液。用含間皮素(2 $\mu\text{g/ml}$)之塗佈緩衝液(0.1 M碳酸鹽緩衝液，pH 9.6， NaHCO_3 8.4 g/L)以50微升/孔塗佈ELISA板(Fisher，產品目錄號12 565 136)，接著在4°C下培育隔夜。在培育後，板用洗滌緩衝液(含0.05% Tween 20之PBS)洗滌3次。添加200微升/孔阻斷緩衝液(含0.5% BSA、0.1% Tween 20、0.01%硫柳汞之1× PBS)且板在室溫下培育1小時。在培育後，板用洗滌緩衝液洗滌3次。添加五十(50)微升/孔融合瘤上清液以及陽性及陰性對照且板在室溫下培育2小時。貫穿使用之陽性對照為第1組XMG2間皮素fp N160-7且陰性對照為第1組XMG2 KLH fp L627-6。在培育後，板用洗滌緩衝液洗滌三次。添加一百(100)微升/孔偵測抗體山羊抗-huIgGfc-HRP(Caltag，產品目錄號H 10507)[且在第二次篩選中添加山羊抗-hIg κ -HRP(Southern Biotechnology，產品目錄號2060-05)及山羊抗-hIg λ (Southern Biotechnology，產品目錄號2070-05)]且板在室溫下培育1小時。在第二次篩選中，篩選三組樣品(在第一次篩選中為陽性)，一組用於hIgG偵測、一組用於h κ 偵測且一組用於h λ 偵測。在培育後，板用洗滌緩衝液洗滌三次。添加一百(100)微升/孔TMB(BioFX Lab.，產品目錄號TMSK-0100-01)且使板顯影約10分鐘(直至陰性對照孔剛開始顯示顏色)，接著添加50微升/孔停止溶液(TMB停止溶液(BioFX Lab.，產品目錄號STPR-0100-01)且用ELISA板讀取器在450 nm波長下對板進行讀取。

2. FACS分析

為確定識別可溶性間皮素蛋白質之抗體亦識別結合於細胞表面時之該抗原，對表現間皮素之細胞(OvCar 8)及不表現抗原之細胞(786-0)進行FACS分析。

實例2-抗-間皮素抗體之結合親和力

使用製造商概述之一般程序，使用此項技術中熟知的分析法(Biacore®及Kinexa®)測試本發明之抗-MSLN抗體之結合親和力。數據概述於圖4中。

下文描述如使用BIAcore®生物感測器藉由表面電漿子共振評估之結合活性。簡言之，根據製造商說明書使用標準胺偶合程序及試劑使抗-人類Fc(或抗-鼠類Fc)與生物感測器晶片(亦即CM5晶片)共價偶合。在經固定之抗-Fc上注射測試抗體或對照抗體，且使用操作緩衝液(例如0.005% P20界面活性劑)使不同量的MSLN(例如人類、鼠類、大鼠或獼猴)獨立地通過無關抗體偶合晶片(陰性對照)以及塗有抗-MSLN之晶片。可用100 mM磷酸之一個10微升脈衝以10微升/分鐘實現晶片之再生。所有結合均在HBS(10 mM HEPES、0.15 M NaCl、3.4 mM EDTA、0.02% NaN₃、0.005%界面活性劑P2O，pH 7.4)或等效物中進行。定性地比較結合曲線之結合信號強度以及解離速率。測定抗體結合動力學參數(解離速率常數「 k_d 」)，例如藉由使用製造商提供之可進行全面擬合計算之軟體(例如BIA評估軟體3.0)。解離平衡常數(以pM表示)越小，抗體針對MSLN之親和力越大。

實例3-抗-間皮素抗體之間皮素物種交叉反應性

使用此項技術中熟知的分析法測試本發明抗體針對若干物種之間皮素(獼猴、大鼠、小鼠)之反應性。數據概述於圖4中。

使用短暫表現於293T細胞上之各種受體之重組形式進行FACS結合分析法以評估抗-間皮素抗體與鼠類、大鼠及獼猴間皮素直系同源物之結合。FAC分析法係藉由將融合瘤上清液與10,000至25,000個細胞一起在4°C下於PBS/2%胎牛血清/2 mM氯化鈣中培育一小時，接著用PBS/2%胎牛血清/2 mM氯化鈣洗滌兩次來進行。接著在4°C下用螢光染料標記之二級抗體處理細胞，接著進行一次洗滌。細胞再懸浮於

50 μ l PBS/2% FBS中且使用FACSCalibur™儀器分析抗體結合。

實例4-抗-間皮素抗體之ELISA交叉競爭及分組

進行交叉競爭ELISA分析以評估抗體之不同「組別(bin)」。分析法利用此項技術中熟知的技術。數據概述於圖5及圖6中且表明若干種抗體結合於與MORAb-009不同的MSLN抗原決定基；且Ab237不干擾CA-125結合，但MORAb-009干擾CA-125結合。

通常根據美國專利申請公開案第20030157730號中描述之方案對本文中所描述之某些抗體進行分組。製備小鼠抗hIgG結合珠粒以用於與初級抗體偶合。使用下式計算所需上清液之體積： $(n+10) \times 50 \mu\text{L}$ (其中 n =板上樣品之總數)。當濃度已知時，使用0.5 $\mu\text{g/mL}$ 。使珠粒儲備物輕緩地渦旋，接著在上清液中稀釋至每孔2500個各珠粒或 0.5×10^5 個/毫升之濃度且在震盪器上在黑暗中於室溫下培育隔夜，或若已知濃度為0.5 $\mu\text{g/mL}$ ，則培育2小時。在抽氣後，將50 μL 各珠粒添加至濾板之各孔中，接著藉由添加100微升/孔洗滌緩衝液且抽氣來洗滌一次。將抗原及對照物添加至濾板中(50微升/孔)，接著覆蓋且在震盪器上在黑暗中培育1小時。在洗滌步驟後，使用與初級抗體所用相同之稀釋度(或濃度(若已知))添加50 μL 未知二級抗體。接著板在震盪器上在黑暗中於室溫下培育2小時，接著進行洗滌步驟。接著，添加50微升/孔以1:500稀釋之生物素化小鼠抗hIgG且在震盪器上在黑暗中於室溫下培育一小時。在洗滌步驟後，以1:1000添加80微升/孔抗生蛋白鏈菌素-PE且在震盪器上在黑暗中於室溫下培育15分鐘。在洗滌步驟後，各孔再懸浮於80 μL 阻斷緩衝液中且使用Luminex進行讀取。結果表明單株抗體屬於不同組。來自不同組之抗體之競爭性結合支持抗體針對類似或相鄰抗原決定基之特異性。非競爭性結合支持抗體針對唯一抗原決定基之特異性。數據概述於圖5中。

功能性抗體交叉競爭

在此抗體分組型實驗集合中，在固相結合分析法中測試抗-MSLN抗體偵測重組可溶性人類MSLN之能力，其中使用一種抗體捕捉溶液中之可溶性人類MSLN且使用另一種抗體偵測經結合之人類MSLN。此格式中抗體能夠偵測MSLN表明其結合於MSLN之不同部分(不同的不相重疊的抗原決定基)，而特定抗體對無法偵測MSLN表明其結合於類似抗原決定基或重疊的抗原決定基。

將表中頂部所列之捕捉抗體(或CA125)在2°C -8°C下於PBS中以4 µg/ml之濃度固定於Nalge Nunc Maxisorb 96孔透明Elisa板上隔夜。在PBS-Tween 20 0.05%(PBS-T)中洗滌3次後，將重組可溶性MSLN於結合培養基(PBS、1% BSA、10% NGS)中添加至起始孔中以進行滴定(100 ng/ml於100 µl中)。接著使用兩倍稀釋在第8-12孔中滴定可溶性MSLN且使其與捕捉抗體一起在25°C(室溫)下培育1小時。藉由用PBS洗滌孔3次來移除未結合之MSLN。接著以1 µg/ml之濃度向孔中添加多種偵測抗體(列於表中之左側行中)且使孔在室溫下培育1小時。為量測結合之偵測抗體-小鼠抗-人類MSLN抗體(MN、MB、OV569、4H3)之結合，孔用PBS洗滌3次接著在室溫下經30分鐘將gt抗-小鼠IgG-HRP(Southern Biotech)添加至孔中。接著孔用PBS再洗滌3次且藉由添加100 µ TMB受質(K&P)對HRP信號進行顯影。藉由添加1 N硫酸來停止板顯影且用雙波長光學板讀取器對板進行讀取(450 nm-572 nm)。當偵測抗體為完全人類抗體(237、158、151)時，連同MN或MB一起添加抗體且量測MN或MB之偵測值。

結果概述於圖6中。以(+)表示之結果表示在競爭物存在下可溶性MSLN之偵測值未發生改變(MSLN結合信號降低 ≤ 2 倍)或所評估之結合對之結合/偵測之 $EC_{50} \leq 1$ ng/ml。以(-)表示之結果表示未偵測到可溶性MSLN且觀測到顯著的針對結合之交叉競爭。

實例5-抗-間皮素抗體之ADCC活性

貫穿本說明書且詳言之在實例中，在提及抗-MSLN抗體時使用術語「2X」及「3X」。該等術語係指Fc區中之取代，其經由對Fc受體之結合親和力提高來產生增強之ADCC。「2X」分子具有以下取代：S239D/I332E且「3X」分子具有以下突變：S239D/I332E/A330L。

1. 目的

測定經Fc工程改造之完全人類抗-MSLN抗體與相同的未經修飾之親本完全人類抗-MSLN抗體相比介導ADCC之能力。

2. 材料及方法

2.1 材料

效應子：正常內部供體經分離白血球(leukophoresed)，且使用Milteni AutoMacs Pro陰性選擇系統藉由Cell Purification Group自白血球群(leukopack)分離NK細胞。NK細胞在搖盪器上保持在4°C下隔夜，接著進行洗滌、計數且以 4×10^6 個細胞/毫升再懸浮於完全RPMI中以用於ADCC分析。

目標：基於MSLN表現選擇腫瘤細胞目標。對目標進行洗滌並計數。將 6×10^6 個目標再懸浮於完全RPMI中且在37°C、5% CO₂下於10 μM鈣黃綠素(Sigma #C1359-00UL CALCEIN AM，4 MM於無水DMSO中)之最終濃度下標記40分鐘。細胞於PBS中洗滌兩次，再懸浮於完全RPMI中且在37°C、5% CO₂下培育2小時。在標記後，洗滌目標細胞，重新計數且以 0.2×10^6 個細胞/毫升再懸浮於完全RPMI中以用於ADCC分析。

2.2 方法

分析係在96孔圓底組織培養板(Corning 3799)中進行。藉由將10 μL抗體添加至100 μL含有10% FCS之完全RPMI中(1:10稀釋)來滴定20 μg/mL至0.0002 μg/mL之抗體。添加50 μL經鈣黃綠素標記之目標以含有10,000個細胞。目標細胞及各種濃度之抗體在4°C下培育40分鐘，

接著添加50 μ L NK細胞效應子以含有100,000個細胞(10:1 E:T比率)。培養物在37°C下培育4小時，接著抽出上清液且藉由用Wallac Victor II 1420 Multilable HTS計數器量測485-535 nm下之螢光來分析鈣黃綠素釋放量。藉由用Igepal 630清潔劑(每孔3 μ L)溶解六個孔中之經標記之目標來測定100%溶解值且藉由僅量測來自目標之上清液中之螢光來測定自發性溶解值。

2.3 統計分析

特異性溶解百分比(%)定義為(樣品螢光)-(自發性溶解螢光)/(100%溶解-自發性溶解螢光)。藉由僅含有目標之孔測定自發性溶解且藉由用IGEPAL CA 630清潔劑使目標溶解之孔測定100%溶解。將原始數據輸入具有嵌入公式之Excel試算表中以計算特異性溶解%且將所得值轉移至繪圖程式(GraphPad Prism)中將數據轉化為曲線擬合圖形。用GraphPad進行後續分析(線性回歸計算)以產生EC₅₀值。

3. 結果及論述

與對照性hIgG1抗體一起培育之孔中之效應子NK細胞不能介導對經鈣黃綠素標記之目標細胞之殺死，而具有某些完全人類抗-MSLN抗體之孔中之效應子能夠介導上述作用，如由特異性溶解活性(特異性溶解%)量測。

4. 結論

ADCC增強之抗-MSLN及WT抗-MSLN抗體均能夠誘導NK介導之對表現MSLN之目標腫瘤細胞之殺死。ADCC增強之抗-MSLN抗體與親本未經修飾之抗-MSLN抗體相比介導顯著較高程度的殺死作用。

實例6-抗-間皮素抗體之CDC活性

1. 研究標題：抗-MSLN抗體介導表現間皮素之腫瘤細胞之補體依賴性細胞毒性

2. 縮寫及術語定義清單

縮寫或術語	定義/說明
FBS	胎牛血清
CDC	補體依賴性細胞毒性(分析法)
CO ₂	二氧化碳
mL	毫升
μL	微升
n	數目
SEM	標準平均誤差
°C	攝氏度
PI	碘化丙錠
Ab	抗體
IgG1	G1類免疫球蛋白
HuIgG1	G1類人類免疫球蛋白
237 WT	Hu-抗hu間皮素-2.37-IgG 1, WT
237 3x	Hu-抗hu間皮素-237-IgG 1, 3x
237(低海藻糖)	Hu-抗hu間皮素-237-IgG1, 純系6F11
cBU69 WT	嵌合抗-人類CD27L IgG1, WT
cBU69 3x	嵌合抗-人類CD27L IgG1, 3x

3. 目的

目的為測定Fc增強之抗-人類間皮素237 3x或237(低海藻糖)與野生型抗-間皮素抗體237 WT相比介導CDC之能力。

4. 材料及方法

4.1 材料

4.1.1 測試材料

抗體藥物結合物	來源	調配物
來自人類血漿之人類IgG ₁ κ	Sigma, St. Louis, MO	20 nM tris緩衝生理食鹽水, pH 8.0。
237 WT	Amgen Inc., Seattle, WA	20 nM tris緩衝生理食鹽水, pH 8.0。
237 3x	Amgen Inc., Seattle, WA	
237(低海藻糖)	Amgen Inc., Seattle, WA	
cBU69 WT	Amgen Inc., Seattle, WA	
cBU69 3x	Amgen Inc., Seattle, WA	

4.1.2 試劑

- 目標細胞：Ovcar 8, 卵巢癌細胞表現間皮素(65,000個MSLN/位點)及CD27L。生長培養基含有1 L DMEM + L-麩醯胺酸 + 10% FBS + 10 ml MEM非必需胺基酸 + 10 ml HEPES + 1 ml β-巰基乙醇 +

5 ml 青黴素/鏈菌素 + 10 ml 丙酮酸鈉(=cDMEM)。

- 幼兔補體(Rt C')(Cederlane, Burlington, Ontario, Canada, 目錄號CL-3441-S, 批號75540805)。

- 藉由在水浴中於56°C下培育補體30分鐘接著立即恢復至4°C來產生熱不活化(HI)補體。熱不活化補體係在熱不活化後的1小時內使用。

- 分析培養基：具有1%熱不活化FBS之DMEM(基礎培養基)。

- 碘化丙錠(PI)(Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, 目錄號11348639001, 批號93352020)。

- Hoechst 33342 (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR, 目錄號H21492, 批號24982W)。

4.2 方法

4.2.1 製備腫瘤細胞

Ovcar 8細胞用分析培養基(DMEM加1% FBS)洗滌一次且再懸浮於分析培養基中。細胞在96孔組織培養板中以每孔100 μ L接種，其中細胞密度為每孔 0.5×10^4 個細胞。細胞在37°C、5% CO₂下培育隔夜。

4.2.2 用補體及對照抗體處理細胞

如下表中所概述在分析培養基中製備濃縮兩倍的補體。用板洗滌器移除96孔板中細胞中之培養基。接著以50微升/孔將2x兔補體添加至板中之細胞中。

用於在分析培養基中製備2x濃縮兔補體之表格

2x補體	補體(ml)	分析培養基(ml)	總體積(ml)
20% HI兔C'(無活性)	0.5	2	2.5
20% 無HI兔C'(活性)	1.5	6	7.5

如以下實驗設計中所示以50微升/孔將濃縮兩倍的抗體添加至細胞中使最終濃度達到10 μ g/mL。在開始培養時，各孔中之總體積為

100 μ L。細胞在37 $^{\circ}$ C、5% CO₂下連續培育五小時。

實驗設計：96孔板之板佈局圖(plate map)。各樣品一式兩份地將抗體添加至孔中，其中總體積為100微升/孔。

注意：數據係自NB 105783獲得。Rt C'係指幼兔補體；無活性C'係指熱不活化補體。

4.2.3 用ArrayScan板讀取器量測細胞毒性

- 在培育5小時後，將150 μ L溫的含2% FBS之PBS添加至各孔中。板在1000 rpm下離心5分鐘。用板洗滌器棄去培養基，其中板洗滌器之針設定在允許50 μ L培養基離開各孔之高度。

- 將在含有2% FBS之PBS溶液中以1:1000稀釋度製備之Hoechst 33342及碘化丙錠(PI)之混合物以100微升/孔添加至細胞中。

- 用ArrayScan VTI HCS讀取器(第6版，Cellomics, Thermo Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)，藉由BioApplication「目標活化(Target Activation)」使用20 $\times$ 物鏡來分析樣品。過濾設定說明於下表中。各孔中計數到至少200個細胞。

通道	目標	標記	螢光	過濾器
1	所有細胞之核酸	Hoechst 33342	UV/460 nm	DAPI
2	死亡細胞之核酸	碘化丙錠	488/>575 nm	TRITC

4.3 統計分析

使用Prism 4.01(GraphPad, San Diego, CA)進行統計分析。曲線展示細胞毒性%與Ab濃度(μ g/mL)之對數之間的關係。除單孔中量測之對照抗體外，Y軸中之細胞毒性%係由來自ArrayScan讀取器之輸出特徵之所選目標%表示且表示為兩個重複量測值(n=2)之平均值 $\pm$ 標準平均誤差(SEM)。

5. 支持數據

5.1 圖式

在與針對Ovcar 8之10%兔補體一起培育5小時後，間皮素

HuG1(純系237)之所有WT、3x及低海藻糖形式均未展示任何補體依賴性細胞毒性(CDC)介導之殺死。

Ovcar8細胞暴露於抗-間皮素WT或Fc增強之抗體或其陰性對照huG1以及陽性對照cBu69及cBU69 3x(以10 μg/mL開始)(上圖)。接著細胞用最終濃度為10%之活性或無活性(56℃，30')兔補體(Rt C')處理(上板及下板)。在37℃、5% CO₂下培育5小時後，由ArrayScan讀取器「所選目標%」之輸出特徵量測CDC介導之殺死作用以偵測陽性PI與Hoechst之間的百分比，從而獲得細胞毒性%。除用於對照之單孔外，數據係以兩個重複量測值(n=2)之平均值及平均標準誤差(SEM)表示。此研究之結果概述於圖7-9中且表明沒有抗-MSLN抗體顯示CDC介導之細胞殺死作用。

實例7-抗-間皮素抗體之ADCP活性

抗-MSLN抗體介導表現間皮素之腫瘤細胞之抗體依賴性細胞吞噬作用

1. 縮寫及術語定義清單

縮寫或術語	定義/說明
FBS	胎牛血清
RPMI	洛斯維帕克紀念研究所(Roswell Park Memorial Institute)
CO ₂	二氧化碳
mL	毫升
μL	微升
n	數目
NA	不適用
SEM	標準平均誤差
℃	攝氏度
ATCC	美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection)
RT	室溫
Ab	抗體
IgG1	G1類免疫球蛋白
HuIgG1	G1類人類免疫球蛋白
ADCP	抗體依賴性細胞吞噬作用(分析法)
237 WT	Hu-抗hu間皮素-2.37-HuIgG1，WT
237 3x	Hu-抗hu間皮素-237-HuIgG1，3x

237(低海藻糖)
EC₅₀

Hu-抗hu間皮素-237-HuIgG1，純系6F11
最大有效濃度之一半

2. 目的

測定抗-MSLN抗體介導ADCP之能力。

3. 材料及方法

3.1 材料

3.1.1 測試材料

抗體藥物結合物

237 WT

237 3x

237(低海藻糖)

來自人類血漿之人類IgG1 κ (目錄號I5154，1 mg；Sigma, St. Louis, MO)

20 nM tris緩衝生理食鹽水，pH 8.0

3.1.2 試劑

- 目標細胞：Ovcar 8，卵巢癌細胞表現間皮素(65,000個MSLN/位點)及CD27L。生長培養基含有1 L DMEM + L-麩醯胺酸 + 10% FBS + 10 ml MEM非必需胺基酸 + 10 ml HEPES + 1 ml β -巰基乙醇 + 5ml 青黴素/鏈菌素 + 10 ml丙酮酸鈉(=cDMEM)

- 效應子：正常內部供體#1193為使用Milteni AutoMacs Pro陰性選擇系統藉由Cell Purification Group(Amgen Inc., Seattle, WA)自人類周邊血液分離之單核細胞。細胞在搖盪器上保持在4℃下隔夜，接著進行洗滌、計數且再懸浮於完全RPMI中以用於ADCP分析。

- 用於一般細胞標記之PKH67綠色螢光細胞連接子(Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO.，目錄號PKH67-GL，批號076K0463)。

- CD11b-生物素：小鼠抗人類CD11b/Mac-1單株抗體，純系ICRF44，IgG1， κ (eBioscience, San Diego, CA.，目錄號13-0118-82，批號E026682)。

- 抗生蛋白鏈菌素，Alexa 568結合物(Molecular Probes, Inc. Eugene, OR.，目錄號S-11226，批號34757A)。

- Hu M-CSF：重組人類M-CSF(R&D Systems, Minneapolis, MN.，目錄號216-MC-025，批號MVND 16061)。

3.2 方法

第0天：自經純化單核細胞分化人類巨噬細胞

自人類周邊血液陰性選擇單核細胞且與含有10% FBS之RPMI 1640培養基一起儲存於4°C冷卻室中隔夜。接著單核細胞與200 μ L巨噬細胞生長培養基(含有10% FBS及40 ng/ml Hu M-CSF之RPMI 1640)一起以200,000個細胞/孔接種於48孔組織培養板中且在37°C、5% CO₂下培育5-7天以使單核細胞分化為巨噬細胞。

第6天：執行ADCP分析

1. 用PKH67綠色染料標記目標細胞，最終濃度為 2×10^{-6} M PKH67染料

- 收集腫瘤細胞且用PBS藉由使細胞離心(400' g)5分鐘來洗滌一次。

- 在細胞離心後，小心吸出上清液，但剩餘不超過25 mL上清液。

- 將四微升PKH67乙醇染料溶液(儲備物濃度為 4×10^{-6} M)添加至聚丙烯管中來自套組之1 ml稀釋劑C中且充分混合。

- 細胞集結粒在聚丙烯管中以 20×10^6 個之密度再懸浮於1 mL稀釋劑C中。

- 藉由輕緩地吸取將細胞快速轉移至染料工作溶液中以確保完全

分散。

- 混合物在室溫下隨週期性混合培育4分鐘。
- 將兩毫升完全活化FBS添加至細胞中以停止染色且在室溫下培育1分鐘以允許過量染料結合。
- 將四十毫升含有10% FBS之RPMI添加至細胞中且藉由使細胞離心(400' g)10分鐘來洗滌一次。
- 用40 mL培養基使細胞集結粒再懸浮且轉移至新管子中。
- 細胞再用培養基RPMI + 10% FBS洗滌三次，用巨噬細胞生長培養基(含有10% FBS及40 ng/ml Hu M-CSF之RPMI 1640)洗滌一次。
- 對細胞進行計數且用巨噬細胞生長培養基以 1×10^6 個細胞/毫升(使T:E比率為1:2)使其懸浮。

2. 用抗體處理腫瘤細胞以獲得抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)

- 在巨噬細胞生長培養基中製備抗體稀釋物。濃縮該等稀釋物使其達到為最終濃度的四倍之濃度。
- 為將PKH67綠色標記之目標細胞與抗體一起預先培育，將300 μ l 4倍濃縮之抗體與300 μ l綠色標記之腫瘤細胞混合且在4°C下培育30分鐘。
- 如以下實驗設計表中所指示，將綠色標記之腫瘤細胞與抗腫瘤抗體之混合物以每孔200微升添加至48孔板中之巨噬細胞中。最終體積為每孔0.4毫升。目標細胞與效應細胞(巨噬細胞)之比率為1:2。
- 細胞在37°C、5% CO₂下培育一小時。

實驗設計：48孔板之板佈局圖。每次處理係一式兩份地進行

3. 用巨噬細胞標記對巨噬細胞進行對比染色

- 用胰蛋白酶-維爾烯(Versene)混合物分離48孔板中之目標細胞及巨噬細胞。
- 將細胞轉移至96孔板塊中(每孔2.2 ml體積)且用預先溫熱之

FASC洗滌溶液藉由在400' g下旋轉板塊5分鐘來洗滌一次，接著棄去上清液。

- 巨噬細胞用其標記CD11b-生物素(在阻斷溶液中以1:200稀釋)在冰上染色10分鐘，其中每孔100 μ l。

- 在洗滌細胞一次後，在冰上用以1:1000稀釋之抗生蛋白鏈菌素Alexa 568偵測巨噬細胞10分鐘。

- 在用PBS洗滌細胞1次後，細胞在室溫下用含4%甲醛之PBS固定20分鐘。接著細胞用dH₂O洗滌1次。

- 細胞集結粒用水(每孔200微升)再懸浮且以100微升/孔轉移至96孔板中。可視需要密封板且在4°C下儲存隔夜。

4. 用ArrayScan VTI HCS讀取器(第6版，Cellomics Inc. Thermo Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)，藉由目標活化BioApplication使用20×物鏡定量量測吞噬作用活性。過濾器設定說明於下表中。各孔中計數到至少200個細胞。

用於ADCP之過濾器設定：

通道	目標	標記	螢光
1	巨噬細胞	Ms-抗Hu CD11b生物素抗生蛋白鏈菌素Alexa 568	紅色
2	腫瘤細胞	PHK67	綠色

3.3 統計分析

使用Prism 4.01(GraphPad, San Diego, CA)進行統計分析。曲線展示腫瘤細胞吞噬作用%與抗體濃度(ng/ml)之對數之間的關係。腫瘤細胞吞噬作用百分比係由所選區域中與巨噬細胞重疊之腫瘤細胞與總巨噬細胞相比之百分比表示且由ArrayScan讀取器之輸出特徵「目標計數%」獲得。百分比值可表示為兩個重複量測值(n=2)之平均值+/-標準平均誤差(SEM)。使用非線性回歸分析(S形劑量反應曲線擬合)測定EC₅₀。針對最大及最小信號校正數據且擬合成S形劑量反應曲線。

4. 支持數據

4.1 抗-MSLN抗體誘導人類巨噬細胞吞噬Ovcar 8細胞

抗-MSLN抗體介導針對Ovcar 8細胞之ADCP活性。使用ArrayScan VTI板讀取器在20倍放大率下捕捉吞噬作用影像。綠色染料標記之腫瘤細胞暴露於抗-MSLN抗體(237低海藻糖MSLN)或其陰性對照HuG1。接著細胞與人類巨噬細胞以2:1之比率(效應子:腫瘤)混合。在37°C、5% CO₂下培育1小時後，用標記CD11b-生物素加抗-抗生蛋白鏈菌素(α SA)Alexa 568(紅色)偵測巨噬細胞。圖10含有該等實驗結果之照相影像。

在培育1小時後，在Ovcar 8中與237 WT相比，Fc增強之抗-間皮素HuG1、純系237-3x及237-低海藻糖增強腫瘤細胞吞噬作用

抗-MSLN抗體介導人類巨噬細胞之ADCP活性。表現間皮素之腫瘤細胞株Ovcar 8暴露於237 WT或Fc增強之Abs、237 3x及237(低海藻糖)或其陰性對照HuG1。接著細胞與人類巨噬細胞以2:1之比率(效應子:腫瘤)混合。在37°C、5% CO₂下培育1小時後，用標記CD11b偵測巨噬細胞。由ArrayScan VTI讀取器之輸出特徵「所選目標%」量測Y軸中之ADCP活性以偵測吞噬至巨噬細胞中之腫瘤細胞%。數據係以兩個重複量測值(n=2)之平均值及標準平均誤差(SEM)表示。圖11概述該等結果。

實例8-可溶性MSLN結合對比表面MSLN結合

進行實驗以測定抗-MSLN抗體ab237針對原生表面結合MSLN及可溶性MSLN之結合親和力。測定到與可溶性MSLN相比，ab237以30倍選擇性結合原生表面結合MSLN。

與重組可溶性MSLN相比，237抗-MSLN以較大親和力結合表現於細胞表面上之原生人類MSLN

		ab237
結合親和力K _D	可溶性rHuMSLN [#]	97 pM
	原生Hu MSLN [*]	3.5 pM

利用KinExA技術評估237抗體與表現原生人類MSLN之N87腫瘤細胞之平衡結合性。237與原生人類MSLN之結合結果係以平衡結合常數或 K_D (pM)表示。藉由Biacore分析法，在溶液中評估237與重組人類可溶性MSLN(可溶性rHuMSLN)之結合性。用Biacore感測器晶片捕捉237抗體，且使含有可溶性rHuMSLN之溶液流過晶片直至達到結合平衡。量測締合常數及解離常數，且其結果係以平衡結合常數或 K_D (pM)表示。結果顯示，在溶液中，237 mAb與表現於細胞表面上之原生MSLN之結合性比可溶性MSLN優良30倍。

實例9-抗-間皮素抗體之活體內功效

進行活體內實驗以評估本發明抗-MSLN抗體之功效。該等實驗所產生之數據概述於圖15-17中。

在N87胃癌異種移植模型中評估Fc增強之237抗-MSLN於活體內介導抗腫瘤活性之能力。在植入前，將小鼠條形碼晶片植入將接收腫瘤植入物之CB-17/SCID小鼠中。將100 μ l N87胃癌細胞(2×10^6)於等體積之減少生長因子之基質膠(Matrigel)(BD)中植入皮下。在植入後，立即用237 mAb或對照性mAb處理動物(如圖15(左圖)中所示)或在腫瘤植入後第四天開始處理(圖15(右圖)、圖16及圖17)。當延遲至腫瘤植入後第4天才開始處理時，量測腫瘤且將小鼠隨機分為10個處理組，使得在開始處理前各組之平均腫瘤體積類似。

對照性IgG1抗體、237或MorAb-009(圖16)係依各圖中指示之劑量每週兩次持續三週經腹膜內投與。吉西他濱係依指示，在腫瘤植入後第4、7及11天根據圖15(左圖)、16及17中指示之劑量經腹膜內投與。每兩週一次量取垂直量測值、使用測徑規進行電子量測且在xls試算表中記錄與條形碼讀數相關之量測值，來評估腫瘤體積。對照物處理之N87腫瘤在第28-30天時通常達到 $>1000 \text{ mm}^3$ ，因此其為所設計之研究結束點，結果呈現於圖15及16中。在237與吉西他濱組合之組

合異種移植研究(圖17)中，研究進行了約55天，因為抗腫瘤作用更顯著且實驗結果之一為評估處理耐久性。其結果係以隨時間推移之平均腫瘤體積 $\pm$ 標準平均誤差表示。使用重複量測值ANOVA，接著使用杜氏(Dunnett's)事後分析進行多重比較(Graph Pad Prism, 5.0)來評估各組之間的統計差異。當比較一個處理組與另一個處理組之抗腫瘤作用時， p 值 <0.05 視為可指示處理組之間的統計差異。

實例10-MSLN BiTE結合

用細胞上親和力分析法(on-cell affinity assay)測定MSLN-BiTE與表現於細胞中之細胞膜結合目標之結合。在微量滴定板中，每孔 3×10^4 個細胞與MSLN-BiTE蛋白質一起在劑量反應中於 4°C 下培育16-22小時。細胞用流動緩衝液(含有2%胎牛血清及0.01%疊氮化鈉之PBS)洗滌兩次，接著再懸浮於流動緩衝液中且與經Alexa Fluor-647標記之抗His Fab一起在 4°C 下培育50分鐘。在培育後固定細胞以最佳化螢光信號之偵測。接著將細胞洗滌兩次且再懸浮於含有碘化丙錠($1 \mu\text{g/ml}$)之流動緩衝液中。藉由流動式細胞測量術關於對Alexa Fluor-647呈陽性之活細胞來進行細胞分析。由Alexa Fluor-647陽性細胞之劑量反應曲線測定 EC_{50} 值。

圖20展示代表性MSLN-BiTE蛋白質與NCI-N87胃癌細胞中之人類MSLN及HPB-ALL細胞中之人類CD3之結合之結果。下圖中之實線指示 V_H - V_L 定向且虛線指示 V_L - V_H 定向。圖21展示代表性MSLN-BiTE蛋白質與OVCAR-8卵巢癌細胞中人類MSLN及293T細胞(經人類MSLN或獼猴MSLN短暫轉染)中人類或獼猴MSLN之結合之結果。

實例11-MSLN BiTE T細胞活化

OVCAR-8細胞以40,000個細胞/孔與未受刺激之泛T細胞(ALL CELLS)(效應子:目標細胞比率=10:1)及BiTE蛋白質一起培育。T細胞用 $5 \mu\text{M}$ CFSE染料預先標記。MEC14-BiTE係針對鼠類抗-甲氧丙酸

(anti-Mecoprop)且為分析法中之陰性對照(Osada等人, Br. J. Cancer 2010)。西妥昔單抗-BiTE為由西妥昔單抗抗-EGFR抗體產生之BiTE(Lutterbuese等人, PNAS 2010)，其由於OVCAR-8細胞中EGFR之表現而在此分析法中充當陽性對照。細胞激素產生及T細胞活化均由此分析法測定。

在第24小時，移除上清液之等分試樣且藉由多工ELISA分析法(Meso Scale Discovery)分析細胞激素之產生。簡言之，用針對相關目標細胞激素之抗體預先塗佈微量滴定碟中之孔內的斑點。將由BiTE、腫瘤細胞及T細胞之培育產生之上清液添加至細胞激素分析板之孔中，接著藉由化學發光偵測試劑偵測細胞激素與結合抗體之結合。用板讀取器對化學發光信號進行定量且由劑量反應曲線計算EC₅₀值。由BiTE與表現目標之腫瘤細胞及T細胞之反應產生之細胞激素包括：IL-6 (圖22及圖24中展示)、TNF- α 、IFN- γ 、MCP-1、IL-1B、IL-2、IL-4、IL-10、IL-12及IL-13。其他細胞激素分析之結果概述於圖23中。

在第48小時，藉由CD25⁺或CD69⁺ T細胞增加來分析剩餘上清液之T細胞活化。在流動緩衝液中洗滌T細胞，接著與針對CD25、CD69之單株抗體或同型對照抗體一起在室溫下培育30分鐘。接著用流動緩衝液洗滌細胞兩次且藉由流動式細胞測量術分析CD25陽性或CD69陽性T細胞之增量。藉由標繪各劑量下CD25⁺或CD69⁺細胞之數目來獲得劑量反應曲線。CD25⁺細胞之增量展示於圖22及圖24中。亦在流動式細胞測量術實驗中藉由量測CSFE信號(有絲分裂指數之標記)之損失來評估T細胞增殖(數據未示)。

實例12-MSLN-BiTE細胞毒性

大體上如以上實例5中所描述進行MSLN-BiTE分子之細胞毒性分析，但使用泛T細胞作為效應細胞。BiTE蛋白質與表現MSLN之腫瘤

細胞OVCAR-8(2500個細胞/孔)及未受刺激之泛T細胞(來源：ALL CELLS)(效應子:目標細胞比率=10:1)一起在微量滴定板中於37℃、5% CO₂下培育48小時。接著細胞用10 μM Hoechst 33342染色以顯現細胞核，且用2 μM碘化丙錠染色以特異性標記死亡細胞之細胞核。在與DNA染色物一起在37℃、5% CO₂下培育90分鐘後，藉由高含量成像(ArrayScan)掃描微板孔以捕捉細胞影像。使用下式計算特異性細胞毒性百分比：[1-活目標細胞計數(+BiTE)/活目標細胞計數(-BiTE)]×100。結果概述於圖25及圖26中。

實例13-MSLN-BiTE之活體內功效

混雜物模型：

同時將 5×10^6 個NCI-N87胃癌細胞及 2.5×10^6 個人類PBMC(效應子:目標細胞比率=1:2)之混合物皮下植入無胸腺裸雌性小鼠(Harlan)之側腹中。每天一次持續10天藉由腹膜內(ip)注射向小鼠投與含有2.37 scFv及8H9 CD3之MSLN-BiTE(P73362)或媒劑對照物。各給藥組含有10隻小鼠。每3-4天測定腫瘤尺寸之測徑規量測值直至第28天研究結束。在整個研究期間保持體重。結果概述於圖27中。

BiTE篩選模型：

在側腹上的不同位點將四種異種移植物模型細胞株皮下植入無胸腺裸雌性小鼠(Harlan)中(參見圖28及圖29中之圖形)。各癌細胞株用螢光素酶標記且與自PBMC分離之人類泛T細胞以1:1(各 5×10^5 個細胞)混合。此處使用之BiTE篩選模型測試NCI-N87細胞(53,000個MSLN位點/細胞)、OVCAR-8細胞(65,000個MSLN位點/細胞)、SK-OV-3細胞(15,000個MSLN位點/細胞)及A2780細胞(MSLN-陰性)。在第1天藉由Xenogen成像來量測基線細胞螢光素酶信號。每天一次持續11天向小鼠腹膜內投與MSLN-BiTE或媒劑，其中每個給藥組含有5隻小鼠。每3天(第1、4、7及11天)量測細胞螢光素酶信號以監測腫瘤生長。藉

由螢光素酶信號之倍數變化來測定腫瘤生長抑制。

在一項研究中，測試含有 2.37 scFv 及 8H9 CD3 之 MSLN-BiTE(P73362)之作用。此研究表明MSLN-BiTE在BiTE篩選模型中具有活性。表現MSLN之癌細胞株之生長受到抑制，且MSLN-陰性細胞株A2780之生長不受影響。結果概述於圖28中。

在另一項研究中，測試 MSLN-BiTE 蛋白質 2.37HL-BiTE 及 1.33HL-BiTE(其使用I2C CD3)之活體內活性。該兩種MSLN-BiTE蛋白質在BiTE篩選中均具有活性且抑制表現MSLN之細胞株之腫瘤生長。結果概述於圖29中。

MSLN-BiTE之血漿藥物動力學表明BiTE含量隨劑量增加而增加，與對腫瘤生長之劑量依賴性作用一致(圖30)。

本文中引用之所有參考文獻均以全文引用的方式併入本文中以獲得其所有教示內容且用於所有目的。

本發明之範疇不受本文中所描述之特定實施例限制，該等特定實施例僅意欲作為本發明之個別態樣之說明，且可創造功能上等效的方法及組分。事實上，熟習此項技術者將自先前描述及隨附圖式顯而易見除本文中所展示及描述以外的本發明之各種修改。該等修改意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇內。

【符號說明】

無

序列表

<110> 美商安美基公司

<120> 抗-間皮素結合劑

<130> A-1719-WO-PCT

<140>

<141>

<150> 61/789,678

<151> 2013-03-15

<150> 61/665,139

<151> 2012-06-27

<160> 195

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 2187

<212> DNA

<213> 智人

<400> 1	
tgccaggctc tccacccccca ctcccccaatt gaggaaccg aggcagagga ggctcagcgc	60
cacgcactcc tccttctgcc tggccggcca ctcccgctctg ctgtgacgcg cggacagaga	120
gctaccggtg gaccacgggt gcctccctcc ctgggatcta cacagaccat ggcccttgcca	180
acggctcgac cccgtgttggg gtccctgtggg acccccgccc tcggcagcct cctgttcctg	240
ctcttcagcc tcggatgggt gcagccctcg aggaccctgg ctggagagac agggcaggag	300
gctgcgcccc tggacggagt cctggccaac ccacctaac tttccagcct ctccccctgc	360
caactccttg gcttcccgctg tgcggagggtg tccggcctga gcacggagcg tgtccgggag	420
ctggctgtgg ccttggcaca gaagaatgtc aagctctcaa cagagcagct gcgctgtctg	480
gctcaccggc tctctgagcc ccccgaggac ctggacgccc tcccattgga cctgtctgta	540
ttcttcaacc cagatgcgtt ctcggggccc caggcctgca cccgtttctt ctcccgcatc	600
acgaaggcca atgtggacct gctcccagg ggggctcccc agcgacagcg gctgtctcct	660
gcggctctgg cctgtctgggg tgtgcggggg tctctgtga gcgaggctga tgtgcgggct	720
ctgggaggcc tggcttgca cctgcctggg cgctttgtgg ccgagtcggc cgaagtgtg	780
ctaccccggc tggtagctg cccgggaccc ctggaccagg accagcagga ggcagccagg	840
gcggctctgc agggcggggg acccccttac ggcccccggt cgacatggtc tgtctccacg	900
atggacgctc tgcggggcct gctgccgtg ctgggccagc ccatcatccg cagcatcccg	960
cagggcctcg tggccgcgtg gcggcaacgc tcctctcggg acccatcctg gcggcagcct	1020
gaacggacca tcctccggcc gcggttccgg cgggaagtgg agaagacagc ctgtccttca	1080
ggcaagaagg cccgcgagat agacgagagc ctcatcttct acaagaagtg ggagctggaa	1140
gcctgcgtgg atgcggccct gctggccacc cagatggacc gcgtgaacgc catccccttc	1200
acctacgagc agctggacgt cctaaagcat aaactggatg agctctaccc acaaggttac	1260
cccgagctctg tgatccagca cctgggctac ctcttctca agatgagccc taggacatt	1320
cgcaagtgga atgtgacgtc cctggagacc ctgaaggctt tgcttgaagt caacaaaggg	1380
cacgaaatga gtcctcaggi ggccaccctg atcgaccgtt ttgtgaaggg aaggggccag	1440

ctagacaaag acaccctaga caccctgacc gccctctacc ctgggtacct gtgtccctc 1500
agccccgagg agctgagctc cgtgcccccc agcagcatct gggcggtcag gccccaggac 1560
ctggacacgt gtgacccaag gcagctggac gtccctctatc ccaaggcccg ccttgcttcc 1620
cagaacatga acgggtccga atacttcgtg aagatccagt ccttcctggg tggggccccc 1680
acggaggatt tgaaggcgct cagtcagcag aatgtgagca tggacttggc cacgtlcatg 1740
aagctgcgga cggatgcggt gctgccgttg actgtggctg aggtgcagaa acttctggga 1800
ccccacgtgg agggccctgaa ggcggaggag cggcaccgcc cggatgcgga ctggatccta 1860
cggcagcggc aggacgacct ggacacgctg gggctggggc tacaggggcg catccccaac 1920
ggctacctgg tcctagacct cagcatgcaa gaggccctct cggggacgcc ctgcctccta 1980
ggacctggac ctgttctcac cgtccctggca ctgtctctag cctccacctt ggcctgaggg 2040
ccccactccc ttgtggccc cagccctgct ggggatcccc gcctggccag gagcaggcac 2100
gggtgggtccc cgttccaccc caagagaact cgcgctcagt aaacgggaac atgccccctg 2160
cagacacgta aaaaaaaaaa aaaaaaa 2187

<210> 2
<211> 630
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2
Met Ala Leu Pro Thr Ala Arg Pro Leu Leu Gly Ser Cys Gly Thr Pro
1 5 10 15

Ala Leu Gly Ser Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Leu Gly Trp Val Gln
20 25 30

Pro Ser Arg Thr Leu Ala Gly Glu Thr Gly Gln Glu Ala Ala Pro Leu
35 40 45

Asp Gly Val Leu Ala Asn Pro Pro Asn Ile Ser Ser Leu Ser Pro Arg
50 55 60

Gln Leu Leu Gly Phe Pro Cys Ala Glu Val Ser Gly Leu Ser Thr Glu
65 70 75 80

Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln Lys Asn Val Lys Leu
85 90 95

Ser Thr Glu Gln Leu Arg Cys Leu Ala His Arg Leu Ser Glu Pro Pro
100 105 110

Glu Asp Leu Asp Ala Leu Pro Leu Asp Leu Leu Leu Phe Leu Asn Pro
115 120 125

Asp Ala Phe Ser Gly Pro Gln Ala Cys Thr Arg Phe Phe Ser Arg Ile
130 135 140

Thr Lys Ala Asn Val Asp Leu Leu Pro Arg Gly Ala Pro Glu Arg Gln
145 150 155 160

Arg Leu Leu Pro Ala Ala Leu Ala Cys Trp Gly Val Arg Gly Ser Leu
165 170 175

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

201420600

465 470 475 480

Leu Asp Val Leu Tyr Pro Lys Ala Arg Leu Ala Phe Gln Asn Met Asn
485 490 495

Gly Ser Glu Tyr Phe Val Lys Ile Gln Ser Phe Leu Gly Gly Ala Pro
500 505 510

Thr Glu Asp Leu Lys Ala Leu Ser Gln Gln Asn Val Ser Met Asp Leu
515 520 525

Ala Thr Phe Met Lys Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr Val
530 535 540

Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly Leu Lys Ala
545 550 555 560

Glu Glu Arg His Arg Pro Val Arg Asp Trp Ile Leu Arg Gln Arg Gln
565 570 575

Asp Asp Leu Asp Thr Leu Gly Leu Gly Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn
580 585 590

Gly Tyr Leu Val Leu Asp Leu Ser Met Gln Glu Ala Leu Ser Gly Thr
595 600 605

Pro Cys Leu Leu Gly Pro Gly Pro Val Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu
610 615 620

Leu Ala Ser Thr Leu Ala
625 630

<210> 3
<211> 2135
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 3	
ggacagctgc ttcccaggc ccaaaagccc ctctgttgtc tccaaacagt ggtgigggtt	60
gaggggtggg acaagtgggg acctcagagt catgttatc cacagaccat ggcttggca	120
acagctcgac ccttgcitgg gtctcttgga agtcccatct gcagccgaag ctacctactg	180
ctcttcttta gcttgggtg gataccacgt ctgcagaccc agactacaaa gacaagccag	240
gaggccacac tcttccatgc tgtgaacggt gccgtgact ttgccagict cccacaggc	300
ctctttcttg gccctacatg tgaggaggta tctgacctga gcatggaaca agccaagggg	360
ctggctatgg ctgtaagaca gaagaacatt acactccggg gacatcagct gcgttgtctg	420
gcacgtcggc ttcttaggca cctcaccgac gaggaactga atgctcttcc actggacctg	480
ctgctcttcc tcaaccagc catgtttcca gggaacagg ctgttgccca ctcttcttcc	540
ctcatctcta aagccaalgt ggalgtactc ccacggagggt ctctggagcg ccagaggctg	600
ctgalggagg ctctgaagtg ccagggcgctg tatggattc aagttagtga ggcagatgtg	660
cgggctctcg gaggccitgg ctgtgacctg cctgggaaat ttgtggccag atcttccgaa	720
gttctcttcc cctggctggc aggaigccaa ggacctctgg accagagcca ggaaaaggca	780

gtcagggagg ttcctgaggag tggaagaacc caatatggcc ccccatcgaa gtggtcagtc 840
tccaccctgg atgccctgca gagcttggta gcagtggttg atgagtcctat cgtccagagc 900
atccccaagg atgtcaaagc tgaatggctg caacacatct ccagagaccc ctccaggctg 960
gggtctaagc tgaccgtcat acaccaagg ttcgcagcgg atgcagaaca gaaagcctgc 1020
cctccaggga aggagcccta caaggctgat gaagacctca tcttctacca gaattgggag 1080
ctggaggctt gtgtagatgg caccatgctg gccagacaaa tggaccttgt gaacgagatt 1140
cccttcacct atgagcagct cagtatcttt aagcacaaac tggacaagac ctaccacaaa 1200
ggctatccig agtccctgat ccagcagctg ggtcacttct tcagatatgt tagccctgaa 1260
gacatccacc agtggaaagt gacctacca gacacagtga aaactctgct caaagtcagc 1320
aaaggacaaa agatgaatgc tcaggcgatt gccttggctg cctgctatct tcggggagga 1380
ggccagctgg acgaggatat ggtaaaagcc ctgggcgaca tcccgttaag ctatctatgt 1440
gacttcagcc cccaggatct gcactcggta cctccagtg tcatgtggct ggttgggccc 1500
caagacctgg acaagtgcag ccagaggcat ctgggtctcc tctaccagaa ggcttgcctc 1560
gccttcaga atgtgagcgg cctagaatac tttgagaaaa tcaagacatt cctgggtggg 1620
gcctccgtga aggacctgcg ggccctcagc cagcacaatg tgagcatgga catagccact 1680
ttcaagaggc tgcagggtga ttccctgggt gggtctgagt tggctgaggt acagaaactt 1740
ctggggccaa acatttgtga cctgaagacc gaggaggata aaagccctgt ccgtgactgg 1800
ctgttccggc agcatcagaa agacctagac aggcctgggt tgggacttca ggttggcatc 1860
cccaatggct acctggtcct ggacttcaat gtccgagagg ccttctccag cagagcctca 1920
ctccttgggc caggatttgt attaatatgg attccagctc tgctccagc tttaaggctg 1980
agctgagacc accaccctgc aaggctcctg gtccagctc tactggggcc ctcttgacca 2040
ggagtgggta ccaggggtca ttgccaaagt ttgaggactc ttgaactcaa taaacagtgg 2100
catatgctcc cttgaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 2135

<210> 4
<211> 625
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 4
Met Ala Leu Pro Thr Ala Arg Pro Leu Leu Gly Ser Cys Gly Ser Pro
1 5 10 15

Ile Cys Ser Arg Ser Phe Leu Leu Leu Leu Ser Leu Gly Trp Ile
20 25 30

Pro Arg Leu Gln Thr Gln Thr Thr Lys Thr Ser Gln Glu Ala Thr Leu
35 40 45

Leu His Ala Val Asn Gly Ala Ala Asp Phe Ala Ser Leu Pro Thr Gly
50 55 60

Leu Phe Leu Gly Leu Thr Cys Glu Glu Val Ser Asp Leu Ser Met Glu
65 70 75 80

Gln Ala Lys Gly Leu Ala Met Ala Val Arg Gln Lys Asn Ile Thr Leu
85 90 95

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

385 390 395 400

Leu Lys Val Ser Lys Gly Gln Lys Met Asn Ala Gln Ala Ile Ala Leu
405 410 415

Val Ala Cys Tyr Leu Arg Gly Gly Gly Gln Leu Asp Glu Asp Met Val
420 425 430

Lys Ala Leu Gly Asp Ile Pro Leu Ser Tyr Leu Cys Asp Phe Ser Pro
435 440 445

Gln Asp Leu His Ser Val Pro Ser Ser Val Met Trp Leu Val Gly Pro
450 455 460

Gln Asp Leu Asp Lys Cys Ser Gln Arg His Leu Gly Leu Leu Tyr Gln
465 470 475 480

Lys Ala Cys Ser Ala Phe Gln Asn Val Ser Gly Leu Glu Tyr Phe Glu
485 490 495

Lys Ile Lys Thr Phe Leu Gly Gly Ala Ser Val Lys Asp Leu Arg Ala
500 505 510

Leu Ser Gln His Asn Val Ser Met Asp Ile Ala Thr Phe Lys Arg Leu
515 520 525

Gln Val Asp Ser Leu Val Gly Leu Ser Val Ala Glu Val Gln Lys Leu
530 535 540

Leu Gly Pro Asn Ile Val Asp Leu Lys Thr Glu Glu Asp Lys Ser Pro
545 550 555 560

Val Arg Asp Trp Leu Phe Arg Gln His Gln Lys Asp Leu Asp Arg Leu
565 570 575

Gly Leu Gly Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn Gly Tyr Leu Val Leu Asp
580 585 590

Phe Asn Val Arg Glu Ala Phe Ser Ser Arg Ala Ser Leu Leu Gly Pro
595 600 605

Gly Phe Val Leu Ile Trp Ile Pro Ala Leu Leu Pro Ala Leu Arg Leu
610 615 620

Ser
625

<210> 5
<211> 2099
<212> DNA
<213> 褐家鼠

<400> 5
tgccaacagg ccctcactg tgtccaaaca gtggtgtgag ttgaggggtg ggacaggtgg 60
ggacctcaga accattgita tccacagacc atggccttgc caacagccca acccctgctg 120
gggtcctgtg gaagcccat ctgcagccgc agctttctac tgcttctcct tagtcttggg 180

tggttgccac ttctgcagac ccagactaca aggacaagcc aggaggccgc acttctccat	240
gctgtgaccg gcaccgttga ctttgccagt ctccccacag gcctctttct tggcctcacg	300
tgtgatgagg tatctggcct aagcatggga cacgccaagg agctggctat ggctgtgaga	360
cagaagaata tcgtgtcca agtacatcag ctgcgcgtgc tggcccgtcg cctccctaag	420
cacctcacca acgaggaact ggaatgctct ccactggacc tgcgtctctt cctcaatcca	480
gccaatgttc cggggcaaca ggcttgtgcc cacttcttct cctcatctc taaagccaat	540
glaaaatgtac tcccacggag atctctggag cgccagaggc tgcagaccgg ggctctgaaa	600
tgccagggtg tglatggatt tcaagttagt gagacggatg cacgggctct cggaggccctg	660
gcctgtgacc tgcctgggga attcgtggcc aaatcttcgg aagtcctcct cccctggctg	720
gcaagatgcg gaggacccct ggaccaaggc caggcaaagg ctgtcaggga ggttctgagg	780
agtggaagag cccctatagg tccccatcg acgtggtcag tctccacctt ggaatgccctg	840
cagggtttgc tggtagtgtt ggaatgagtc attgtccaca gcatccctaa ggaatgtatc	900
actgaatggc tgcaggcat ctccagagag cctccaggc tggggcttaa gtggactgtc	960
acacacccaa ggttccggcg ggacacagaa cagaaagcct gccctccagg gaaggagcct	1020
aacgtggttg atgaaaacct catctcttac cagaattggg agctggaggc ttgtgtcgat	1080
ggtaccctgc tggccggcca gatggacctt gtgaatgaaa tcccccttac ctacgagcag	1140
ctcagcatct tcaagcaca actggacaag acctaccac aaggctatcc cgagtccctg	1200
atcaagcagc tgggccactt ctacagatc gttagccctg aggacatccg gcagtggat	1260
gtgacttcac cagacacagt gaatactctg cttaaagta gcaaaggaca aaagatggat	1320
gctcaggtag ttgccttggg cgctgtctat ctccggggag gaggcaagct ggacgaggac	1380
atagtaaaag ccttggacaa catcccccta agttacctat gtgacttcag cccccaggat	1440
ctgcacgcta taccctccag tgttatgttg ctggttgggc tccatgacct ggacaagtgc	1500
agccagaggc atctgggtat cctctatcag aaggccctgt cagccttcca gaacgtgagc	1560
gggctggaat actttgagaa aatcaggaca ttcttgggtg gggcctccag ggaggacctg	1620
cgggccctca gccagcaca tgtgagtag gacalagcca ctltcaagaa gctgcaggig	1680
gatgccctgg tggggctgag tgtggctgag gtacagaaac ttctagggcc acacattggg	1740
gacctgaaga ctgaggagga taaaagccct gtccgggact ggctcttccg acagcagcag	1800
aaagacctgg acagtctggg ttggggactt cagggtggca tccccaatgg ctacctgac	1860
ctagacttca atgtccgaga ggcttcttcc agtggagccc cactccttgg gccaggattt	1920
gtgtttgcat ggattccagc tctgtcttca gctttaagac tgagctgaga ccaccactcc	1980
taaggctcct ggtccagct ctatgttga gccccatctt gaccaggagg ggataccagg	2040
ggcatatgcc aaagtltgag gattcttgaa cccaataaac agtggcatgt gccccctg	2099

<210> 6

<211> 625

<212> PRT

<213> 褐家鼠

<400> 6

Met	Ala	Leu	Pro	Thr	Ala	Gln	Pro	Leu	Leu	Gly	Ser	Cys	Gly	Ser	Pro
1				5				10					15		

201420600

Ile Cys Ser Arg Ser Phe Leu Leu Leu Leu Ser Leu Gly Trp Leu
20 25 30

Pro Leu Leu Gln Thr Gln Thr Thr Arg Thr Ser Gln Glu Ala Ala Leu
35 40 45

Leu His Ala Val Thr Gly Thr Val Asp Phe Ala Ser Leu Pro Thr Gly
50 55 60

Leu Phe Leu Gly Leu Met Cys Asp Glu Val Ser Gly Leu Ser Met Gly
65 70 75 80

His Ala Lys Glu Leu Ala Met Ala Val Arg Gln Lys Asn Ile Val Leu
85 90 95

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

Thr Asn Glu Glu Leu Asp Ala Leu Pro Leu Asp Leu Leu Leu Phe Leu
115 120 125

Asn Pro Ala Met Phe Pro Gly Gln Gln Ala Cys Ala His Phe Phe Ser
130 135 140

Leu Ile Ser Lys Ala Asn Val Asn Val Leu Pro Arg Arg Ser Leu Glu
145 150 155 160

Arg Gln Arg Leu Leu Thr Gly Ala Leu Lys Cys Gln Gly Val Tyr Gly
165 170 175

Phe Gln Val Ser Glu Thr Asp Ala Arg Ala Leu Gly Gly Leu Ala Cys
180 185 190

Asp Leu Pro Gly Glu Phe Val Ala Lys Ser Ser Glu Val Leu Leu Pro
195 200 205

Trp Leu Ala Arg Cys Gly Gly Pro Leu Asp Gln Gly Gln Ala Lys Ala
210 215 220

Val Arg Glu Val Leu Arg Ser Gly Arg Ala Pro Tyr Gly Pro Pro Ser
225 230 235 240

Thr Trp Ser Val Ser Thr Leu Asp Ala Leu Gln Gly Leu Leu Val Val
245 250 255

Leu Asp Glu Ser Ile Val His Ser Ile Pro Lys Asp Val Ile Thr Glu
260 265 270

Trp Leu Gln Gly Ile Ser Arg Glu Pro Ser Arg Leu Gly Ser Lys Trp
275 280 285

Thr Val Thr His Pro Arg Phe Arg Arg Asp Thr Glu Gln Lys Ala Cys
290 295 300

Pro Pro Gly Lys Glu Pro Asn Val Val Asp Glu Asn Leu Ile Phe Tyr
305 310 315 320

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

Ser
625

<210> 7
<211> 1988
<212> DNA
<213> 普通獼猴

<400> 7	
atggccttgc caatggctcg accccigtcg gggtcctgtg ggacccccgc cctcggcagc	60
ctcctgttcc tgctcttcag cctcggatgg gtgcagccct cgagggtcct ggctggagag	120
acaaggcagg ccgcgccccct ggatggaatc ctgaccaatg cacctgacat tgccagccctc	180
tccccacgcc aactccttgg ctctcacgtg gtggagggtg ccggccttag cacagagctc	240
gtccaggagc tggctgtggc ctggggacag aagaatgtca agctctccgc agagcagctg	300
cgtgtcttgg ctaccagct ctctgagccc cccgaggacc tggacgccct cccgtggac	360
ctgtctctct tcctcaacct agacgcgttc tgggggcccc aggcctgcac ccacttcttc	420
tcccgcgtcg cgaaggccaa cgtggacctg ctcccgcggg gggctcctga gagacagagg	480
ctgtgtcccc gggctctgac ctgtgtgggt gtgcgggggt ctctgttag cgaggctgat	540
gtacgggctc tgggaggcct ggcttgcgac ctgccctggc gctttgtggc cgagtcggca	600
gaagtgtgtc taccgcggct ggtccgctgc ttgggacccc tggaccagga ccagcaggaa	660
gcagccaggg cggctctgca gagaggagga cccccctacg gcccccgctc aacgtggtct	720
atctccaccc tggacgatct gcagagcctg ttgcctgtgc tgggccagcc cgtcatctct	780
gtctgtctc agggcatcct ggccgcatgg cggcaacgct cctctcgga cccatcctgg	840
cagcagccgg aacagaccgt cctccggctg aggttccggc gggacgttga gaggacaacc	900
tgtccccag agaaagaggt ccacgagata gacgagagcc tcatcttcta caagaagcgg	960
gagctggaag cctgcgttga cccagccctg ctggccgccc agatggaccg tgtggacgcc	1020
atccccitca cctacgagca gctggacgtc ctaaagcata aactggatga gctctacca	1080
caaggctacc ccgagtctgt gatccggcac ctgggccacc tcttctcaa gatgagccct	1140
gaggacattc gcaaatggaa cgtgacgtcc ctggagaccc tgaaggctct gctcaaagtc	1200
agcaaggggc atgaaatgag tgtcagggtg gccaccctga ttgaccgct tgtgttggga	1260
aggggccagc tagacaaaga caccgtagac acgtgactg ccttctgccc cgggtgcctg	1320
tgtccctca gccccgagag gctgagctcc gtgccccca gcgtcatcgg ggcggtcagg	1380
ccccaggacc tggacacgtg tggcccgagg cagctggacg tcctctatcc caaggcccgc	1440
cttgccttcc agaacatgag cgggtccgaa tacttctga agatccggcc ctctctgggt	1500
ggggccccca cggaggatgt gaaggctctc agtcagcaga atgtgagcat ggacttggcc	1560
acgttcatga agctgcggag ggaagcgggt ctgccgttga ctgtggctga agtcagaaa	1620
cttctgggac cccacgttga gggcctgaag gtggaggagc agcacagccc cgtgcgggac	1680
tggatcctaa agcagcggca ggaacacctg gacacactgg ggctggggct acagggcggc	1740
atccccaacg gctacctgat cctagacctc agtgtcgag aggccctctc ggggacgcc	1800
tgcctcctag gacctggacc tgtactcacc gtccctggct tgcctctggc ctccacctg	1860
gcctgaggac cctactccct tgcctggccc agccctgctg gggatccccg cctggccagg	1920

201420600

agcaggcata ggtggtcctt gtccacccc aggagaactt gcgctcagta aacgcgaaca 1980
tgccccct 1988

<210> 8
<211> 514
<212> PRT
<213> 長尾獼猴

<400> 8
Met Ala Leu Pro Met Ala Arg Pro Leu Ser Gly Ser Cys Gly Thr Pro
1 5 10 15

Ala Leu Gly Ser Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Leu Gly Trp Val Gln
20 25 30

Pro Ser Arg Val Leu Ala Gly Glu Thr Arg Gln Glu Ala Ala Pro Leu
35 40 45

Asp Gly Ile Leu Thr Asn Ala Pro Asp Ile Ala Ser Leu Ser Pro Arg
50 55 60

Gln Leu Leu Gly Phe Thr Cys Val Glu Val Ser Gly Leu Ser Thr Glu
65 70 75 80

Leu Val Gln Glu Leu Ala Val Ala Leu Gly Gln Lys Asn Val Lys Leu
85 90 95

Ser Ala Glu Gln Leu Arg Cys Leu Ala His Arg Leu Ser Glu Pro Pro
100 105 110

Glu Asp Leu Asp Ala Leu Pro Leu Asp Leu Leu Leu Phe Leu Lys Gln
115 120 125

Ala Ser Val Gln Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val
130 135 140

Arg Ala Leu Gly Gly Leu Ala Cys Asp Leu Pro Gly Arg Phe Val Ala
145 150 155 160

Glu Ser Ala Glu Val Val Leu Pro Arg Leu Val Arg Cys Leu Gly Pro
165 170 175

Leu Asp Gln Asp Gln Gln Glu Ala Ala Arg Ala Ala Leu Gln Arg Gly
180 185 190

Gly Pro Pro Tyr Gly Pro Pro Ser Thr Trp Ser Ile Ser Thr Leu Asp
195 200 205

Asp Leu Gln Ser Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Val Ile His Ser
210 215 220

Ile Pro Gln Gly Ile Leu Ala Ala Trp Arg Gln Arg Ser Ser Arg Asp
225 230 235 240

Pro Ser Trp Gln Gln Pro Glu Gln Thr Val Leu Arg Pro Arg Phe Arg
245 250 255

Arg Asp Val Glu Arg Thr Thr Cys Pro Pro Glu Lys Glu Val His Glu
260 265 270

Ile Asp Glu Asn Leu Ile Phe Tyr Lys Lys Arg Glu Leu Glu Ala Cys
275 280 285

Val Asp Ala Ala Leu Leu Ala Ala Gln Met Asp Arg Val Asp Ala Ile
290 295 300

Pro Phe Thr Tyr Glu Gln Leu Asp Val Leu Lys His Lys Leu Asp Glu
305 310 315 320

Leu Tyr Pro Gln Gly Tyr Pro Glu Ser Val Ile Arg His Leu Gly His
325 330 335

Leu Phe Leu Lys Met Ser Pro Glu Asp Ile Arg Lys Trp Asn Val Thr
340 345 350

Ser Leu Glu Thr Leu Lys Ala Leu Leu Lys Val Ser Lys Gly His Glu
355 360 365

Met Ser Ala Gln Val Ala Thr Leu Ile Asp Arg Val Val Val Gly Arg
370 375 380

Gly Gln Leu Asp Lys Asp Thr Ala Asp Thr Leu Thr Ala Phe Cys Pro
385 390 395 400

Gly Cys Leu Cys Ser Leu Ser Pro Glu Arg Leu Arg Ser Val Pro Pro
405 410 415

Ser Val Ile Gly Ala Val Arg Pro Gln Asp Leu Asp Thr Cys Gly Pro
420 425 430

Arg Gln Leu Asp Val Leu Tyr Pro Lys Ala Arg Leu Ala Phe Gln Asn
435 440 445

Met Ser Gly Ser Glu Tyr Phe Val Lys Ile Arg Pro Phe Leu Gly Gly
450 455 460

Ala Pro Thr Glu Asp Leu Lys Ala Leu Ser Gln Gln Asn Val Ser Met
465 470 475 480

Asp Leu Ala Thr Phe Met Lys Leu Arg Arg Glu Ala Val Leu Val Gly
485 490 495

Arg Ala Gly Gly Gly Ala Ser Gly Gly Gly Asp Asn Arg Gly Arg Glu
500 505 510

Gly Val

<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 9
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 10
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 10
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 11
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 11
Gln Gln Thr Tyr Ser Asn Pro Thr
1 5

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 12
Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Ser Asn Leu His
1 5 10

<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 13
Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser
1 5

<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 14
His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 15
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 15
Gln Ser Ser Leu Ser Leu Gln His Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 16
Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 17
Met Gln Ser Lys Gln Leu Pro Cys Ser
1 5

<210> 18
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 18
Gln Ser Ser Leu Ser Leu Gln His Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 19
Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 20
Met Gln Ser Lys Gln Leu Pro Tyr Ser
1 5

<210> 21
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 21
Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 22
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 22
Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr
1 5

<210> 23
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 23
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
1 5

<210> 24
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 24

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Leu His
1 5 10

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 25

Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser
1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 26

His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 27

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 27

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Arg Asn Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 28

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 28

Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 29
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 30
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 30
Arg Ser Ser Leu Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 31
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 31
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 32
Met Gln Gly Leu His Thr Pro Pro Ser
1 5

<210> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 33
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 34
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 34
Ala Ala Ser Ser Leu Glu Thr
1 5

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 35
Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro
1 5

<210> 36
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 36
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 37
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 37
Ala Ala Ser Ser Leu Glu Thr
1 5

<210> 38
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 38
Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro
1 5

<210> 39
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 39
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Ala Leu Gly
1 5 10

<210> 40
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 40
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 41
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 42
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 42
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu His
1 5 10

<210> 43
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 43
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 44
 Leu Gln His Tyr Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 45
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 45
 Asn Asn Asn Tyr Tyr Trp Thr
 1 5

<210> 46
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 46
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 47
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 47
 Glu Asp Thr Met Thr Gly Leu Asp Val
 1 5

<210> 48
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 48
 Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 49
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

201420600

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 49
Ala Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 50
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 50
Asp Leu Ser Ile Phe Gly Val Val Ile Leu Ser Asp Tyr
1 5 10

<210> 51
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 51
Gly Asp Gly His Phe Trp Ser
1 5

<210> 52
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 52
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 53
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 53
Leu Arg Gly Gly Tyr Lys Phe Asp Tyr
1 5

<210> 54
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 54
Asn Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 55
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 55
Arg Ile Phe Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 56
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 56
Glu Gly Gly His Tyr Gly Ser Ser Gly Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Phe
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 57
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 57
Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 58
Ala Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 59
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 59
 Asp Leu Ser Ile Phe Gly Val Val Ile Leu Ser Asp Tyr
 1 5 10

<210> 60
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 60
 Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Asn
 1 5

<210> 61
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 61
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Gly
 1 5 10 15

<210> 62
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 62
 Asp Gly Gly Asp Ser Tyr Gly Arg Met Asp Val
 1 5 10

<210> 63
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

201420600

<400> 63
Ser Asn Ser Val Ala Trp Asn
1 5

<210> 64
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 64
Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 65
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 65
Gly Ile Phe Val Val Pro Ala Val Pro Arg Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 66
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 66
Ser His Tyr Trp Ser
1 5

<210> 67
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 67
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 68
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 68
 Asp Gly Trp Ser Ala Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 69
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 69
 Ser Tyr Tyr Trp Ser
 1 5

<210> 70
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 70
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 71
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 71
 Val Asp Tyr Lys Ala Phe Asp Ile
 1 5

<210> 72
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 72
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Asn Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys
100 105

<210> 73
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 73
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 74
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 74
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Ala Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Leu Ser Leu Gln His Ser
20 25 30

201420600

Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Lys Gln Leu Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 75
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 75
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Ala Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Leu Ser Leu Gln His Ser
20 25 30

Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Lys Gln Leu Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 76
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 76
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 77
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 77
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 78
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 78

201420600

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asp Arg Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Thr Gln Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 79
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 79
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Leu Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Leu His Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 80
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 80
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ala Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Pro Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Phe
85 90 95

Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 81
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 81
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Phe
85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 82
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

201420600

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 82
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Ala
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 83
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 83
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Tyr Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 84
<211> 107

201420600

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 84
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 85
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 85
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys
20

<210> 86
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 86
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Asn Asn
20 25 30

201420600

Asn Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Asp Thr Met Thr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 87
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 87
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Ser Ile Phe Gly Val Val Ile Leu Ser Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 88
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Gly Asp
20 25 30

Gly His Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Leu Arg Gly Gly Tyr Lys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 89
<211> 128
<212> PRT
<213>人工序列

<220>
<221> source
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 89
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Phe Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Met Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Gly Gly His Tyr Gly Ser Ser Gly Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 90
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 90
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Ala Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Leu Ser Ile Phe Gly Val Val Ile Leu Ser Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 91
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 91
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Arg Gly Arg Leu Ile Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Gly Asp Ser Tyr Gly Arg Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 92
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 92
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Val Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ile Phe Val Val Pro Ala Val Pro Arg Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 93
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 93
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ile Ser His
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Gly Trp Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 94
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 94
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Val Asp Tyr Lys Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 95
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 95

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser

<210> 96

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 96

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

201420600

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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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> 97
<211> 468
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 97
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile
35 40 45

Asn Asn Asn Asn Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr
65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys
85 90 95

Thr Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Asp Thr Met Thr Gly Leu Asp Val Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 130 135 140

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 145 150 155 160

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 165 170 175

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 195 200 205

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 210 215 220

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 225 230 235 240

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 245 250 255

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 260 265 270

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 275 280 285

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 290 295 300

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 305 310 315 320

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 325 330 335

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 340 345 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 355 360 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 370 375 380

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 385 390 395 400

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 405 410 415

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 450 455 460

Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 98
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 98
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Gln Ser Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60

Ala Pro Thr Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Phe Cys Gln Gln
 100 105 110

Thr Tyr Ser Asn Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys
 115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 99
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 99
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Ser Ile Phe Gly Val Val Ile Leu Ser Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

201420600

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 100

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 100

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr 11e Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr 11e Gly Ser Asn
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr 11e Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu 11e Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe 11e Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 101
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 101
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser 11e Ser Gly Asp
20 25 30

Gly His Phe Trp Ser Trp 11e Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

201420600

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Leu Arg Gly Gly Tyr Lys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 102
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 102
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Ala Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Leu Ser Leu Gln His Ser
20 25 30

Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Lys Gln Leu Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

201420600

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 103
<211> 458
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 103
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Phe Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Met Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Gly Gly His Tyr Gly Ser Ser Gly Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175

201420600

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
245 250 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
290 295 300

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
325 330 335

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
355 360 365

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
405 410 415

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 104

201420600

<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 104
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 105
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

201420600

<400> 105

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Ser Ile Phe Gly Val Val Ile Leu Ser Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 106
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 106
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 107

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 107

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Gly Arg Leu Ile Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Gly Asp Ser Tyr Gly Arg Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115

120

125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 108
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 108
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asp Arg Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Thr Gln Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

201420600

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 109
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 109
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Val Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ile Phe Val Val Pro Ala Val Pro Arg Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 110
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 110
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Leu Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Leu His Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 111
<211> 212
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 111
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

201420600

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Phe
85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
100 105 110

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
115 120 125

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
130 135 140

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
145 150 155 160

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
165 170 175

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
180 185 190

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
195 200 205

Arg Gly Glu Cys
210

<210> 112
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 112
Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 113
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 113
Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro
1 5

<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

201420600

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 114
Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
1 5

<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 115
Lys Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 116
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 116
Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 117
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 117
His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 118
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 118
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

202530

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
354045

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
505560

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65707580

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
859095

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100105110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115120125

<210> 119
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 119

gaggtgcagc tggtcgagtc tggaggagga ttggtgcagc ctggagggtc attgaaactc60

tcatgtgcag cctctggatt caccttcaat aagtacgcca tgaactgggt cggccaggct120

ccaggaaagg gtttggaatg ggttgctcgc ataagaagta aatataataa ttatgcaaca180

tattatgccg attcagtgaag acacagggtc accatctcca gagatgattc aaaaaacact240

gcctatctac aaatgaacaa cttgaaaact gaggacactg ccgtgtacta ctgtgtgaga300

catgggaact tcggtaatag ctacatatcc tactgggctt actggggcca agggactctg360

gtcaccgtct cctca375

<210> 120
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 120

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
151015

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
202530

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
354045

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 121
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 121
cagactgttg tgactcagga accttcactc accgtatcac ctgggtggaac agtcacactc 60
acttggtggct cctcgactgg ggctgttaca tctggcaact acccaaactg ggtccaacaa 120
aaaccaggtc aggcaccccg tggctctaata ggtagggacta agttcctcgc ccccggtact 180
cctgccagat tctcaggctc cctgcttggg ggcaaggctg cccctaccct ctcaggggta 240
cagccagagg atgaggcaga atattactgt gtctatggg acagcaaccg ctgggtgttc 300
ggtaggaggaa ccaaactgac tgtccia 327

<210> 122
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 122
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 123
<211> 747
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 123
gagggtgcagc tggtcgagtc tggaggagga ttggtgcagc ctggagggtc attgaaactc 60
tcatgtgcag cctctggatt caccitcaat aagtacgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaaagg gtttggaaatg ggttgctcgc ataagaagta aatataataa ttatgcaaca 180
tattatgccg attcagtgaa agacagggtc accatctcca gagatgattc aaaaaact 240
gcctatctac aaatgaacaa cttgaaaact gaggacactg ccgtgtacta ctgtgtgaga 300
catgggaact tcggtaatag ctacatatcc tactgggctt actggggcca agggactctg 360
gtcaccgtct cctcaggctg tgggtggttct ggcggcgccg gctccggtg tgggtggttct 420
cagactgttg tgactcagga accttcactc accgtatcac ctggtggaac agtcacactc 480
acttgtggct cctcagactgg ggctgttaca tctggcaact acccaaactg ggtccaacaa 540
aaaccaggtc aggcaccccg tggctctaata ggtgggacta agttcctcgc ccccggtact 600
cctgccagat tcicaggctc cctgcttggg ggcaaggctg cctcaccct ctcaggggta 660
cagccagagg atgaggcaga atattactgt gttctatggt acagcaaccg ctgggtgttc 720

ggtaggaggaa ccaaactgac tgcctta

747

<210> 124
 <211> 1578
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 124
 atgggggtcaa ccgccatcct tggcctccct ctggctgtcc tgcaggagg ggcgcccag 60
 gtgcagctgc aggagtcggg cccaggactg gtgaagcctt cacagaccct gtccctcacc 120
 tgcactgict ctggtagctc catcaacaat aataaiaact actggacctg gatccgccag 180
 caccagggga agggccttga gtggattggg tacatctatt acagtaggag caccttctac 240
 aaccctgtcc tcaagagtcg agttaccata tcagtcgaca cgtctaaagac ccagttctcc 300
 ctgaagltga gctctgtgac tgcgcgggac acggccgtgt attactgtgc gagagaggat 360
 acgatgacgg gccctggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctccaggaggc 420
 ggcggttcag gcggaggctg ctctggcggg ggcggaagtg acatccagat gaccagctct 480
 ccatccctccc tgtctgcatc ttagggagac agagtcacca tcacttgccg ggctagtcag 540
 agcatlaaca actatitaaa ttggtatcag cagaaaccag ggaagcccc tacgtcctg 600
 atctatgtcg catccagttt gcaaagtggt gtcccatcaa ggltcagtg cagtagatct 660
 gggacagatt tcactctcac catcagcagt ctgcaacctg aagattitgc agcttacttc 720
 tgtcaacaga ctacagtaa cccgacgttc ggccaaggga ccaagggtga agtcaaaggg 780
 ggtaggaggct cagagggtga gctgggtggg tctgggggag gccgtgtcaa gccgggggtg 840
 tccctgagac tctcctgtgc agcctctgga ttacacttca gtagataagg catgaactgg 900
 gtccgccagg ctccaggga gggcctggag tgggtctcat ccattagtag tagtggctact 960
 tacataaagt acgcagactc agtgaagggc cgattcacca tctccagaga caacgccaag 1020
 aactcacitga atctgcaaat gaacagcctg agagccgagg acacggctgt gtattattgt 1080
 gcgagagatc gggaccggtt tccccttgac tactggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 1140
 tcttcaggag gcggcggttc aggcggagggt ggctctggcg gtggcggaag ttcttatgag 1200
 ctgacacagc caccctcgtt gtcagtgctc ccaggacaaa cggccaggat cacctgtctt 1260
 ggagatgcat tgccaaaaaa atatgcttat tggtaggagc agaagtcagg ccaggcccc 1320
 gtgctggica tctatgaggc caccaaacga ccctccggga ttccctgagag attctctggc 1380
 tccagctcag ggacaatggc caccttgact ctccagtgagg cccagggtga ggatgaagct 1440
 gactactact gttactcaac agacagcact aattatcatt ggggtgtcgg cggagggacc 1500
 aagctgaccg tcttagcggc cgcagactac aaagacgat acgacaaggg cagtctctac 1560
 catcaccatc accactaa 1578

<210> 125
 <211> 525
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 125

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

Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Val Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

275 280 285

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
290 295 300

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Thr
305 310 315 320

Tyr Ile Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
325 330 335

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Asn Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
340 345 350

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Asp Arg Tyr Pro
355 360 365

Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu
385 390 395 400

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Arg
405 410 415

Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Lys Tyr Ala Tyr Trp Tyr
420 425 430

Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Glu Ala Thr
435 440 445

Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly
450 455 460

Thr Met Ala Thr Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Val Glu Asp Glu Ala
465 470 475 480

Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Ser Thr Asn Tyr His Trp Val Phe
485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Ala Asp Tyr Lys Asp
500 505 510

Asp Asp Asp Lys Gly Ser Ser His His His His His His
515 520 525

<210> 126
<211> 1509
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 126
caggigcagc tgcaggagtc gggcccagga ciggatgaagc cticacagac ccigtccctc



accigcactg tctctggigg ctccatcaac aataataatt actactggac ctggatccgc 120
cagcaccag ggaaggccct ggagtggtt gggtacatct attacagtgg gaggaccctc 180
tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtcg acacgtctaa gaccagttc 240
tccctgaagt tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag 300
galacgatga cgggccttga cgtctggggc caagggaacca cggtcaccgt ctctcagga 360
ggcggcggtt caggcggagg tggctctggc ggtagcgga gtgacatcca gatgaccag 420
tctccatcct cctgtctgc atctgttaga gacagagtc ccatcacttg ccgggctagt 480
cagagcatta acaactatit aaattgggtat cagcagaaac cagggaagc ccctacgctc 540
ctgatctatg ctgcatccag ttgtcaaagt ggggtcccat caagggtcag tggcagtaga 600
tctgggacag atttcactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcagcttac 660
ttctgtcaac agacttacag taaccgcagc ttcgccaag ggaccaaggt ggaagtcaa 720
aggltccgag gttgtggatc cgaggtgcag ctggtcgagt ctggaggagg attggtgcag 780
cctggagggt catlgaact ctcatgtgca gcctctggat tcaccttcaa taagtacgcc 840
atgaactggg tccgccagc tccaggaaag ggtttggaat ggggttgcgc cataagaagt 900
aaataataa attatgcaac atattatgcc gattcagtga aagacagggt caccatctcc 960
agagatgatt caaaaaacac tgcctatcta caaatgaaca acttgaagac tggagacact 1020
gccgtgtact actgtgtgag acatgggaac ttcggttaata gctacatata ctactgggct 1080
tactggggcc aagggactct ggtcaccgtc tctcagggtg gtggtgggtc tggcggcggc 1140
ggctccggtg gtggtgggtc tcagactgtt gtgactcagg aaccttact caccgtatca 1200
cctggtggaa cagtacact cacttgtggc tcttcgactg gggctgttac atctggcaac 1260
taccaaaact ggttcaaca aaaaccagggt caggcaccac gtggtctaat aggtgggact 1320
aagttcctcg ccccggtac tcttgcaga ttctcaggct cctgtcttg aggcaaggct 1380
gccctacccc tctcaggggt acagccagag gatgaggcag aatattactg tgttctatgg 1440
tacagcaacc gctgggtgtt cggtaggagga accaaactga ctgtcctaca ccaccatcac 1500
caccactaa 1509

<210> 127
<211> 502
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 127
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Asn Asn
20 25 30

Asn Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

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

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
355 360 365

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser
385 390 395 400

Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val
405 410 415

Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
420 425 430

Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro
435 440 445

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu
450 455 460

Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp
465 470 475 480

Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
485 490 495

His His His His His His
500

<210> 128
<211> 1509
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 128
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggctagtca gagcattaac aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctacgctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtagatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg cagcittactt ctgtcaacag acttacagta acccgacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aagtcaaaag gggaggcggc gggttcaggcg gaggtggctc tggcgggtggc 360
ggaagtcagg tgcagctgca ggagtcgggc ccaggactgg tgaagccttc acagaccctg 420
tccctcacct gcactgtctc tgggtggctcc atcaacaata ataattacta ctggacctgg 480
atccgccagc acccagggaa gggcctggag tggattgggt acatctatta cagtgaggagc 540
accttctaca acccgctcct caagagtcga gttaccatat cagtcgacac gtctaagacc 600
cagttctccc tgaagttgag ctctgtgact gccgcggaca cggccgtgta ttactgtgcg 660
agagaggata cgatgacggg cctggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 720

```

tcatccggag gtggaggatc cgaggtagcag ctggctcagat ctggaggagg attggtagcag      780
cctggagggt catlgaacct ctcattgca gcctctggat tcacctlcaa taagtagcc      840
atgaactggg tccgccaggc tccaggaaag gggttggaat gggttgctcg cataagaagt      900
aaatataata attatgcaac atattatgcc gattcagtga aagacagggt caccatctcc      960
agagatgatt caaaaaacac tgcctatcta caaatgaaca acttgaagac tgaggacact     1020
gccgtgtact actgtgtgag acatgggaac ttcggttaata gctacatata ctactgggct     1080
tactggggcc aagggaatct ggtagccgtc tctcaggtag gtggtaggtc tggcggcggc     1140
ggctccggtg gtggtaggtc tcagactgtt gtgactcagg aaccttacct caccgtatca     1200
cctggtagga cagtcacact cacttgggc tctcagactg gggtgttac atctggcaac     1260
taccctaaact gggtccaaca aaaaccagggt caggcacccc gtggctaat aggtgggact     1320
aagttctctg cccccgtac tctgcccaga ttctcaggct cctgtcttgg aggcagggt     1380
gccctacccc tctcagggtt acagccagag gatgaggcag aatattactg tgttctatgg     1440
tacagcaacc gctgggtgtt cggtaggagga accaaactga ctgtcctaca ccacatcac     1500
caccactaa                                     1509

```

<210> 129
 <211> 502
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 129
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Asn Pro Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys Arg Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
 115 120 125

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys
 130 135 140

Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Asn Asn Asn Tyr Tyr Trp Thr Trp
145 150 155 160

Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr
165 170 175

Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr
180 185 190

Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser
195 200 205

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Asp Thr
210 215 220

Met Thr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225 230 235 240

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
260 265 270

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
275 280 285

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn
290 295 300

Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
325 330 335

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
340 345 350

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
355 360 365

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser
385 390 395 400

Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val
405 410 415

Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
420 425 430

Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro

435440445

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu
450455460

Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp
465470475480

Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
485490495

His His His His His His
500

<210> 130
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 130

caggatgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggatgaagc cttcggagac cctgtccctc60

acctgcactg tctctggtag ctccalcata agtcactact ggagctggat ccggcagccc120

ccagggaagg gactggagtg gattggatat atctattaca gggggagcac caactacaac180

ccctccctca agagtcagat caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtctccctg240

aagctgacct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agacggctgg300

agcgcccttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctccctcagg agcgggcggt360

tcaggcggag gtggctctgg cggtagcgga agtgacatcc agatgaccca gtctccatcc420

tccctgtctg catctgtagg agacagagtc accatcactt gccgggcaag tcagggcatt480

agaaatgctt taggcctgga tcagcagaaa ccagggaag cccctaagcg cctgatctat540

gctgcatcca gtttgcaaa ggggttccca tcaaggltca gcggcagtag atctgggaca600

gaattcactc tcacaatcag cagcctgcag cctgaagatt ttgcaactta ttactgtcta660

cagcataata gttacccctg gacgttcggc caagggacca aggtggaaat cagaagg717

<210> 131
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 131

gacatccaga tgaccagtc tccatccctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc60

atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aatgctttag gctggatca gcagaaacca120

gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtag ggtcccatca180

agggtcagcg gcagtggaac tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctcggac gttcggccaa300

gggaccaagg tggaaatcag aaggggaggc ggcgggttcag gcggagggtgg ctctggcgggt 360
 ggcggaagtc aggtgcagct gcaggagtcg gggccaggac tggtagagcc ttcggagacc 420
 ctgtccctca cctgcaactgt ctctgggtggc tccatcataa gtcactactg gagctggatc 480
 cggcagcccc cagggaaggg actggagtggt attgatata tctattacag tgggagcacc 540
 aactacaacc cctccctcaa gagtcgagtc accatatcag tagacacgtc caagaaccag 600
 ttctccctga agctgacctc tgtgaccgct gcggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga 660
 gacggcttga gcgcctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 717

<210> 132
 <211> 723
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 132
 cagggtcagc tgcaggagtc gggcccaggga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtg ctccatcaac aataataatt actactggac ctggatccgc 120
 cagcaccacag ggaaggggcct ggagtggtat gggtacatct attacagtgg gagcaccttc 180
 tacaaccctt cctcaagag tcgagttacc atatcagtcg acacgtctaa gaccacgttc 240
 tccctgaagt tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag 300
 gatacgaiga cgggcccigga cgtctggggc caagggacca cggtcaccgt ctccctcaggga 360
 ggcggcggtt caggcggagg tggctctggc ggtggcggaa gtgacatcca gatgaccacag 420
 tctccatcct cctgtctgc atctgttaga gacagagtca ccatcacttg ccgggctagt 480
 cagagcatta acaactatit aaattgggat cagcagaaac cagggaagc ccctacgttc 540
 ctgatctatg ctgcatccag ttgcaaagt ggggtcccat caagggttcag tggcagtaga 600
 tctgggacag atitcactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcagcttac 660
 ttctgtcaac agacttacag taaccgcagc ttcggccaag ggaccaaggt ggaagtcaaa 720
 agg 723

<210> 133
 <211> 723
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 133
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggctagtca gagcattaac aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctacgtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtagatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg cagcttactt ctgtcaacag acttacagta acccgacgtt cggccaaggg 300

```

accaagg1gg aag1caaaag gggaggcggc gg1tcaggcg gaggtggc1c tggcgg1ggc 360
ggaag1cagg tgcagc1gca ggag1cgggc ccaggact1gg tgaagcc11c acagacc11g 420
tccct1cacct gcact1g1c1c tgg1ggc1cc atcaacaata ataattacta ctggacc11g 480
atccgccagc acccaggga gggcct1ggag tggattgggt acatctatta cagt1gggagc 540
acct1ct1aca acccg1ccct caagag1cga gttaccata1 cagt1cgacac g1ctaagacc 600
cag1t1ctccc tgaag11gag c1c1gt1gact gccgcggaca cggccg1g1a t1act1g1cg 660
agagaggata cgatgacggg cct1ggacg1c tggggccaag ggaccacgg1 caccg1c1cc 720
tca 723

```

<210> 134
 <211> 741
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

```

<400> 134
cagg1gcagc tgcaggag1c gggcccagga c1gg1gaagc ct1cacagac cc1gtccc1c 60
acctgcact1g tct1c1ggcgg ctccatcagc ggt1galgg1c act1c1ggag c1ggatccgc 120
cagcacc1cag ggaaggcc1 ggag1ggat1 ggg1acatct attacagt1gg gagcac11ac 180
tacaacc1cgt ccc1caagag tgcag11acc atatcagt1g acacg1c1aa gaaccagt1c 240
tccct1gaagc tgagc1c1gt gact1gcccg gacacggccg t1gtattact1g tgcgagat1a 300
agagg1ggc1 acaaatt1ga ctac1ggggc cagggaacc1 tgg1caccgt c1cc1cagga 360
ggcggcgg11 caggcggagg tggc1c1ggc gg1ggcggaa g1gatatt1gt gatgacc1cag 420
act1ccact1c1 c1c1g1ccgt cggccc1gga cagccggcc1 ccat1c1cc1g ccagt1ctagt 480
ct1gagcc1cc agcatag1aa tggaaagacc tatt1gtatt ggt1acct1ga gaagccaggc 540
cagcc1ccac aactcc1gat ctatgaag1t tccaaccgg1 tct1c1ggagt gccagatagg 600
t1cag1ggca gcggg1cagg gacagatt1c acg1gaaaa tcagccgggt ggaggc1gag 660
gatgt1ggga t1tattact1g catgcaaagt aaacagct1c cgtacagt1t tggccagggg 720
accaagc1gg agatcaa1c a 741

```

<210> 135
 <211> 741
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

```

<400> 135
gatatt1g1a tgacc1cagac tccact1c1c1 c1gtccgt1c cccct1ggaca gccggcc1cc 60
at1c1c1gcc agt1ctagt1c1 gagcct1ccag calag1aat1g gaaagacc1a t1t1gtatt1gg 120
tacct1gcaga agccaggcca gcc1ccacaa c1cc1gat1c1 atgaag111c caaccgg11c 180
t1c1ggag11c cagatagg1t cag1ggcagc ggg1caggga cagatt11c gct1gaaa1c 240
agccggg1gg aggc1gagga t1t1gggatt1 tattact1ga tgc1aaag1aa acagct11ccg 300

```

lacagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgag gaggcggcgg ttcaggcgga 360
 ggtagctctg gcggtggcgg aagtcaggig cagctgcagg agtcgggccc aggactggtg 420
 aagccctcac agaccctgtc cctcacctgc actgtctctg gcggtccat cagcggtgat 480
 ggtagcttct ggagctggat ccgccagcac ccagggaagg gcctggagtg gattgggtac 540
 atctattaca gtagggagcac ctactacaac ccgtccctca agagtcgagt taccatatca 600
 gttgacacgt ctaagaacca gttctccctg aagctgagct ctgtgactgc cgcggacacg 660
 gccgtgtatt actgtgcgag attaagaggt ggctacaaat ttgactactg gggccaggga 720
 accctgggtca ccgtctcctc a 741

<210> 136

<211> 717

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 136

caggtagcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttaggagac cctgtccctc 60
 accctgactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120
 ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtagggagcac caactacaac 180
 cctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
 aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agttgactac 300
 aaggcttttg atatctgggg ccaagggaca atgggtaccg tctcttcagg aggcggcggt 360
 tcaggcggag gtggctctgg cggtagcgga agtgacatcc agatgacca gtctccatcc 420
 tccctgtctg catctgtagg agacagagtc accatcactt gccgggcaag tcagggcatt 480
 agaaatgatt tacactggta tcagcagaaa ccagggaag cccctaagcg cctgatctat 540
 gctgcatcca gtttgcaaag tggggtccca tcaagggtca gcggcagtg atctgggaca 600
 gaattcactc tcacaatcag cagcctgcag cctgaagatt ttgcaactta ttactgtcta 660
 cagcattata gttaccctg gacgttcggc caagggacca aggtggaaat caaacga 717

<210> 137

<211> 717

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 137

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttac actggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cattatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

```

gggaccaagg tggaaatcaa acgaggaggc ggcgggttcag gcggaggagg ctcaggcggt 360
ggcgggaagtc aggtgcagct gcaggagtcg ggcccaggac tggtagagcc ttcggagacc 420
ctgtccctca cctgcactgt ctcaggaggc tccatcagta gttactactg gagctggatc 480
cggcagcccc cagggaaggg actggagagg atgggtata tctattacag tgggagcacc 540
aactacaacc cctccctcaa ggtcgcagtc accatatcag tagacacgic caagaaccag 600
ttctccctga agctgagctc tgtgaccgct gcggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga 660
gttgactaca aggccttltga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcctca 717

```

<210> 138
 <211> 735
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

```

<400> 138
caggtagcagc tggtagagtc tggggaggc ggtgtccagc ctggagggtc cctgagatc 60
tccctgtcag cgtctggatt caccctcag agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggcaggagtc ggtggcagct atatggtag atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa tatgttgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatctt 300
tcgatttttg gagtgggtat tctttctgac tactggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 360
tccctcaggag gcggcgggtc aggcggagggt ggtctgtgag gtagcggag tgaattgtg 420
ctgactcagc ctcagacatt tcagctgtg actccaaagg agaaagtcac caccctgc 480
cgggccagtc agagcatagg tagtagctta cactgtgtacc ggcagaaacc agatcagctt 540
ccaaagctcc tcatcaagta tgcctccag tctttctcag ggttccccic gagggtcagt 600
ggcggtaggt ctgggacaga ttccacctc accatcaata gccaggagc tgaagatgct 660
gcaacgtatt actgtatca gtagtagat ttaccgtgga cgttcggcca agggaccaag 720
gtggaaalca aacga 735

```

<210> 139
 <211> 735
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

```

<400> 139
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtcgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60
atcacctgcc gggccagtc gagcatlgt agtagcttac actgtgtacc gcagaaacca 120
gatcagcttc caaagctcct catcaagtat gcttcccagt ccttctcagg ggtccccctc 180
agggtcagtg gcggtaggtc tgggacagat ttccacctca ccatcaatag cctggaagct 240
gaagatgtcg caacgtatta ctgtatcag agtagtagtt taccgtggac gttcgccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggaggc ggcgggttcag gcggaggagg ctcaggcggt 360

```

ggcgggaagtc aggtgacagct ggtggagtcct gggggaggcgc tgggccagcc tgggagggtcc 420
 ctgagactct cctgtgcagc gtcctggattc accttcagta gctatggcat gcactgggtc 480
 cgccaggctc caggcaaggc gctggagtcg gtggcagcta tatggtatga tggaaagtaat 540
 aaatactatg cagactccgt gaaggggccga ttcacatct ccagagacaa ttccaagaat 600
 atgttgtatc tgcaaatgaa cagcctgaga gccgaggaca cggctgtgta ttactgtgcg 660
 agagatcttt cgatttttgg agtgggttatt ctttctgact actggggcca gggaaccctg 720
 gtcaccgtct cctca 735

<210> 140
 <211> 747
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 140
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggt actactggaa ctggatccgc 120
 cagcacccag ggaaggccct ggagtggatt ggggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccctg ccttcagggg tcgacttata atatcagtcg acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaggc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
 ggtggagaca gctatgggcg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
 tcaggaggcg gcggttcagg cggagggtggc tctggcgggt gcggaagtga tattgtcatg 420
 acccagactc cactctctc accgtgcacc ctggacagc cggcctccat ctctgcagg 480
 tctagtcaaa gcctcgtaca cagtgalaga aacacctact tgagttggct tcagcagagg 540
 ccaggccagc ctccaagact cctaatttat aagatttcta accggttctc tggggtccca 600
 gacagattca gtggcagtcg ggcagggaca gatttcacac tgaaaatcag cagggtggaa 660
 gctgaggatg tcgggggtta ttactgcatg caagctacac aatttcctct cactttcggc 720
 ggagggacca aggtggagat caagcga 747

<210> 141
 <211> 747
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 141
 gatattgtca tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgt cacagtata gaaacacctt ctgagttgg 120
 cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaatat ataagatttc taaccggttc 180
 tctgggtgcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
 agcagggtgg aagctgagga tgtcgggggt tattactgca tgcaagctac acaatttcct 300

ctcacatttcg gcggaggggac caaggtaggag atcaagcgag gaggcggcgg ttcaggcggga 360
 ggtaggctctg gcggtaggcgg aagtcaggtag cagctgcagg agtcgggccc aggactggtag 420
 aagccattcac agaccctgtc cttcacctgc actgtctctg gtggctccat cagcagtaggt 480
 ggltactact ggaactggat ccgccagcac ccagggaagg gcctggagtag gatgggtac 540
 atctattaca gtgggagcac ctactacaac ccgtccctca ggggtcgtact tataatatca 600
 gtcgacacgt ctaagaacca gtctccctg aggttagct ctgtgactgc cgcggacacg 660
 gccgtgtatt actgtcgag agatggtagga gacagctatg ggcgtatgga cgtctggggc 720
 caagggacca cggtcaccgt ctccca 747

<210> 142
 <211> 753
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 142
 caggtagcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtagaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 accctgcactg tctctggtag ctccatcaat aattactact ggagctggat ccggcagccc 120
 gccgggaagg gactggagtag gatgggcgt atctttacca gtgggagcac caactacaac 180
 ccttccctca agagtcgagt caccatgtca atagacacgt ccaagaacca gtctccctg 240
 aagcttagct ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtcgag agagggggga 300
 cactatggta gtagtggta tctatactat tactatttcg gtagggacgt ctggggccaa 360
 gggaccacgg tcaccgtctc ttcaggaggc ggcgttcag gcggaggtag ctctggcgt 420
 ggcggaagtag aaatgtgtt gacgcagict ccaggcacc tgcctttgtc tccaggggaa 480
 agagccaccc tctctgcag ggccagtcag actgttagca gcagctacti agccctggtag 540
 cagcagaaac ctggccaggc tcccaggctc ctcatctatg gtgcatccat cagggccact 600
 ggcatccag acaggtagc tggcagtagg tctgggacag acttcactct caccatcagc 660
 agactggagc ctgaagattt tgcagtgat tactgtcagc agtatggtag ctcatcact 720
 ttcggcggag ggaccaaggi ggagatcaaa cga 753

<210> 143
 <211> 753
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 143
 gaaatgtgt tgcgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcttga gggccagtc gactgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 ccaggccagg ctcccaggct ctcatctat ggtagcatcca tcagggccac tggcatcca 180
 gacagglica gtggcagtag gctgggaca gacttcactc taccatcag cagactggag 240
 ccgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcactcac ttcggcgga 300

```

gggaccaagg tggagaicaa acgaggaggc ggcgggttcag gcggaggtag ctctggcggg 360
ggcgggaagtc aggtgcagct gcaggagtcg ggcccaggac tggatgaagcc ttcggagacc 420
ctgtccctca cctgcactgt ctctgggtgac tccatcaata attactactg gagctggatc 480
cggcagcccc cggggaaggg actgggagtag attgggcgta tctttaccag tgggagcacc 540
aactacaacc cctccctcaa gactgcagtc accatgtcaa tagacacgic caagaaccag 600
ttctccctga agctgagctc tgtgaccgcc gcggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga 660
gaggggggac actatggtag tagtgggtat ctatactatt actatttcgg tatggacgic 720
tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc tca 753

```

<210> 144
<211> 759
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

```

<400> 144
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggatgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ttgcttgaa ctggatcagg 120
cagtcctcat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggtag 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
agaggtagtt tcgtagtggc agctgttcct aggtttgact actggggcca gggaaccctg 360
gtcaccgtct cctcaggagg cggcgggtca ggaggaggtag gctctggcgg tggcggaggt 420
gatatttga tgactcagtc tccactctct ctgtccgtca cccctggaga gccggcctcc 480
atctcctgca ggtctagct gagcctcctg catagtaatg gatacaacta ttggattgg 540
ttcctgcaga agccagggca gtctccacag ctccgatct atttgggttc taatcgggcc 600
tccgggttcc ctgacagggt cagtggcagt gggtcagaca cagattttac gctgaaaatc 660
agcagagtgg aggttgagga tgttgggggt tattactgca tgcaaggctc acatactcct 720
cctagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacga 759

```

<210> 145
<211> 759
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

```

<400> 145
gatatttga tgactcagtc tccactctct ctgtccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagct gagcctcctg catagtaatg gatacaacta ttggattgg 120
ttcctgcaga agccagggca gtctccacag ctccgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggttcc ctgacagggt cagtggcagt gggtcagaca cagattttac gctgaaaatc 240

```

```

agcagagtgg aggcTgagga TgtTggggTt TattactTga TgcaaggTct acatactcct 300
cctagTttTg gccaggggac caagctggag atcaaacgag gaggcggcgg Ttcaggcggg 360
ggTggctcTg gcggTggcgg aagTcaggTa cagctTgcagc agTcaggTcc aggactggTg 420
aagccctcgc agaccctcTc actcacctTg gccatctccg gggacagTgT ctctagcaac 480
agTgtTgcTt ggaactggat caggcagTcc ccatcgagag gcctTgagTg gctgggaagg 540
acatactaca ggTccaagTg gTataatgat tatgcagTat. ctgtgaaaag Tcgaataacc 600
atcaaccag acacatccaa gaaccagTtC Tccctgcagc TgaactctTgT gactcccgag 660
gacacggcTg TgtattactTg TgcaagaggT atTttcTgag TgccagctTgT TcctaggTtt 720
gactactggg gccagggaac cctggTcacc gTctccTca 759

```

<210> 146
<211> 726
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

```

<400> 146
caagTgcagc TtgTggaaag cggaggcggg gTcgtTgcaac ccggacgcTc actgcgcctg 60
agctTgcgcg cctctgggTt caccTctcTc Taccacgggc TgcatTgggT gagacaagca 120
cccgaaaag gcctggaaTg ggTcgccgTg atctggTatg acggTaaTaa caagaattac 180
gctgatagcg Tgaagggtcg gTttactatc Tcacgcgaca attccaagaa caccctgTtt 240
ctccaaatga actctctTgag ggccgaggac accgccgTgt actactgcgc Tcggaaggga 300
Tctggcaaag gatgcatgga TgtTggggga caggggacca ccgTgactTgT cagctctggT 360
ggaggagggt ccgggggagg Tgggagcggc ggagggggaa gcgaaatTgt cctgactcaa 420
TcaccTggca cctTgagcct Ttcaccagga gagagggcaa cctcagctg TcgggcTtca 480
cagagcgTgt cctTcagcta TctggctTgg Tatcagcaaa agccTggaca ggccccaga 540
ctTctcatct acggagcctc Ttcacgggcc accggcatcc ctgaccgctT ctctggTtagc 600
gggTcaggaa ccgactTcac cctcaccatt TcacgcctTg agccagagga ctTcgagTc 660
Tactattgcc agcatTacga Tgggtctatt actTttggac cggggactaa ggtggacatt 720
gaaaga 726

```

<210> 147
<211> 726
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

```

<400> 147
gaaattgtcc Tgactcaatc acctggcacc ctgagcctTt caccaggaga gagggcaacc 60
ctcagctTgc gggctTcaca gagcgtTgtcc Ttcagctatc TggctTggTa Tcagcaaaag 120
cctTggacagg ccccgagact Tctcatctac ggagcctctT caggggccac cggcatccct 180
gaccgcTtct ctggTtagcg gTcaggaacc gactTcacc TcaccattTc acgcctTgag 240

```

```

ccagaggact tcgcagtcia ctattgccag catlacgatg ggictattac ttttggaccg      300
gggactaagg tggacattga aagagggtga ggagggtccg ggggaggttg gagcggcgga      360
gggggaagcc aagtgcagct tgtggaaagc ggaggcgggg tcgtgcaacc cggacgctca      420
ctgcgcctga gctgtgccgc ctctgggttc accttctcct accacgggct gcattgggtg      480
agacaagcac ccggaaaagg cctgggaatgg gtcgccgtga tctggatga cggtaataac      540
aagaattacg ctgatagcgt gaagggtcgg ttactatct caccgcagaa ttccaagaac      600
acctgtttc tccaaatgaa ctctctgagg gccgaggaca ccgccgtgta ctactgcgt      660
cgggaaggat cggcacaagg atgcatggat gtgtggggac aggggaccac cgtgactgtc      720
agctca                                           726

```

<210> 148
 <211> 726
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

```

<400> 148
caagtccagc tcgaacaatc agggggaggg gtggtccaac ccggcagatc actgaggctc      60
tcaigtctg catcagggtt taccttctca tcttatggta tgcattgggt cagacaggct      120
ccagggaagg ggccttgatg ggtggccgtg atttggtacg acggaacaa taaggactac      180
cgggacagcg tgactggctg gttaccatc tcacgggata acagcaagaa taccctctac      240
cttcaaatgt catcacttcg cgctgaagat accgccgtgt attactgcgc caggaaggga      300
tctggtaaag gtgcatgga cgtgtgggt cggggaacta ccgtgaccgt gtcatctggt      360
ggaggcggct ccgggggttg aggaagcggc ggaggagggt ccgagattgt cctcaccag      420
tctccggaa ctctttccct gagccctggt gacagagcaa cctgtcatg ccgcgcttct      480
cagtcctgt ctcttagctt tctggccttg tatcagcaga cccagggca ggcacccgc      540
cttctgatct acggagccta ctctagggt accggcattc ccgacagggt ctctggtagc      600
ggcagcggca ccgacttcgc cctcactatt tcacgccttg agccggaaga ttctgcagt      660
tactactgcc agcattatgg aacctctatc accttcggtc ctggcactaa ggtggacctt      720
aaaagg                                           726

```

<210> 149
 <211> 726
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

```

<400> 149
gagattgtcc tcaccagtc tcccggaact ctttccctga gccctggtga cagagcaacc      60
ctgtcatgcc gcgtttctca gtccgtgtct tttagcttct tggcctggta tcagcagacc      120
ccagggcagg caccctgcct tctgatctac ggagcctact ctagggctac cggcattccc      180

```

gacaggllct ctagtagcgg cagcggcacc gacttcgccc tcactatttc acgccttgag 240
ccggaagatt tgcagtgta ctactgccag cattatggaa cctctatcac cticggllctt 300
ggcactaagg tggaccttaa aaggggtgga ggccggctccg ggggtggagg aagcggcggg 360
ggaggglccc aagtcagct cgaacaatca gggggagggg tggccaacc cggcagatca 420
ctgaggctct catgtgtgc atcagggttt accttctcat cttatgglat gcatlgggtc 480
agacaggctc cagggaagg gcttgagtg gtagccgtga ttgggtacga cggaaacaat 540
aaggactacc gggacagcgt gactgggtcg ttaccatct cacgggataa cagcaagaat 600
acctctacc ttcaaatgt atcacttcgc gctgaagata ccgccgtgta ttactgcgcc 660
aggaagggat ctgglaaagg ttgcatggac gtgtgggtc ggggaactac cgtgaccgtg 720
tcatct 726

<210> 150
<211> 726
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 150
caagtgcac tcgtcgagtc aggaggggtt gtagtccagc ctggacgctc actcagactt 60
tcatgcgttg catctgggtt cactttttcc agctacggga tgcattgggt gcggcaggct 120
ccgggaaaag gtcgggaatg ggtgactgtg atttggtagc acgggaataa caaagactat 180
gccgatlccg tgaagggaag attcaccatt agcagggact cctcaaagaa caccctttat 240
ctccaaatga atagcccttc cgctgaggac accgccgtct actattgtgc cagggaagggt 300
tcaggaaagg ggtgcatgga tgtgtgggga caggggacta ccgtcacgtt ctcatcaggc 360
ggaggcggat ctggcgggtg agggctcgtt gggggaggct cagaaatcgt gctgaccag 420
agcccaggca ccttcagcct gtcaccgga gagcgggcca cctgtcatg tcgggccagc 480
cagtcagctt ctactcttt cctcgcttgg tatcagcaga agcctgggtc agccccctgc 540
ctcctgatct acgccgccct atcacgggtt actgglatcc cagatcgggt ttctggtagc 600
ggcagcggaa ccgacttcac cctgaccatt tcccgctgg aaccggagga ctttgcgtgt 660
tactactgcc aacattacgg atcttctatc accttcggtc cgggcaccaa ggtggacatt 720
aagagg 726

<210> 151
<211> 726
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 151
gaaatcgtg tgaccagag cccaggcacc ctacgcctgt caccgggaga gcgggccacc 60
cgtcatgtc ggccagcca gtcagctct tactctttcc tcgttggta tcagcagaag 120
ccgggtcaag cccctcgctt cctgacttac gccgcctcat cacgggttac tgglatcca 180



gatcgggtttt ctggtagcgg cagcgggaacc gacttcaccc tgaccatttc ccgcctggaa 240
cccaggagact ttgctgtgta ctactgccaa cattacggat cttctatcac cticgggtccg 300
ggcaccaagg tggacattaa gaggggcgga ggcggatctg gcggtggagg gtctggtggg 360
ggaggctcac aagtgcacct cgtcagagtca ggagggggtg tgggccagcc tggacgtca 420
ctcagacttt catgcgttc atctgggttc actttttcca gctacgggat gcattgggtg 480
cggcaggctc cgggaaaagg tctggaatgg gtgacttga tttggtacga cgggaataac 540
aaagactatg ccgattccgt gaagggaaga ttcaccatta gcagggactc ctcaaagaac 600
acccittatc tccaaatgaa tagccttcgc gctgaggaca ccgccgtcta ctattgtgcc 660
aggaaagggt caggaaagg gtgcatggat gtgtggggac aggggactac cgtcacgtc 720
tcatct 726

<210> 152
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 152
gaagtccagc ttgaacagag cgggtggagg ctcgtgcaac cagggtggag ccttcgcctg 60
agctgcgccg catcagggtt cacccttctca tcatacgata tgcatlgggt ccgccaggcc 120
accgggaagg gcctggaaat ggtgagcgtg atlggcaccg ctggcgacac ttattacccc 180
gactlccgtga agggacgcct taccatttca agggagaacg ccaaaaactc tctttacctc 240
caaatgaact cccttcgggc tggggatact gccgtctatt actgcgtccg gggagggtga 300
tggaaattatg gatactacta ttacggaatg gacgtgtggg gacagtgga caccgtgact 360
gtgtcaagcg gaggaggggg ttcaggcggt gggggcagcg ggggaggcgg atcagacatc 420
caaatgacct agagccctc atcacgtca gccctgttgg gagacagag gactatcact 480
tgtcggcct cagagtcaat caggcgctat ctgaatttgt atcaagaaa gccaggaaaa 540
gctcctaagc tgcgtatcta cgcagcttcc agcagccaaa gcggggtgcc atcacggttc 600
tctggtagcg gatctggaac tgacttcacc ctgacatct ctagcctcca gccggaggat 660
ttcgccactt actactgcca gcagtcctac attaatccgc ccacctttgg acagggaacc 720
aaggctgaga ttaagaga 738

<210> 153
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 153
gacatccaaa tgaccagag cccctcatca ctgtcagcct ctgtgggaga cagagtgact 60
atcacttgtc gggcctcaga gtcaatcagg cgctatctga attggtatca agaaaagcca 120

```

ggaaaagctc ctaagctgct gatctacgca gcttccagca gccaaagcgg ggtgccatca      180
cggttctctg gtagcggatc lggaactgac ttccacctga ccatctctag cctccagccg      240
gaggatttcg ccacttacta ctgccagcag tcttacctta atccgccac ctttggacag      300
ggaaccaagg tgcagattaa gagaggagga ggggggttcag gcgggtggggg cagcggggga      360
ggcggatcag aagtcagct lgaacagagc ggtggagggc tctgtcaacc aggtgggagc      420
cttcgcctga gctgcgccc atcagggttc accttctcat catacgatat gcatlgggtc      480
cgccaggcca ccgggaaggg cctgggaatgg gtgagcglga ttggcaccgc tggcgacact      540
tattaccccg actccglga gggacgcctt accatttcaa gggagaacgc caaaaactct      600
ctttacctcc aaatgaactc ccttcgggct ggggatactg ccgtctatta ctgcgtccgg      660
ggaggltgat ggaattatgg atactactat tacggaatgg acgtgtgggg acagtgacc      720
accgtgactg tgtcaagc                                     738

```

<210> 154

<211> 735

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 154

```

caagtcagc tgcgaacagc tggcccaggg ctltgtgaagc cctcccagac cctcagcctg      60
acttgcactg tgtcaggagg ttccattagc tccggcggat attactggtc atggatcagg      120
cagcatcccg gaaaggccct ggaatggat ggatcacct acttcagcgg gaacactaat      180
tacaatccct ctctgaaatc tgggttact atcagcgtgg ataccagcaa gaaccagttc      240
tccctgaagc tcagctcagc gaccgtgct gacaccgccg tctactactg tgcagagaa      300
tactgcgacg atgactgcta tggcttcgac tactgggttc aggggaaccct tglgaccgtc      360
agctctggag gagggggttc tggcgttga ggcctcagggg gaggcggatc agacattcaa      420
gtgactcaat ctccctagct tctgtcagcc tcagttggcg accgcgtcac catcacctgt      480
cgggcatccc agggaaatcc caatgacctc ggggtggtatc aacagaaacc aggaaaggcc      540
ccgaagagac ttatctacgc agccttctct ctccaaagcg gtgtgccatc tgcctttct      600
ggctctggca gcggaaccga gttcacctg actatttcat ctctgcagcc ggaggacttc      660
gcaacctatt actgcctgca atattcaatc taccacgca cctttgggca ggggaccaag      720
gtcgagatta agcgg                                     735

```

<210> 155

<211> 734

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 155

```

gacattcaag tgactcaatc tccagctct ctgtcagcct cagtgggcga ccgcgtcacc      60
atcacctgtc gggcatccca gggaatccgc aatgacctcg ggtggtatca acagaaacca      120

```

```

ggaaaggccc cgaagagact tatctacgca gcctcctctc tccaaagcgg tgtgccatct      180
cgcttttctg gctctggcag cggaaccgag ttacccttga ctatttcac tctgcagccg      240
gaggacttcg caacctatta ctgcctgcaa taitcaatct acccacgcac ctttgggcag      300
gggaccaagg tcgagattaa gcggggagga gggggttctg gcggtggagg ctgaggggga      360
ggcggatcac aagtccagct cgaacagttt ggcccagggc ttgtgaagcc ctcccagacc      420
ctcagcctga ctgacactgt gtcaggaggt tccattagct ccggcggata ttactggica      480
tggatcaggc agcatcccgg aaaggccctg gaattgattg gatacatcta cttcagcggg      540
aacactaatt acaatccctc tctgaaatct cgggtcacta tcagcgtgga taccagcaag      600
aaccagttct ccctgaagct cagctcagtg accgctgctg acaccgccgt ctactactgt      660
gctagagaat actgcgacga tgactgctat ggcttcgact actgggggtca gggaaccctt      720
gtgaccgtca gcctc                                          734

```

<210> 156
 <211> 735
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

```

<400> 156
caagtccagc ttgtcgagag cgggtgggggc gtggtccagc ccggacgctc acttaggctg      60
tcatgcgccg caagcggttt caccctttca tcatacggca tgcactgggt ccggcaggcc      120
ccagggaagg gcctggaatg ggtggccgtg atctgggtacg atgggtcaaa taagtactat      180
gcagattcag tgaagggtcg gtttaccatc tctagggaca atagcaaaaa caccctctac      240
ctccaaatga acagcctcag agccgaggac accgccgtgt attactgtgc ccgcgacctg      300
tcaattttcg gggtcgtggt gcgtctgac tactggggtc aaggctactct cgtgaccgtg      360
tctagcgggg gaggaggaag cggaggggggt gggtcaggcg gaggcgggtc tgaaattgtg      420
ctgactcaat caccgactt ccaatccgtc acccctaagg agaaagtac tattacctgt      480
cgggcctccc agtacatcg gtctaactc cattgggtac agcagacccc cgaccagtca      540
cctaagctcc tgattaagta cgcctctcag tcttttagcg gagtcccatc tcgcttctct      600
ggatcaggat ctggaactga ttctactctg accatcaact cacttgaagc tgaggacgtc      660
gtacctact actgccatca atcatcatca cttccgtgga ccttcggaca gggcaccaag      720
gtggaaatca agaga                                          735

```

<210> 157
 <211> 735
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

```

<400> 157
gaaattgtgc tgactcaatc acccgacttc caatccgtca cccctaagga gaaagtgact      60

```

attaccctgtc gggccctccca glacatcggg tctaattctcc attggtatca gcagaccccc 120
gaccagtcac ctaagctcct gallaagtac gcctctcagt cttttagcgg agtcccatct 180
cgcttctctg galcaggatc tggaaatgat ttcactctga ccatcaactc acttgaagct 240
gaggacgctg ctacctacta ctgccatcaa tcatcatcac ttccgtggac cticggacag 300
ggcaccaagg tggaaatcaa gagaggggga ggaggaagcg gagggggtgg gtcaggcgga 360
ggcgggltctc aagtccagct tgcgagagc ggtgggggcg tggtcagacc cggacgctca 420
cttaggcigt catgcgccg aagcgglttc accttttcat catacggcat gcactgggtc 480
cggcaggccc caggaaggcg cctggaatgg gtggccgtga tctggtagca tgggtcaaat 540
aagtaactatg cagattcagt gaagggtcgg ttaccatct ctagggacaa tagcaaaaac 600
acctctacc tccaaatgaa cagcctcaga gccgaggaca ccgccgtgta ttactgtgcc 660
cgcgacctgt caattttcgg ggicgtgggt ctgctgact actggggica aggtactctc 720
gtgaccgtgt ctica 735

<210> 158
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 158
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ile Ser His
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Gly Trp Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
130 135 140

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile
145 150 155 160



Arg Asn Ala Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
165 170 175

Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
180 185 190

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
195 200 205

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser
210 215 220

Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
225 230 235

<210> 159
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 159
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Ala
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
130 135 140

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ile Ser His Tyr Trp Ser Trp Ile
145 150 155 160

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr
165 170 175

Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
180 185 190

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Thr Ser Val
195 200 205

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Trp Ser
210 215 220

Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 160

<211> 241

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 160

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Asn Asn
20 25 30

Asn Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Asp Thr Met Thr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
145 150 155 160

Gln Ser Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
165 170 175

Ala Pro Thr Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Phe Cys Gln Gln
210 215 220

Thr Tyr Ser Asn Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys
225 230 235 240

Arg

<210> 161
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 161
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Asn Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
130 135 140

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Asn Asn Asn Tyr Tyr Trp Thr
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
165 170 175

Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
180 185 190

Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser
195 200 205

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Asp
210 215 220

Thr Met Thr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 162
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 162
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Gly Asp
20 25 30

Gly His Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Leu Arg Gly Gly Tyr Lys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Val Ala Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser
145 150 155 160

Leu Ser Leu Gln His Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn
180 185 190



201420600

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile
210 215 220

Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Lys Gln Leu Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
245

<210> 163
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 163
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Ala Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Leu Ser Leu Gln His Ser
20 25 30

Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Lys Gln Leu Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Gly Asp
145 150 155 160

Gly His Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
180 185 190

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
195 200 205

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Leu Arg Gly Gly Tyr Lys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 164

<211> 239

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 164

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Val Asp Tyr Lys Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
130 135 140

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile
145 150 155 160

Arg Asn Asp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
165 170 175

Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
180 185 190

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
195 200 205

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Tyr Ser
210 215 220

Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235

<210> 165

<211> 239

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 165

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Tyr Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
130 135 140

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile
145 150 155 160

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr
165 170 175

Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
180 185 190

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
195 200 205

201420600

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asp Tyr Lys
210 215 220

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 166
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 166
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Ser Ile Phe Gly Val Val Ile Leu Ser Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Arg Gln Lys
165 170 175

Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe
180 185 190

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

201420600

Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Glu Ile Lys Arg
245

<210> 167
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 167
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
130 135 140

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Trp Tyr
165 170 175

Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Ser
210 215 220

201420600

Ile Phe Gly Val Val Ile Leu Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 168
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 168
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Gly Arg Leu Ile Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Gly Asp Ser Tyr Gly Arg Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro
130 135 140

Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
145 150 155 160

Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Arg Asn Thr Tyr Leu Ser Trp
165 170 175

Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile
180 185 190

Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
210 215 220

201420600

Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Leu Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
245

<210> 169
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 169
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asp Arg Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Thr Gln Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
145 150 155 160

Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
180 185 190

Leu Arg Gly Arg Leu Ile Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
195 200 205

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

201420600

Cys Ala Arg Asp Gly Gly Asp Ser Tyr Gly Arg Met Asp Val Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 170
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 170
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Phe Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Met Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Gly Gly His Tyr Gly Ser Ser Gly Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
130 135 140

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
145 150 155 160

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Ser Tyr
165 170 175

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
180 185 190

Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
210 215 220

201420600

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
245 250

<210> 171
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 171
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
130 135 140

Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Asn Asn Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile
145 150 155 160

Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Phe Thr
165 170 175

Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met
180 185 190

Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
195 200 205

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly His
210 215 220

201420600

Tyr Gly Ser Ser Gly Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Phe Gly Met Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 172
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 172
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Val Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ile Phe Val Val Pro Ala Val Pro Arg Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
145 150 155 160

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Leu Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn
165 170 175

Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
180 185 190

Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
210 215 220

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Leu His Thr Pro
225 230 235 240

Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
245 250

<210> 173
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 173
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Leu Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Leu His Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
145 150 155 160

Ser Val Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
180 185 190

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

201420600

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ile Phe Val Val Pro Ala Val Pro Arg Phe
225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 174
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 174
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr His
20 25 30

Gly Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Gly Ser Gly Lys Gly Cys Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
145 150 155 160

Gln Ser Val Ser Phe Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly
180 185 190

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

His Tyr Asp Gly Ser Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
225 230 235 240

Glu Arg

<210> 175
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 175
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Gly Ser Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Glu Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
130 135 140

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr His Gly Leu His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr
165 170 175

Asp Gly Asn Asn Lys Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Gly Ser
210 215 220

201420600

Gly Lys Gly Cys Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 176
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 176
Gln Val Gln Leu Glu Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Asp Tyr Arg Asp Ser Val
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Gly Ser Gly Lys Gly Cys Met Asp Val Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
145 150 155 160

Gln Ser Val Ser Phe Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Tyr Ser Arg Ala Thr Gly
180 185 190

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ala Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

His Tyr Gly Thr Ser Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Leu
225 230 235 240

Lys Arg

<210> 177
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 177
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ser
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Tyr Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ala Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Thr Ser Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Leu Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Glu
115 120 125

Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
130 135 140

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr
165 170 175

Asp Gly Asn Asn Lys Asp Tyr Arg Asp Ser Val Thr Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser
195 200 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Gly Ser
210 215 220

201420600

Gly Lys Gly Cys Met Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 178
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 178
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Gly Ser Gly Lys Gly Cys Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
145 150 155 160

Gln Ser Val Ser Tyr Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly
180 185 190

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

His Tyr Gly Ser Ser Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
225 230 235 240

Lys Arg

<210> 179
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 179
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Ser
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
130 135 140

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Thr Val Ile Trp Tyr
165 170 175

Asp Gly Asn Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Gly Ser
210 215 220

201420600

Gly Lys Gly Cys Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 180
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 180
Glu Val Gln Leu Glu Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Arg Gly Gly Gly Trp Asn Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Trp Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile Arg Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Glu
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Ser
180 185 190

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220

201420600

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ile Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys Arg
245

<210> 181
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 181
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile Arg Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Ser Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ile Asn Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Glu
115 120 125

Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
130 135 140

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Gly Thr
165 170 175

Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
180 185 190

Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
195 200 205

Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Gly Gly Gly Trp
210 215 220

201420600

Asn Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Trp Thr
225 230 235 240

Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 182
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 182
Gln Val Gln Leu Glu Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Phe Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Tyr Cys Asp Asp Asp Cys Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Val Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

201420600

Cys Leu Gln Tyr Ser Ile Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Glu Ile Lys Arg
245

<210> 183
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 183
Asp Ile Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ser Ile Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Glu
115 120 125

Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
130 135 140

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
165 170 175

Tyr Phe Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
180 185 190

Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser
195 200 205

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Tyr
210 215 220

201420600

Cys Asp Asp Asp Cys Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 184
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 184
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Ser Ile Phe Gly Val Val Val Leu Ser Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Ser Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Thr
165 170 175

Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe
180 185 190

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Glu Ile Lys Arg
245

<210> 185
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 185
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
130 135 140

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr
165 170 175

Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Ser
210 215 220

Ile Phe Gly Val Val Val Leu Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 186
<211> 981
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 186
gctagcacca agggcccatc ggctctcccc ctggcgccct gctccaggag caccctccgag 60
agcacagcgg cccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtc 120
tggaaactcag gcgcctcagc cagcggcgctg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 180
ggactctact cccctcagcag cgtgggtgacc glgcccctcca gcaacttcgg caccagacc 240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300
aaatgttgtg tgcagtgccc accgtgccc gacacccttg tggcaggacc gtcagcttcc 360
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccttc atgactctcc ggacccctga ggacacgtgc 420
gtgggtgttg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480
gtggagggtg ataattgcaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540
gtggtcagcg tccctaccgt tglgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtc 600
aaggcttcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660
cagccccgag aaccacaggt glacaccttg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720
caggtcagcc tgacctgctt gggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840
ggctcttctt tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggltggca gcaggggaac 900
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagccct 960
tccctgtctc cgggtaaaig a 981

<210> 187
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 187
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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 188
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 188
cgtaagggtgg ctgcacacatc tgccttcac tccccgcat ctgatgagca gttgaaatct 60
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgcigaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120
tggaagggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240
aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcaggggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300
agcttcaaca ggggagagtg ttag 324

<210> 189
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 189
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 190
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之說明：合成聚核苷酸」

<400> 190
ggccaaccga aagcggcgcc ctcggtcact cgttcccgcc cctccctcga ggagcttcaa 60

gccacaagg ccacactggg gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120
gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa 180
caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240
tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
gccccacag aatgttcata g 321

<210> 191
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> 註釋=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 191
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 192
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 192
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> 193
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 193
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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 194
<211> 377
<212> PRT
<213> 智人

<400> 194
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
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 Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
100 105 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
115 120 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
130 135 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 195
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 195
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 Glu 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



發明摘要

※ 申請案號：102123128

※ 申請日：102 6. 27

※IPC 分類：C07K.16/18 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

抗-間皮素結合蛋白質

ANTI-MESOTHELIN BINDING PROTEINS

【中文】

本發明提供與抗原結合蛋白質(特定言之特異性結合於間皮素之抗體及雙特異性抗體)有關之組合物及方法。本發明提供編碼該等抗原結合蛋白質及抗體之核酸，及製備及使用該等抗體之方法，包括藉由向需要治療之個體投與該等抗原結合蛋白質及抗體來治療及預防癌症或其他低增生性病變及相關病症之方法。

【英文】

The present disclosure provides compositions and methods relating to antigen binding proteins, in particular, antibodies and bispecific antibodies which specifically bind to mesothelin. The disclosure provides nucleic acids encoding such antigen binding proteins and antibodies and methods of making and using such antibodies, including methods of treating and preventing cancer or other hypoproliferative disorders and related disorders by administering such antigen binding proteins and antibodies to a subject in need of such treatment.

申請專利範圍

1. 一種經分離之抗-間皮素人類抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體具有以下性質中之至少一種：
 - a. 結合於不同於MORAb-009抗體之抗原決定基；
 - b. 與Ab237競爭進行結合；
 - c. 特異性結合於人類、獼猴、大鼠及鼠類間皮素；
 - d. 在結合於間皮素時不內化；
 - e. 當結合於間皮素時，不抑制CA125與間皮素之相互作用；
 - f. 針對人類間皮素之結合親和力 K_D 為至少5.0 pM；
 - g. 具有增強之效應子功能；
 - h. 與可溶性間皮素相比優先結合於細胞膜結合間皮素；
 - i. 活體內降低表現間皮素之腫瘤細胞之生長。
2. 如請求項1之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體或抗原結合蛋白質呈現所列性質中的至少兩種。
3. 如請求項1之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體或抗原結合蛋白質呈現所列性質中的至少三種。
4. 如請求項1之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體或抗原結合蛋白質呈現所列之性質中的至少四種。
5. 如請求項1之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體或抗原結合蛋白質呈現所列之性質中的至少五種。
6. 如請求項1之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體或抗原結合蛋白質呈現所列之性質中的至少六種。
7. 如請求項1之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體或抗原結合蛋白質呈現所列之性質中的至少七種。
8. 如請求項1之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體或抗

原結合蛋白質呈現所列之性質中的至少八種。

9. 如請求項1之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體或抗原結合蛋白質呈現所列之性質中的九種。
10. 一種經分離之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體或抗原結合蛋白質或其片段特異性結合於間皮素且包含3個重鏈CDR及3個輕鏈CDR，其具有選自由以下組成之群的序列：
 - a. 該重鏈之SEQ ID NO:45、46、47及該輕鏈之SEQ ID NO:9、10、11；
 - b. 該重鏈之SEQ ID NO:48、49、50及該輕鏈之SEQ ID NO:12、13、14；
 - c. 該重鏈之SEQ ID NO:51、52、53及該輕鏈之SEQ ID NO:15、16、17；
 - d. 該重鏈之SEQ ID NO:51、52、53及該輕鏈之SEQ ID NO:18、19、20；
 - e. 該重鏈之SEQ ID NO:54、55、56及該輕鏈之SEQ ID NO:21、22、23；
 - f. 該重鏈之SEQ ID NO:57、58、59及該輕鏈之SEQ ID NO:24、25、26；
 - g. 該重鏈之SEQ ID NO:60、61、62及該輕鏈之SEQ ID NO:27、28、29；
 - h. 該重鏈之SEQ ID NO:63、64、65及該輕鏈之SEQ ID NO:30、31、32；
 - i. 該重鏈之SEQ ID NO:63、64、65及該輕鏈之SEQ ID NO:33、34、35；及
 - j. 該重鏈之SEQ ID NO:63、64、65及該輕鏈之SEQ ID NO:36、37、38，

其中該等CDR中之每一者與其指定序列一致或相對於其指定序列包含1、2或3個胺基酸殘基取代。

11. 一種經分離之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體或抗原結合蛋白質或其片段特異性結合間皮素且包含選自由以下組成之群的重鏈可變域及輕鏈可變域：

a. 包含SEQ ID NO:86之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:72之輕鏈可變域；

b. 包含SEQ ID NO:87之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:73之輕鏈可變域；

c. 包含SEQ ID NO:88之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:74之輕鏈可變域；

d. 包含SEQ ID NO:88之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:75之輕鏈可變域；

e. 包含SEQ ID NO:89之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:76之輕鏈可變域；

f. 包含SEQ ID NO:90之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:77之輕鏈可變域；

g. 包含SEQ ID NO:91之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:78之輕鏈可變域；

h. 包含SEQ ID NO:92之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:79之輕鏈可變域；

i. 包含SEQ ID NO:92之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:80之輕鏈可變域；

j. 包含SEQ ID NO:92之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:81之輕鏈可變域；

k. 包含SEQ ID NO:93之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:82之輕

鏈可變域；

1. 包含SEQ ID NO:94之重鏈可變域及包含SEQ ID NO:83之輕鏈可變域；

其中該重鏈可變域及輕鏈可變域中之每一者相對於其指定序列具有至少90%一致性。

12. 如請求項11之經分離之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該重鏈可變域及輕鏈可變域相對於其指定序列具有至少95%一致性。
13. 如請求項11之經分離之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該重鏈可變域及輕鏈可變域與其指定序列100%一致。
14. 如請求項1至13中任一項之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體或抗原結合蛋白質或其片段為雙特異性抗體且結合除MSLN以外的其他目標。
15. 如請求項14之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該其他目標為CD3。
16. 如請求項15之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該CD3為人類及/或獼猴CD3。
17. 如請求項15之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該CD3為人類及/或小鼠及/或大鼠及/或獼猴CD3。
18. 如請求項15之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體進一步包含如SEQ ID NO:118闡述之重鏈可變區(V_H)及如SEQ ID NO:120闡述之輕鏈可變區(V_L)。
19. 如請求項15之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體進一步包含
 - a. V_H CDR1，其具有與SEQ ID NO:115一致或相對於SEQ ID NO:115包含1、2或3個胺基酸殘基取代之胺基酸序列；

b. V_H CDR2，其具有與SEQ ID NO:116一致或相對於SEQ ID NO:116具有1、2或3個胺基酸殘基取代之胺基酸序列；

c. V_H CDR3，其具有與SEQ ID NO:117一致或相對於SEQ ID NO:117具有1、2或3個胺基酸殘基取代之胺基酸序列；

d. V_L CDR1，其具有與SEQ ID NO:112一致或相對於SEQ ID NO:112具有1、2或3個胺基酸殘基取代之胺基酸序列；

e. V_L CDR2，其具有與SEQ ID NO:113一致或相對於SEQ ID NO:113具有1、2或3個胺基酸殘基取代之胺基酸序列；及

f. V_L CDR3，其具有與SEQ ID NO:114一致或相對於SEQ ID NO:114具有1、2或3個胺基酸殘基取代之胺基酸序列。

20. 如請求項15之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體進一步包含SEQ ID NO:122闡述之 V_H 及 V_L 。
21. 一種雙特異性單鏈抗體，該雙特異性單鏈抗體包含對CD3及MSLN具有特異性之結合域，其中相應重鏈可變區(V_H)及相應輕鏈可變區(V_L)自N端至C端按以下次序排列： V_H (MSLN)- V_L (MSLN)- V_H (CD3)- V_L (CD3)，或 V_H (CD3)- V_L (CD3)- V_H (MSLN)- V_L (MSLN)，或 V_L (MSLN)- V_H (MSLN)- V_H (CD3)- V_L (CD3)，或 V_H (CD3)- V_L (CD3)- V_L (MSLN)- V_H (MSLN)，或 V_L (MSLN)- V_H (MSLN)- V_L (CD3)- V_H (CD3)，或 V_L (CD3)- V_H (CD3)- V_L (MSLN)- V_H (MSLN)，或 V_H (MSLN)- V_L (MSLN)- V_L (CD3)- V_H (CD3)，或 V_L (CD3)- V_H (CD3)- V_H (MSLN)- V_L (MSLN)。
22. 如請求項21之雙特異性單鏈抗體，其中該CD3為人類及/或獼猴及/或小鼠及/或大鼠CD3且該MSLN為人類及/或獼猴及/或小鼠及/或大鼠MSLN。
23. 如請求項21之雙特異性單鏈抗體，其中該 V_H (MSLN)係以SEQ ID NO:86-94闡述，該 V_L (MSLN)係以SEQ ID NO:72-83闡述，該

V_H(CD3)係以 SEQ ID NO:118 闡述且該 V_L(CD3)係以 SEQ ID NO:120 闡述。

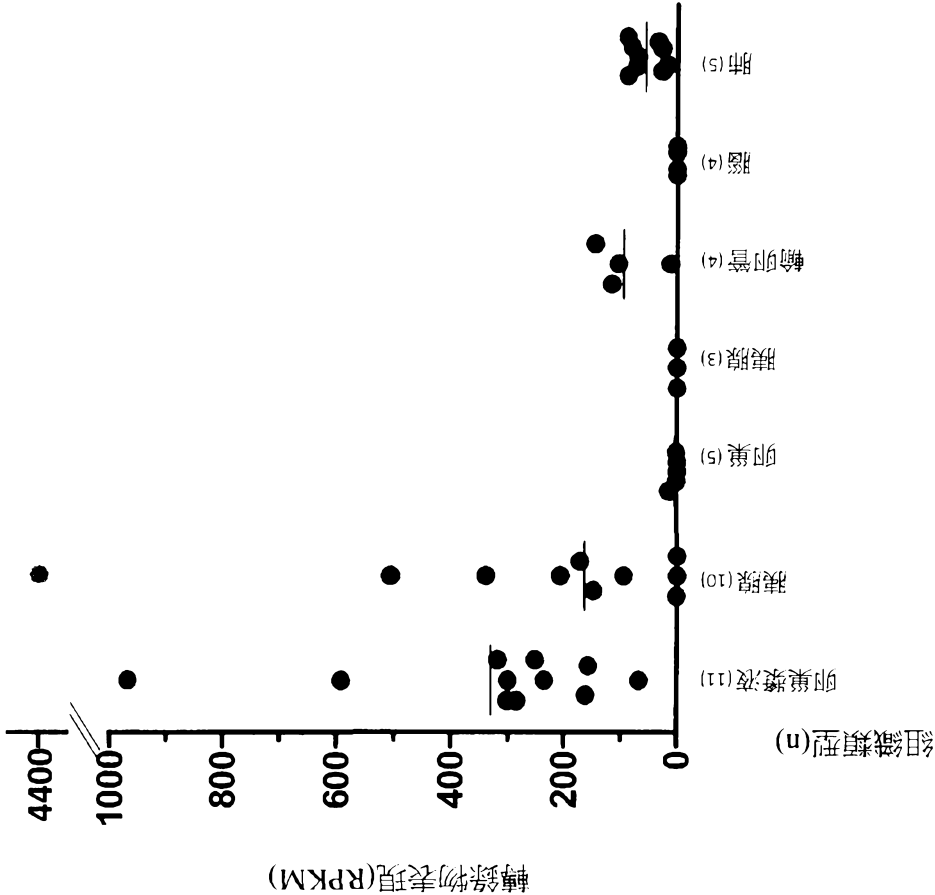
24. 如請求項21之雙特異性單鏈抗體，其中該 V_H(MSLN)包含分別具有 SEQ ID NO:45、46及47闡述之序列之 CDR 1-3，該 V_L(MSLN)包含分別具有 SEQ ID NO:9、10及11闡述之序列之 CDR 1-3，該 V_H(CD3)包含分別具有 SEQ ID NO:115、116及117闡述之序列之 CDR 1-3，且該 V_L(CD3)包含分別具有 SEQ ID NO:112、113及114 闡述之序列之 CDR 1-3。
25. 一種雙特異性單鏈抗體，其包含如 SEQ ID NO:86 闡述之第一 V_H、如 SEQ ID NO:72 闡述之第一 V_L、如 SEQ ID NO:118 闡述之第二 V_H 及如 SEQ ID NO:120 闡述之第二 V_L。
26. 一種雙特異性單鏈抗體，其包含：
 - a. 第一 V_H CDR1，其具有與 SEQ ID NO:45 一致或相對於 SEQ ID NO:45 包含 1、2 或 3 個胺基酸殘基取代之胺基酸序列；
 - b. 第一 V_H CDR2，其具有與 SEQ ID NO:46 一致或相對於 SEQ ID NO:46 包含 1、2 或 3 個胺基酸殘基取代之胺基酸序列；
 - c. 第一 V_H CDR3，其具有與 SEQ ID NO:47 一致或相對於 SEQ ID NO:47 包含 1、2 或 3 個胺基酸殘基取代之胺基酸序列；
 - d. 第一 V_L CDR1，其具有與 SEQ ID NO:9 一致或相對於 SEQ ID NO:9 包含 1、2 或 3 個胺基酸殘基取代之胺基酸序列；
 - e. 第一 V_L CDR2，其具有與 SEQ ID NO:10 一致或相對於 SEQ ID NO:10 包含 1、2 或 3 個胺基酸殘基取代之胺基酸序列；
 - f. 第一 V_L CDR3，其具有與 SEQ ID NO:11 一致或相對於 SEQ ID NO:11 包含 1、2 或 3 個胺基酸殘基取代之胺基酸序列；
 - g. 第二 V_H CDR1，其具有與 SEQ ID NO:115 一致或相對於 SEQ ID NO:115 包含 1、2 或 3 個胺基酸殘基取代之胺基酸序列；

- h. 第二V_H CDR2，其具有與SEQ ID NO:116一致或相對於SEQ ID NO:116包含1、2或3個胺基酸殘基取代之胺基酸序列；
 - i. 第二V_H CDR3，其具有與SEQ ID NO:117一致或相對於SEQ ID NO:117包含1、2或3個胺基酸殘基取代之胺基酸序列；
 - j. 第二V_L CDR1，其具有與SEQ ID NO:112一致或相對於SEQ ID NO:112包含1、2或3個胺基酸殘基取代之胺基酸序列；
 - k. 第二V_L CDR2，其具有與SEQ ID NO:113一致或相對於SEQ ID NO:113包含1、2或3個胺基酸殘基取代之胺基酸序列；及
 - l. 第二V_L CDR3，其具有與SEQ ID NO:114一致或相對於SEQ ID NO:114包含1、2或3個胺基酸殘基取代之胺基酸序列。
- 27. 一種雙特異性單鏈抗體，其具有SEQ ID NO:127或SEQ ID NO:129闡述之序列。
 - 28. 一種雙特異性單鏈抗體，其包含SEQ ID NO:158-185中之任一者且進一步包含SEQ ID NO:122。
 - 29. 一種經分離之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其與如請求項1至13中任一項之抗體或抗原結合蛋白質或其片段競爭進行結合。
 - 30. 如請求項1至13中任一項之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體進一步包含IgG重鏈恆定域及IgG輕鏈恆定域。
 - 31. 如請求項1至13中任一項之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體為單株抗體。
 - 32. 如請求項1至13中任一項之抗體或抗原結合蛋白質或其片段，其中該抗體為嵌合抗體、人類化抗體或完全人類抗體。
 - 33. 一種無菌組合物，其包含如請求項1至13或21至28中任一項之經分離之抗體或抗原結合蛋白質或其片段。
 - 34. 如請求項33之組合物，其進一步包含醫藥學上可接受之載劑。

35. 一種經分離之核酸，其編碼如請求項1至13或21至28中任一項之抗體或抗原結合蛋白質或其片段。
36. 一種載體，其包含如請求項35之核酸。
37. 一種宿主細胞，其包含如請求項35之核酸。
38. 一種宿主細胞，其包含如請求項36之載體。
39. 一種產生抗體或抗原結合蛋白質或其片段之方法，其包括在合適條件下培養如請求項37之宿主細胞及回收該抗體。
40. 一種產生抗體或抗原結合蛋白質或其片段之方法，其包括在合適條件下培養如請求項38之宿主細胞及回收該抗體。
41. 一種如請求項1至13或21至28中任一項之抗體或抗原結合蛋白質或其片段之用途，其係用於製造用以抑制或降低動物中表現間皮素之腫瘤細胞之生長的藥劑。
42. 一種如請求項1至13或21至28中任一項之抗體或抗原結合蛋白質或其片段之用途，其係用於製造用以治療有需要之個體中之癌症的藥劑。
43. 如請求項41之用途，其中該動物為人類。
44. 一種確定個體是否具有表現間皮素之腫瘤細胞的方法，其包括：
 - a. 使來自該個體之腫瘤樣品與如請求項1至13中任一項之抗體或抗原結合蛋白質或其片段接觸；及
 - b. 偵測該抗體或抗原結合蛋白質或其片段與該樣品之結合性，其中該抗體或抗原結合蛋白質或其片段與該樣品之結合性比該抗體或抗原結合蛋白質或其片段與對照樣品之結合性增加時，將該個體鑑別為具有表現間皮素之腫瘤細胞。
45. 如請求項44之方法，其中直接標記該經分離之人類單株抗體或抗原結合蛋白質或其片段。

MSLN mRNA大量表現於卵巢漿液癌及胰臟癌而非正常卵巢或胰臟中

NGS表現概況



正常

腫瘤

圖1

卵巢癌NGS目標
Genologic/Oncomine

圖式

卵巢癌MSLN IHC (+)中之穩定MSLN表現

對來自ATB之OCT樣品使用Rockland MN抗體(5 ug/ml)。所有影像原始放大率=200X，除非特定說明，否則所有樣品均為卵巢漿液樣品

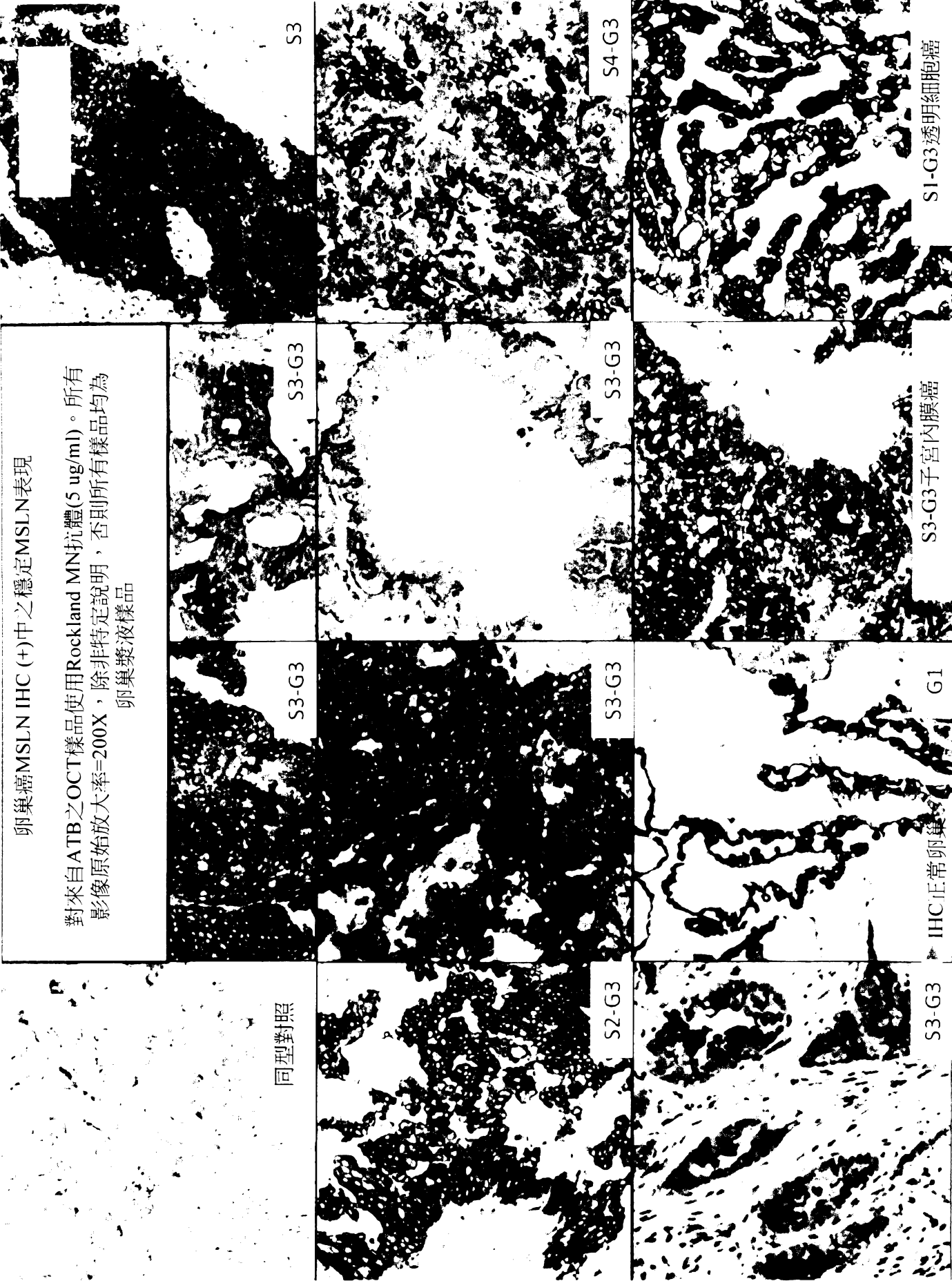


圖2

表現MSLN之腫瘤

癌症類型	估計之新病例 ^{^^} (US)	估計之死亡病例 ^{^^} (US)	MSLN表現 (mRNA) 發生率% [#]	MSLN表現(蛋白質) 發生率% [^]
卵巢漿液癌	21,900	13,900	33/35 (94%)	76/77 (99%)
胰臟癌	43,100	36,800	8/9 (89%)	39/42 (93%)
間皮瘤	2-3,000*	2,700*	123/131 (94%)	44/44 (100%)
鱗狀肺腺癌	156,000	82,000	6/10 (60%) ⁻⁻	78/148 (53%)
	56,000	28,000	3/10 (30%)	29/124 (23%)
胃癌	37,000	25,000	19/41 (46%) ⁻⁻	156/621(25%) ⁻⁻

^{^^} 美國癌症協會 www.cancer.org Cancer Facts and Figures 2010

^{*} 疾病控制中心, 2005 www.cdc.gov

[#] 卵巢-Amgen TNAC產生22/24 MSLN+卵巢漿液、NGS產生11/11 MSLN+卵巢漿液；8/9 MSLN+胰臟腺癌、19/41 胃癌、肺腺癌6/10、鱗狀肺癌3/10-Oncomine Power Tools(2011年7月)間皮瘤數據組、123/131個樣品表現MSLN>4
[^] 卵巢漿液/乳頭狀-Amgen IHC 10/10 3+冷凍、10/11 FFPE、Ordonez, 2003 (14/14) 1+或>、Frierson等人2003 (42/42-36/42 3+；胰臟-Amgen IHC 15/17、Ordonez, 2003 (10/11) 2+或>、Frierson等人2003 14/14 Ordonez, 2003 (肺腺癌78/148、鱗狀癌29/124、大細胞癌15/118)；胃癌156/621、間皮瘤44/44，又：膽管癌(2/4 Frierson 2003、3/9 IYu等人2010、及7/19 Ordonez, 2003)

⁻⁻ Oncomine power tools(2011年7月)中待製表之其他肺數據組>100種其他樣品

^{..} 獨立研究之發生率百分比，mRNA (Amgen TNAC結果、Theunissen)及IHC (Ordonez, 2003)

基因轉殖小鼠(Xenomouse)衍生之抗-MSLN抗體與Morab-009之比較

mAb	Kd(Biacore , pM) 可溶性人類MSLN	Kd(Kinexa , pM) 原生hu MSLN(細胞)	獼猴MSLN反應性	大鼠MSLN反應性	小鼠MSLN反應性
237	120	3.5	+++	++	++
158.3	2400	12.2	無	未進行	無
151	17400	30	+	未進行	無
1.12	282	未進行	有	未進行	未進行
1.33	965	未進行	有	未進行	未進行
1.68	9737	未進行	有	未進行	未進行
1.78	1277	未進行	有	未進行	未進行
1.119	112	未進行	有	未進行	未進行
2.69 LC2	228	未進行	有	未進行	未進行
Morab-009 (ssI CDRsj 160 (1500公開數))		2.2	+++	無 (Hassan 2007)	++

注意：完全人類237、158.3、151及嵌合Morab-009皆為hulgG1，而1.12、1.33、1.68、1.78、1.119及2.69為hulgG2

圖4

抗體分組數據

用於偵測之抗體														紅編號	
1.5.1	1.5.2	1.5.3 g1	1.5.3 g2	1.1.2	1.33.1	1.68.1	1.78.1	1.119.1	1.80.3	2.37.1	2.69.2	2.85.3	2.26.1		
1.5.1	940	842	1101	1032	3899	3379	4927	4140	3057	2992	7844	6060	7041		731
1.5.2	993	810	1201	1070	3590	3619	4726	4252	2961	2877	7353	6033	6227		801
1.68.3 g1	919	956	849	918	4449	5168	7909	4933	4892	4846	11989	9754	10229		701
1.68.3 g2	982	1001	1168	1074	3914	4677	6065	4836	3984	3665	9982	8061	8215		849
1.1.2	4004	3735	6393	4149	838	603	936	827	737	4514	8901	7161	6445		825
1.33.1	5839	5575	8489	5762	768	709	914	788	730	5605	5976	7144	5291		746
1.68.1	7424	7586	12054	7665	828	857	970	789	731	6147	8611	8713	5368		664
1.78.1	4655	4539	6848	4733	960	914	1244	976	901	5898	10190	8084	7531		1116
1.119.1	4323	4079	6645	4569	632	521	792	642	471	4071	4444	5349	3943		581
1.80.3	2385	2384	6956	2310	6063	4281	3822	6205	3829	301	10454	9733	8792		494
2.37.1	6365	6175	11865	6271	7734	832	6364	8035	752	6865	3693	3902	1020		746
2.69.2	3672	3400	6428	3860	3507	2700	3599	3887	2187	4704	2936	685	3474		612
2.85.3	6039	5573	9382	5818	4527	3577	3797	5093	3038	5425	5107	4894	656		394
2.26.1	62	92	170	87	51	74	73	111	62	37	158	160	133	94	
N/A															

針對自身分組之Ab
觀測到分組
未觀測到分組

註釋：
1) 2.26.1在該等實驗中未展示任何結合
2) 2.37.1在針對自身分組時始終如一地展示高信號
3) 此數據為獨立進行的3輪之代表性實驗

圖5

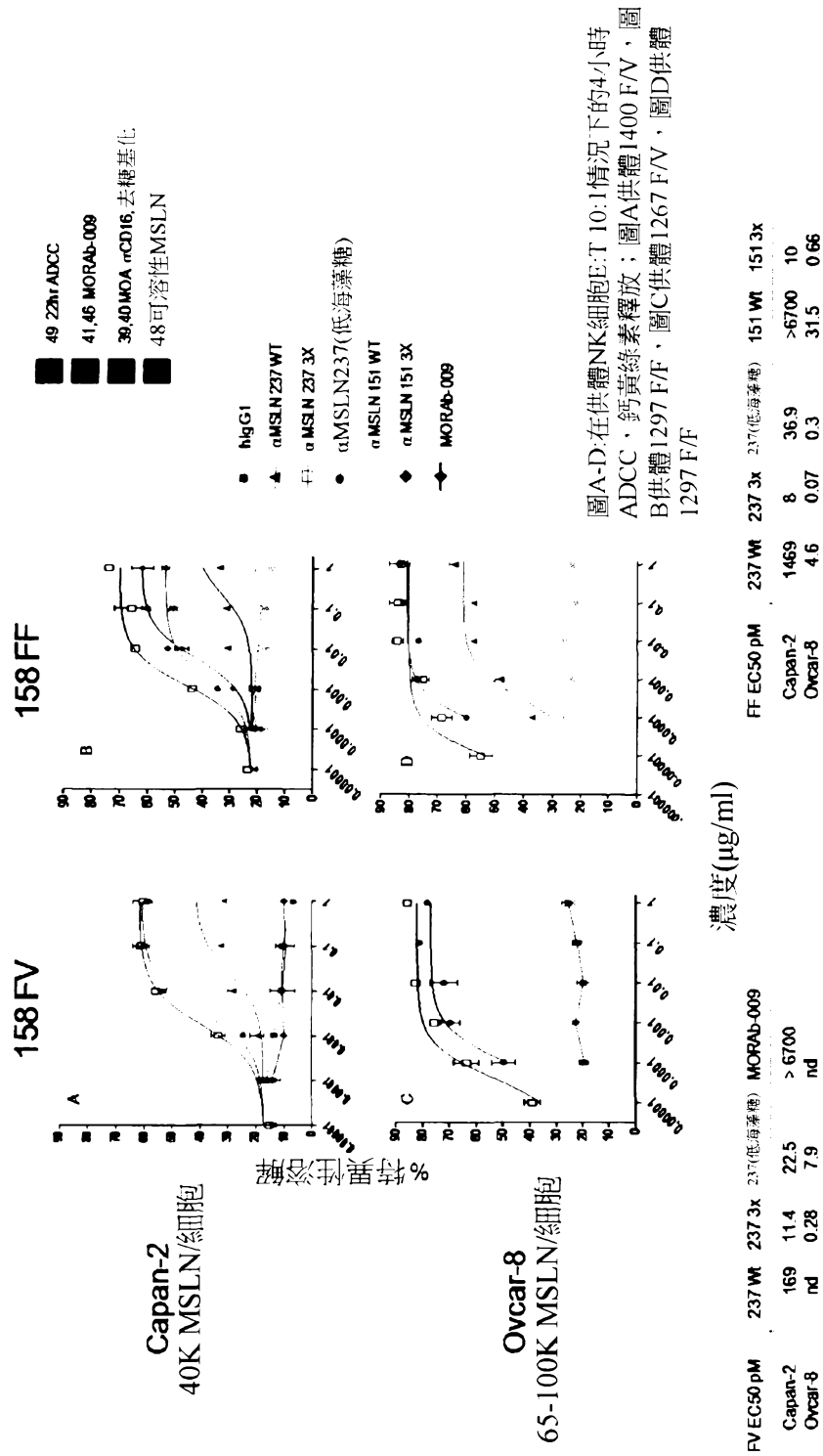
抗體分組數據



Morab-009	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(nd)	(+)	(-)	(nd)	(nd)
237	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(nd)	(-)	(+)	(+)	(+)
158	(+)	(+)	(+)	(-)	(nd)	(+)	(+)	(+/-)	(+)	(nd)	(nd)	(nd)
151	(nd)	(nd)	(nd)	(nd)	(-)							
MN	(-)	(+)	(+)	(+)								
MB	(+)	(+)	(+)	(+/-)								
CA125	(-)	(+)	(+)	(nd)								
OV569				(+)								
4H3				(+)								

(-) = 觀測到針對人類MSLN結合的交叉競爭
(+) = 觀測到極少或未觀測到針對人類MSLN結合的交叉競爭
(nd) = 未進行

Ovcar-8
65-100K MSLN/細胞



7

抗-MSLN抗體ADCC介導之細胞殺死

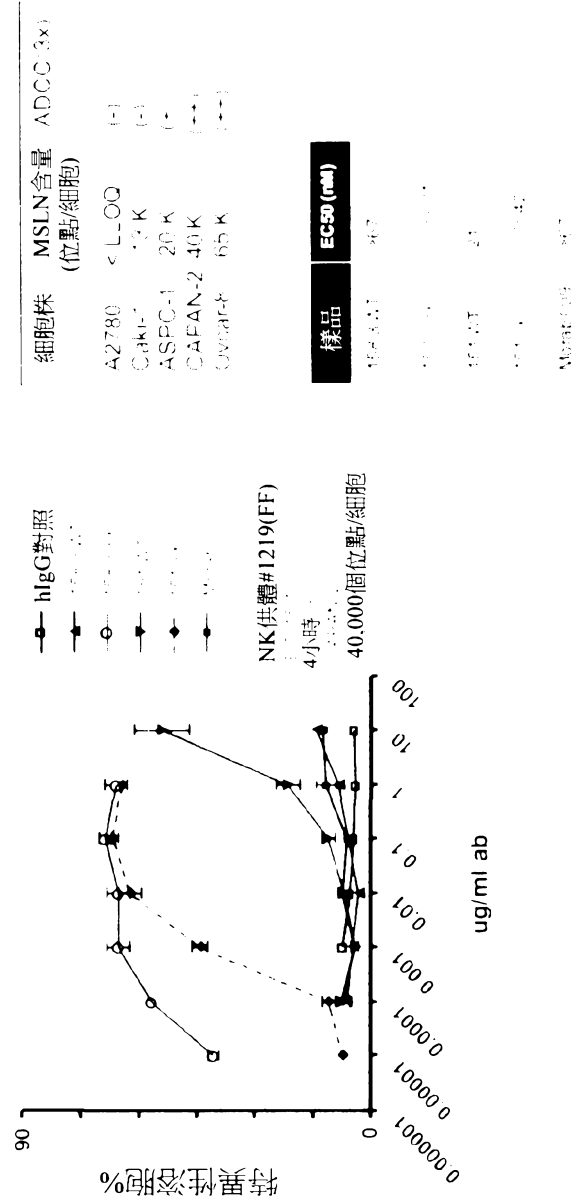
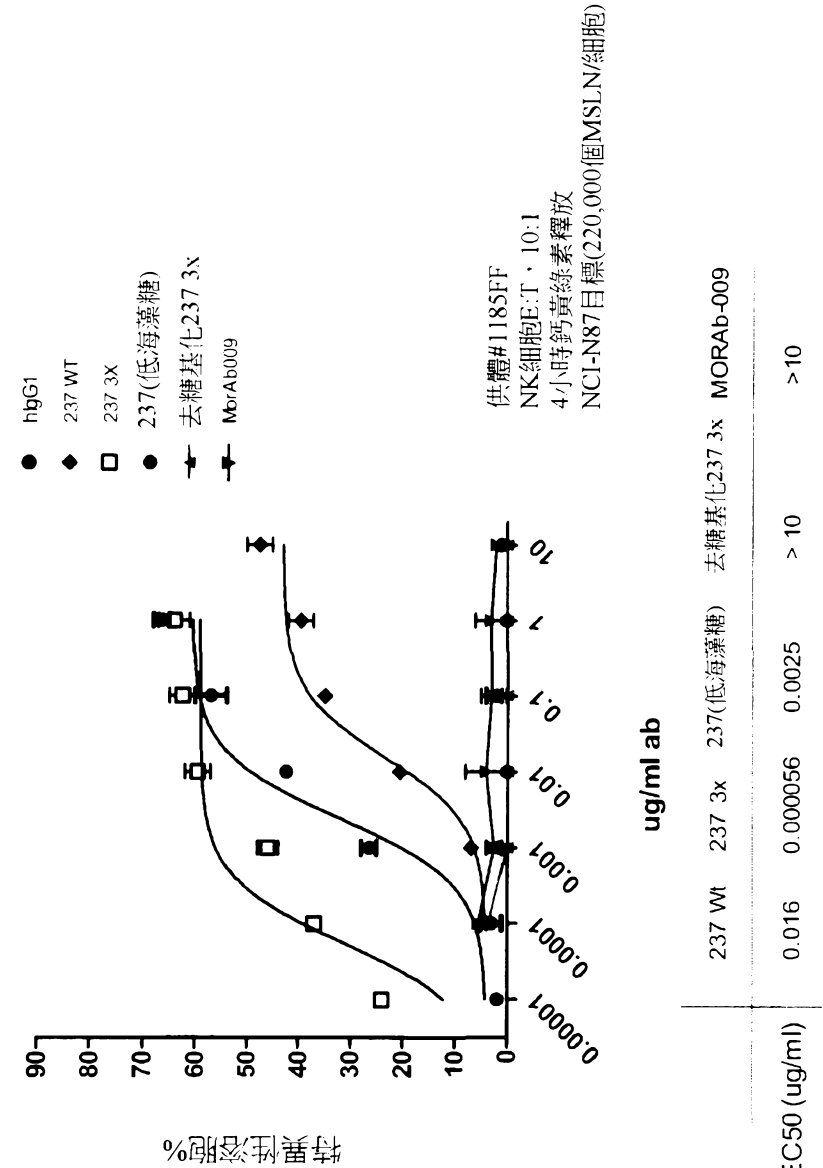


圖8

抗-MSLN抗體ADCC介導之細胞殺死



去糖基化237 3x及Morab-009均未介導針對N87目標之ADCC(均良好結合於MSLN)

圖9

抗-MSLN抗體CDC介導之細胞殺死

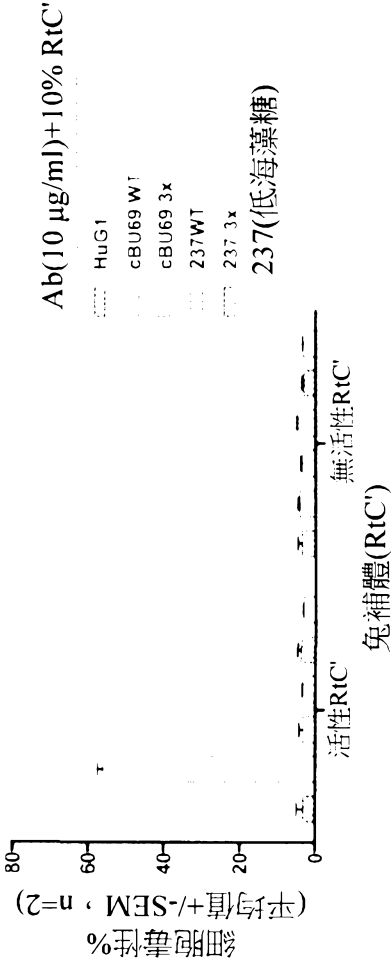
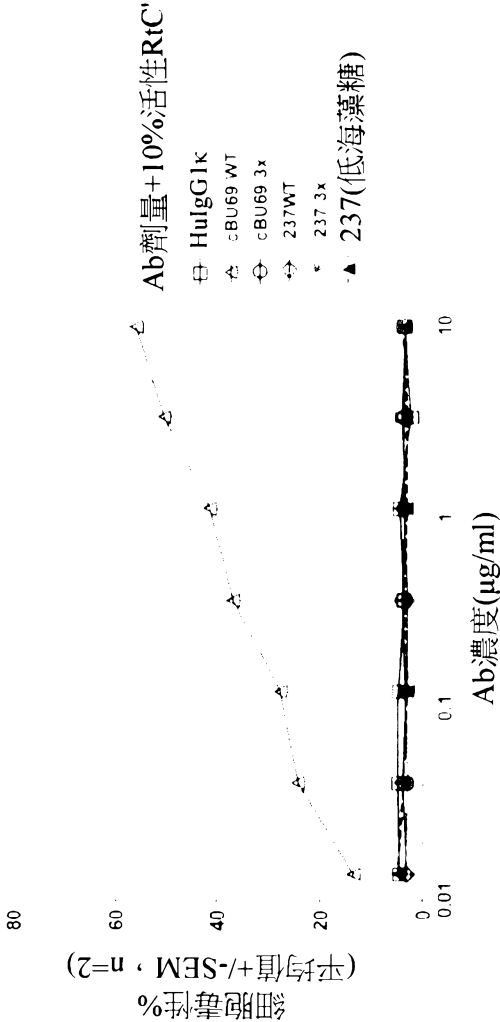


圖10

抗-MSLN抗體CDC介導之細胞殺死

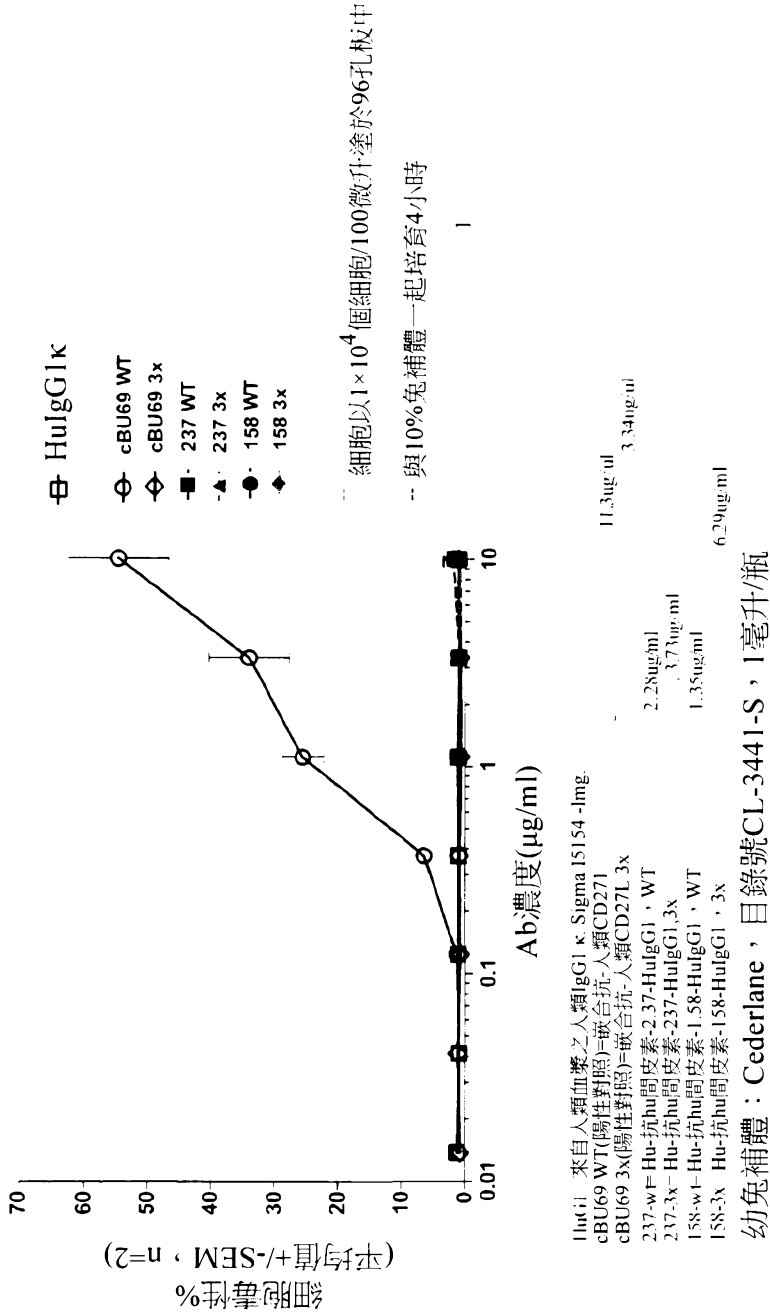


圖11

抗-MSLN抗體CDC介導之細胞殺死

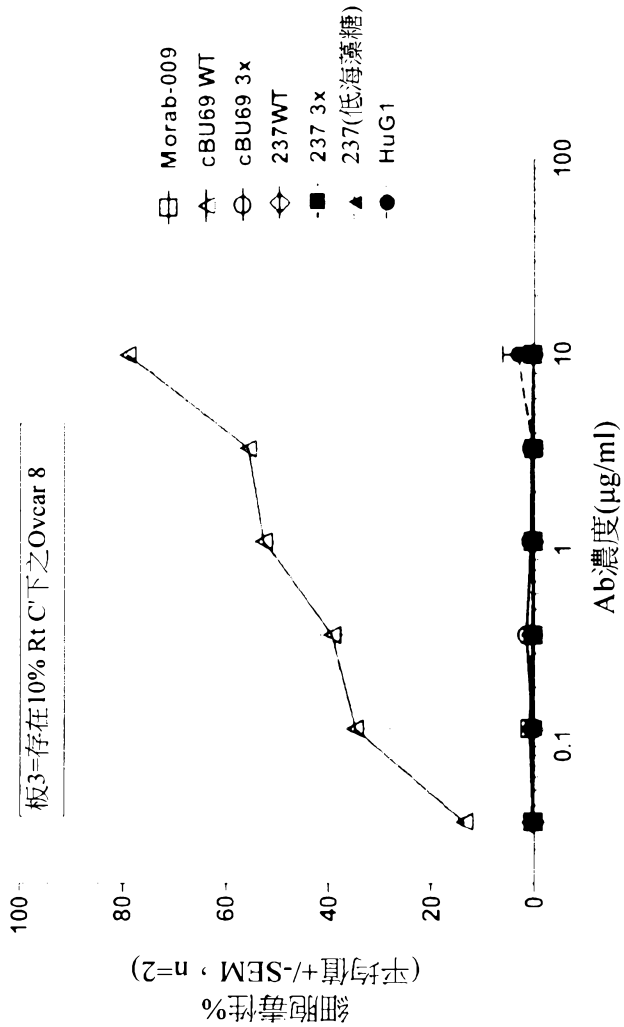


圖12

抗-MSLN抗體誘導人類巨噬細胞吞噬Ovar 8細胞

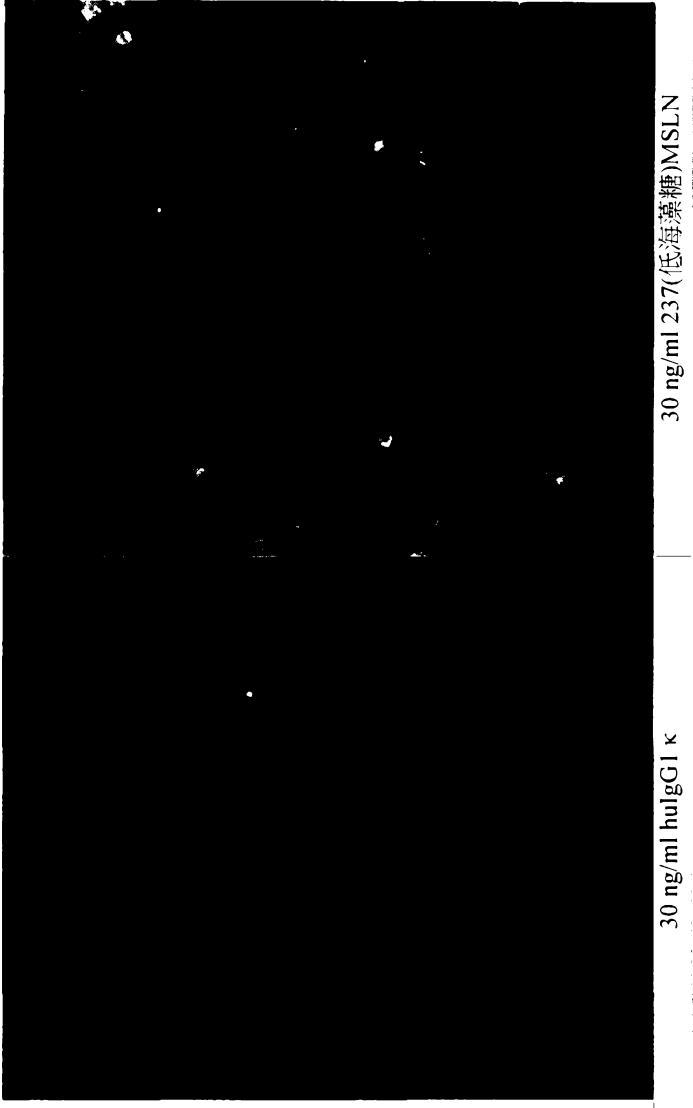


圖13

抗-MSLN抗體ADCP介導之細胞殺死

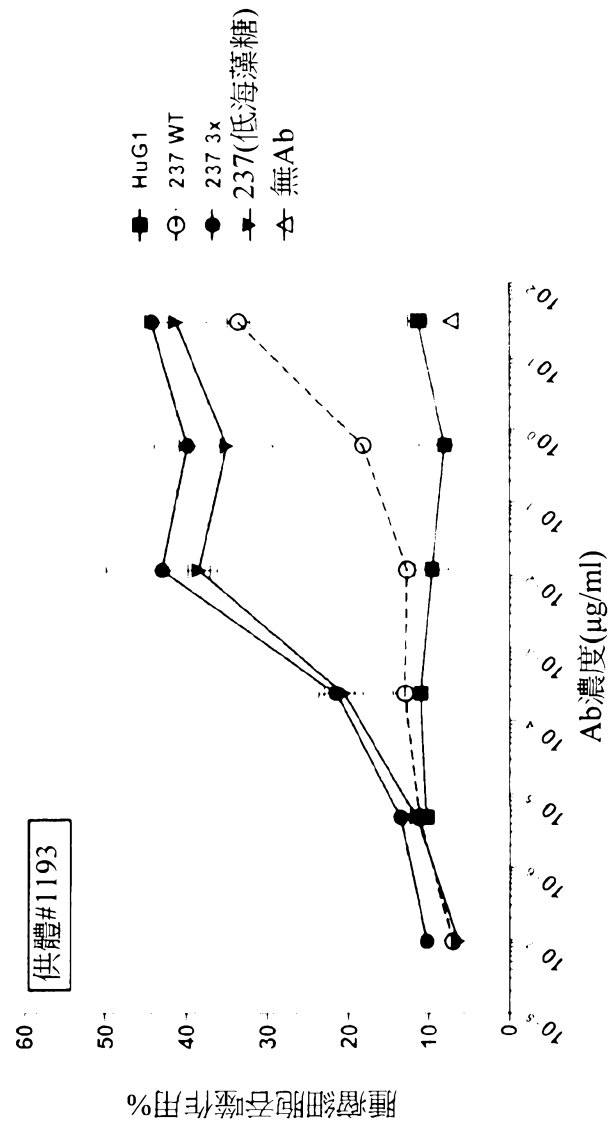
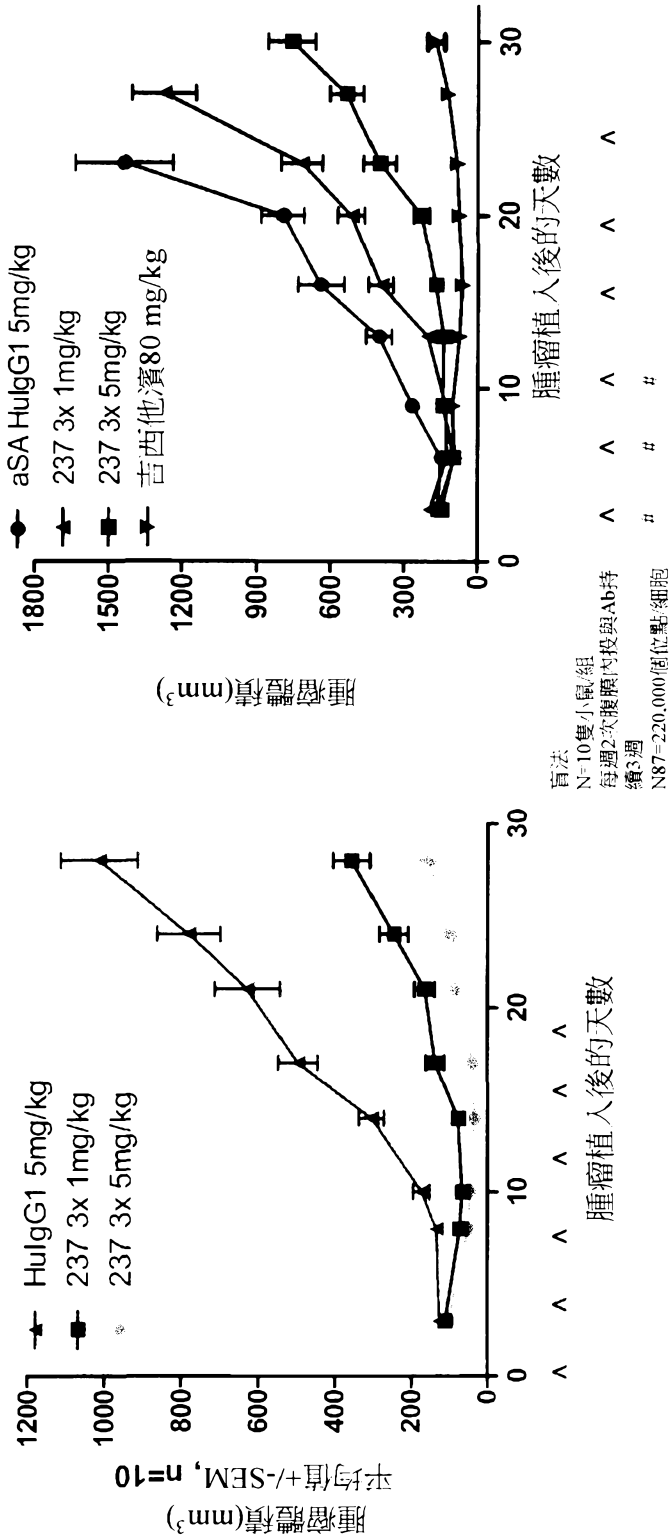


圖14

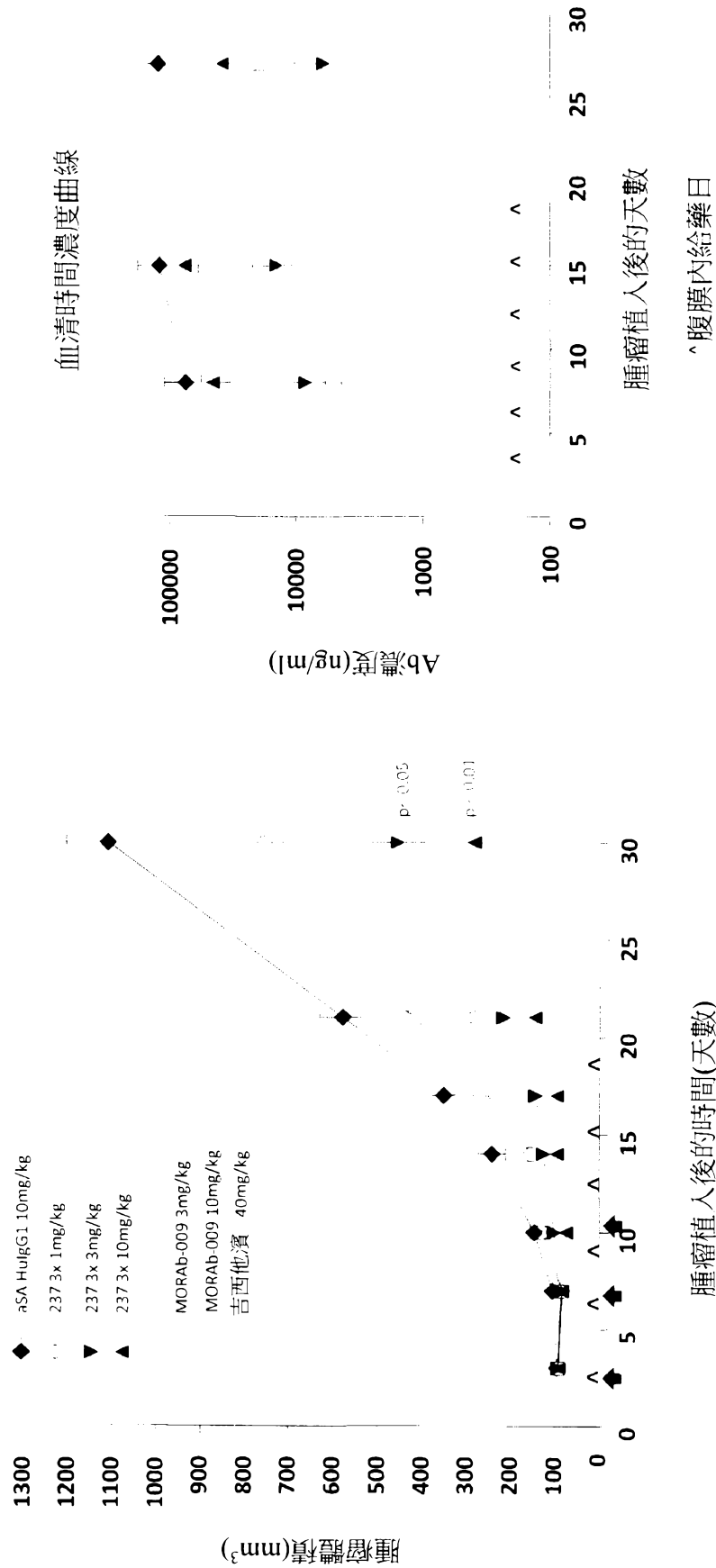
Fc增強之237 3x抗-MSLN hulG1在MSLN+ve N87異種移植模型(CB-17/SCID小鼠)中誘導劑量依賴性抗腫瘤活性



- 與已確定腫瘤設定相比，在MRD設定中觀測到反應增加
- 能在標準小鼠異種移植模型中顯示強抗腫瘤活性

圖15

與競爭物相比，Fc增強之237(3x)抗-MSLN在NCI-N87異種移植模型中介導較優良的抗腫瘤活性



▲ 抗體腹膜內投藥天數，BIW x3，n=10隻小鼠/組
◆ 吉西他濱腹膜內投藥天數
2x10⁶個細胞1:1於GFR基質膠中，第0天
NCI-N87胃癌細胞株220,000個位點/細胞，CB-17/SCID小鼠
盲法研究，RM1-Anova+杜氏事後分析

56天未觀測到體重損失

圖16

237 3x抗-人類MSLN與吉西他濱之組合在N87異種移植模型中所介導的抗腫瘤活性高於其加成活性

NCI-N87(2×10⁶個細胞)異種移植物中之抗-MSLN 237 3x及吉西他濱組合

雌性CB17 SCID(第3天給藥，腹膜內，每週兩次，6天)研究01282011

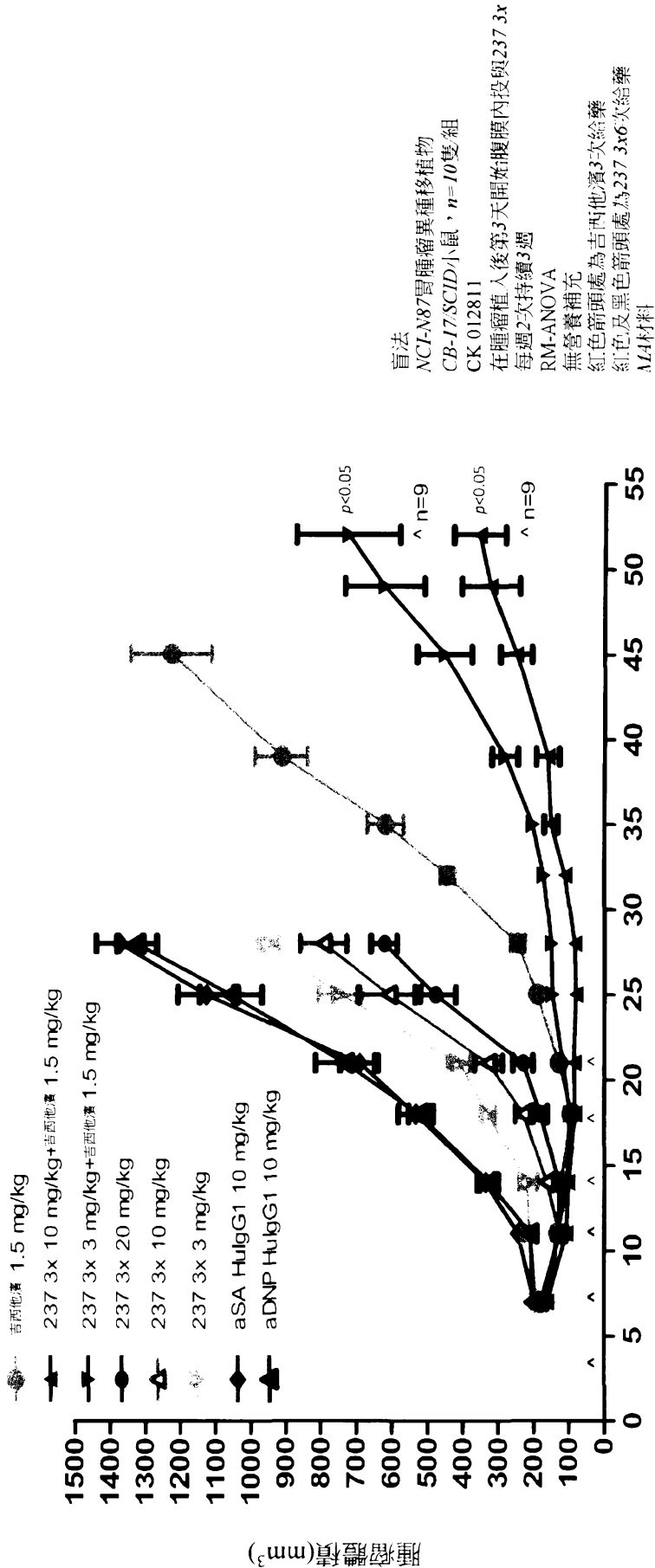
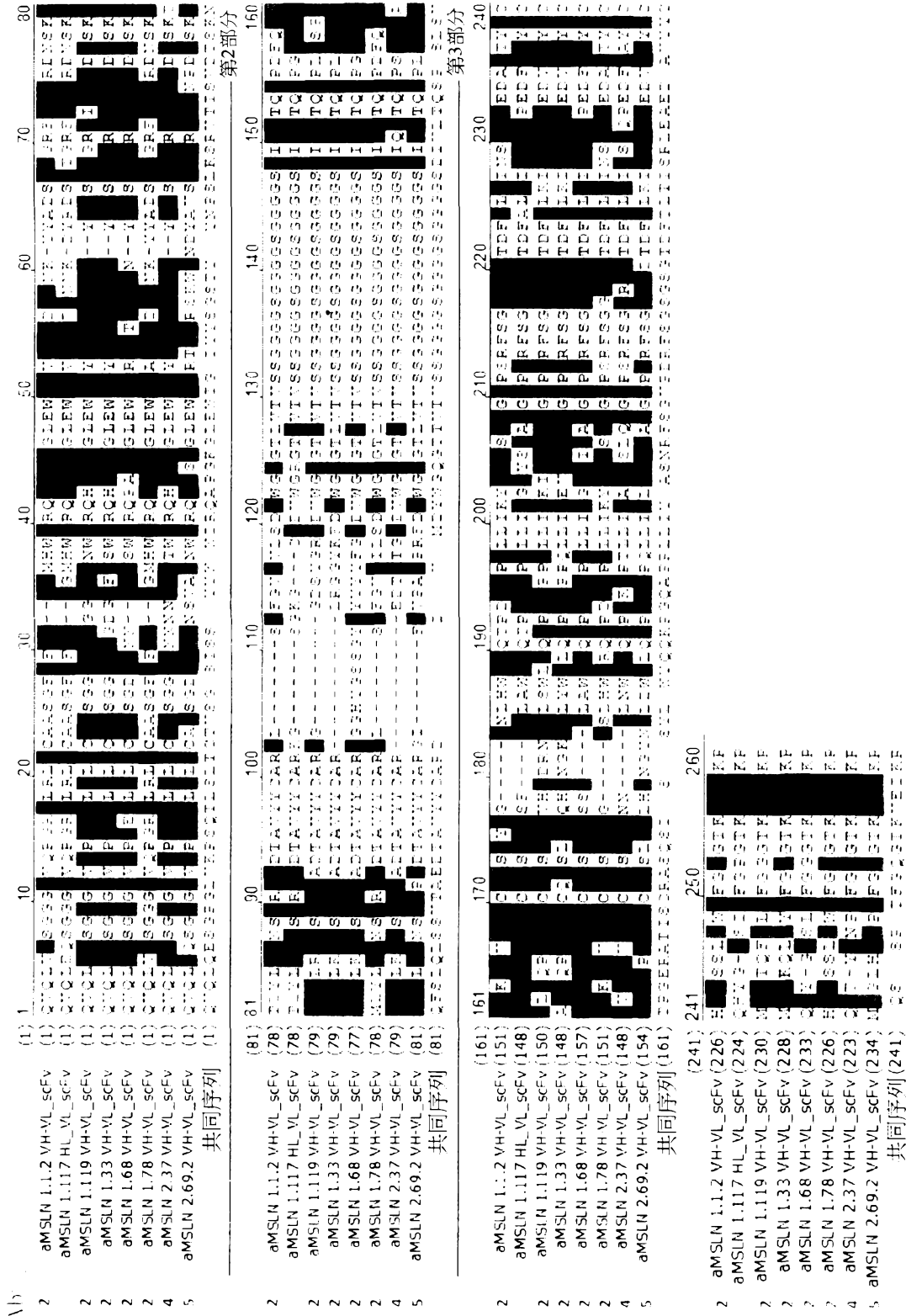


圖17

圖17

MSLN-BiTE分子之scFv之比對



抗體分組

藉由抗-間皮素抗體及經標記之抗-間皮素抗體與已知抗原決定基之競爭性結合來確定抗體組。使用序列比對產生系統樹狀圖。

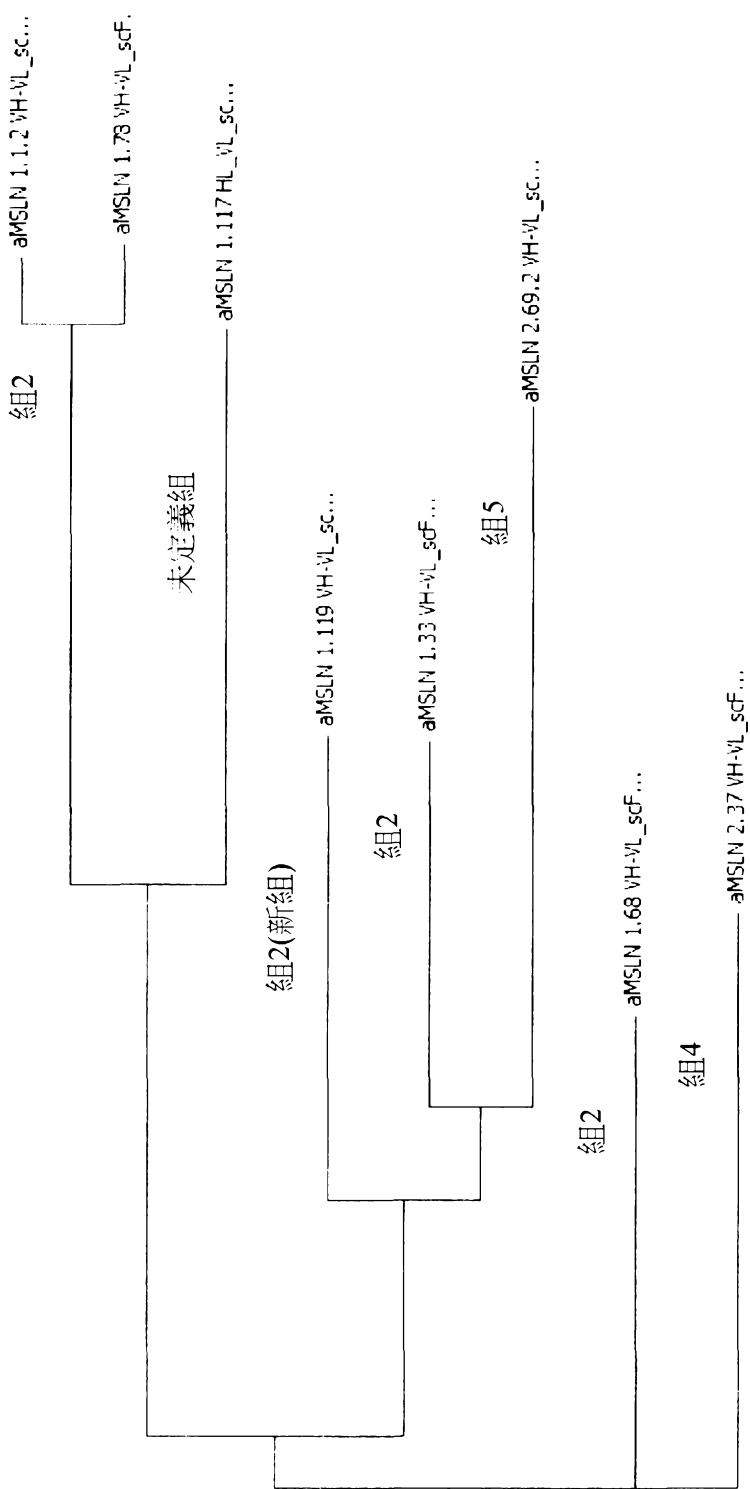


圖19

MSLN-BiTE分子結合人類MSLN及CD3。

使用表現MSLN之NCI-N87胃癌細胞及表現CD3之HPB-ALL細胞來評估與人類蛋白質之結合。細胞與MSLN-BiTE一起培育30分鐘。洗滌細胞且添加對BiTE具有特異性之螢光偵測抗體。藉由流動式細胞測量術分析MSLN-BiTE分子與細胞之結合，接著進行分析，獲得結合EC₅₀。下圖中之實線指示V_H-V_L定向且虛線指示V_L-V_H定向。

在經MSLN蛋白質短暫轉染之293細胞或表現CD3之細胞株4119LnPx中測試MSLN-BiTE分子與獼猴蛋白質之結合(數據未圖示)。

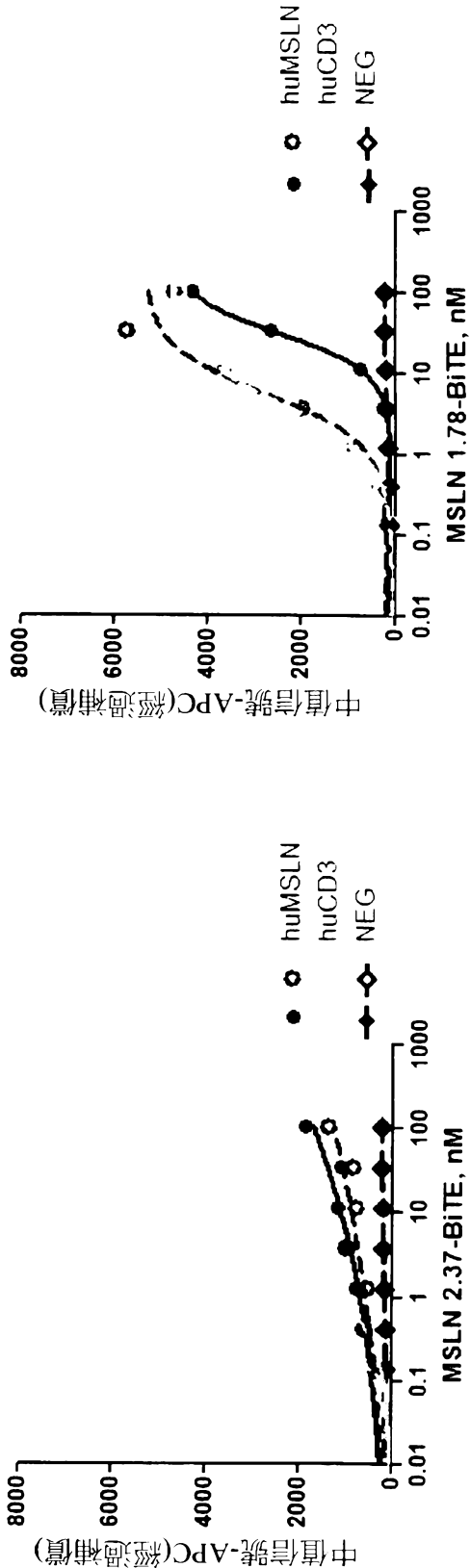
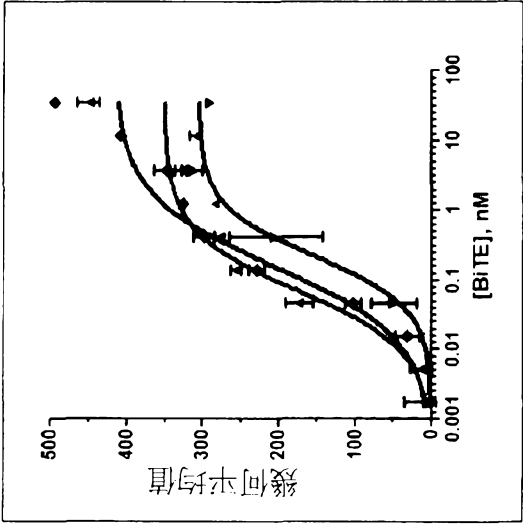


圖20

MSLN-BiTE蛋白質結合細胞中所表現之目標

細胞上親和力分析
OVCAR-8細胞(65,000個MSLN位點/細胞)



- ▲ aMSLN 2 37HL-BiTE (組4) Kd = 0.054nM
- aMSLN 1 33HL-BiTE (組2) Kd = 0.217nM
- ◆ aMSLN 2 69 2LH-BiTE (組5) Kd = 0.112nM

細胞上親和力分析
經短暫轉染之293T細胞(表現MSLN)

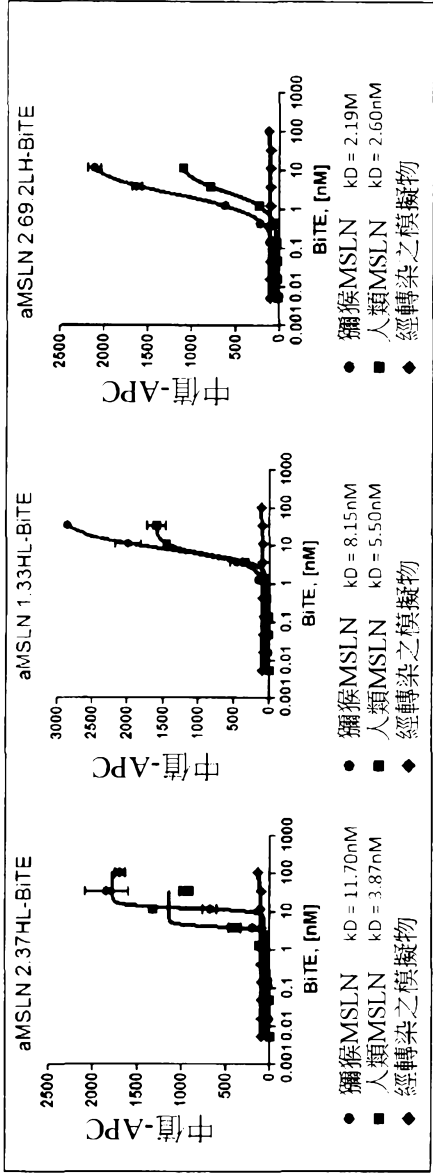


圖21

MSLN-BiTE分子活化T細胞且引起細胞激素釋放。

BiTE蛋白質與腫瘤細胞(OVCAR-8卵巢癌細胞)及未受刺激之泛T細胞(來源：ALL CELLS)一起培育。在第24小時，使用MesoScale Discovery分析套組評估上清液中細胞激素之存在(注意：此為經修改之ELISA)。測試以下各者之存在：IL-1B、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6(出示作為實例)、IL-10、IL-12、IL-13、TNF-α及IFN-γ(參見下一張圖中之表格概述)。在第48小時，評估表現CD25(T細胞活化之標記)之T細胞之百分比。

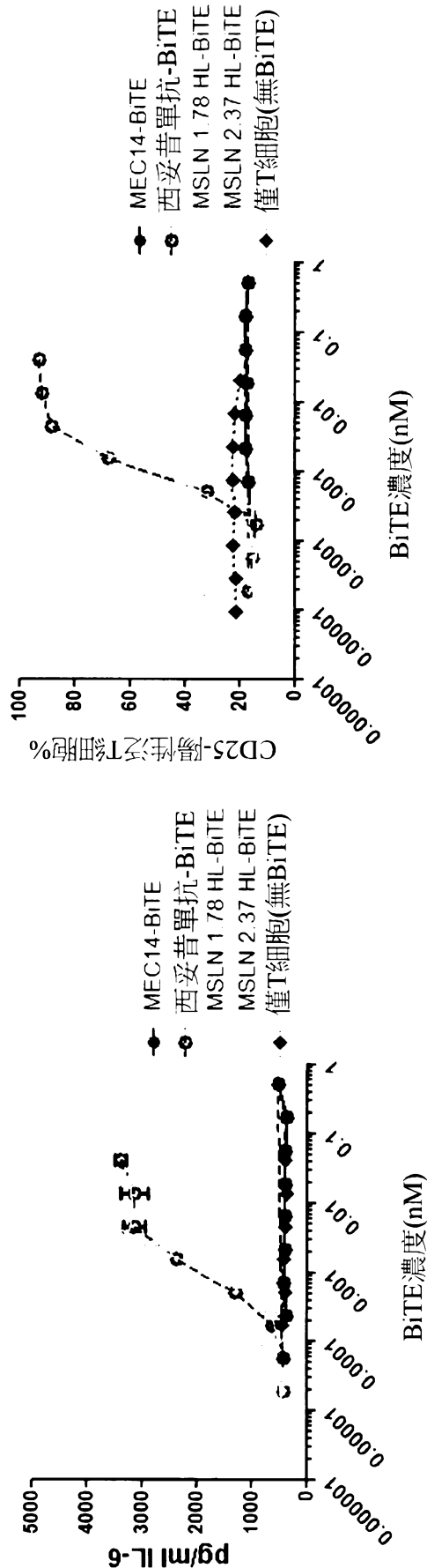


圖22

MSLN-BiTE分子引起細胞激素釋放。

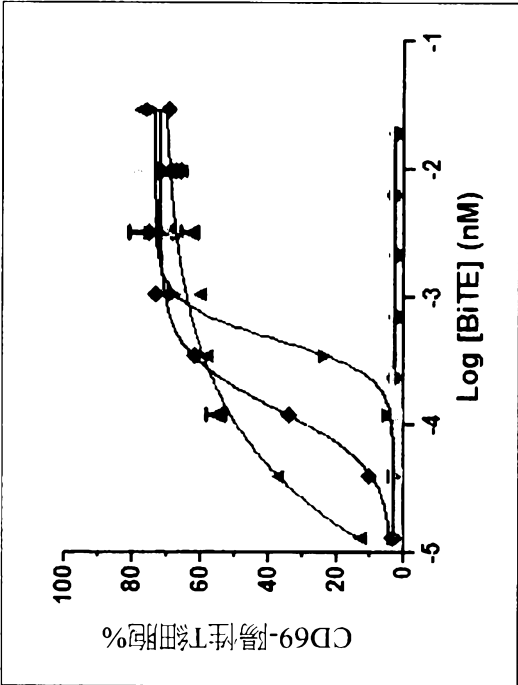
BiTE蛋白質與腫瘤細胞(OVCAR-8)及未受刺激之泛T細胞(來源：ALL CELLS)一起培育。在第24小時，使用MesoScale Discovery 分析套組評估上清液中細胞激素之存在(注意：此為經修改之ELISA)。細胞激素之EC50值示於表中(注意：MEC14-BiTE及僅T細胞/無BiTE未得到EC50值且未包括於表中)。

	Th1 型細胞激素				Th2 型細胞激素						
	INF γ EC50 pM	TNF α EC50 pM	IL-1B EC50 pM	IL-2 EC50 pM	IL-6 EC50 pM	IL-4 EC50 pM	IL-5 EC50 pM	IL-10 EC50 pM	IL-12 EC50 pM	IL-13 EC50 pM	
西妥昔單抗-BiTE	10	40	9	10	0.8	2	2	6	4	4	
MSLN 2.37-BiTE	20	30	4	9	0.4	3	1	2	3	1	
MSLN 1.78-BiTE	50	70	5	10	0.3	4	1	4	3	2	

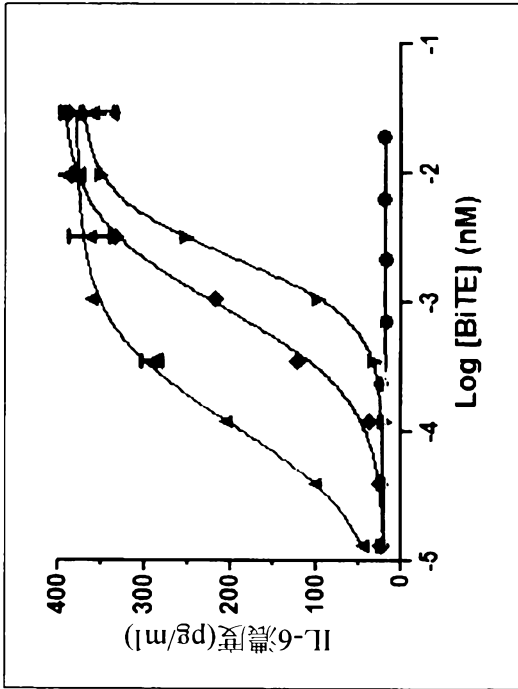
圖23

MSLN-BiTE蛋白質活化T細胞且引起細胞激素產生

OVCAR-8細胞(65,000個位點/細胞)及人類泛T細胞10:1
24小時T細胞活化分析



48小時細胞激素釋放分析



僅細胞
● MEC14-BiTE(陰性對照)
▲ 西妥昔單抗-BiTE(陽性對照)
◆ aMSLN 2 37HL-BiTE (組4)
▼ aMSLN 1 33HL-BiTE (組2)
◆ aMSLN 2 69 2LH-BiTE (組5)

- 類似細胞毒性分析的分子分級次序
- BiTE蛋白質亦增加CD25⁺ T細胞且釋放其他細胞激素，包括IFN γ 及TNF α

圖24

MSLN-BiTE誘導腫瘤細胞中之細胞毒性。

BiTE蛋白質與表現MSLN之腫瘤細胞(OVCAR-8)在未受刺激之T細胞(來源：ALL CELLS)存在下以10:1比率一起培育48小時。接著細胞用30 μM Hoechst 33342染色以標記細胞核，且用2 μM碘化丙錠(其僅標記死亡細胞之細胞核)染色。使用高含量成像(ArrayScan)捕捉細胞影像(16個視場/384孔微板之所有孔)。使用下式來計算特異性細胞毒性百分比：[1-活目標細胞計數(+BiTE)/活目標細胞計數(-BiTE)]×100。

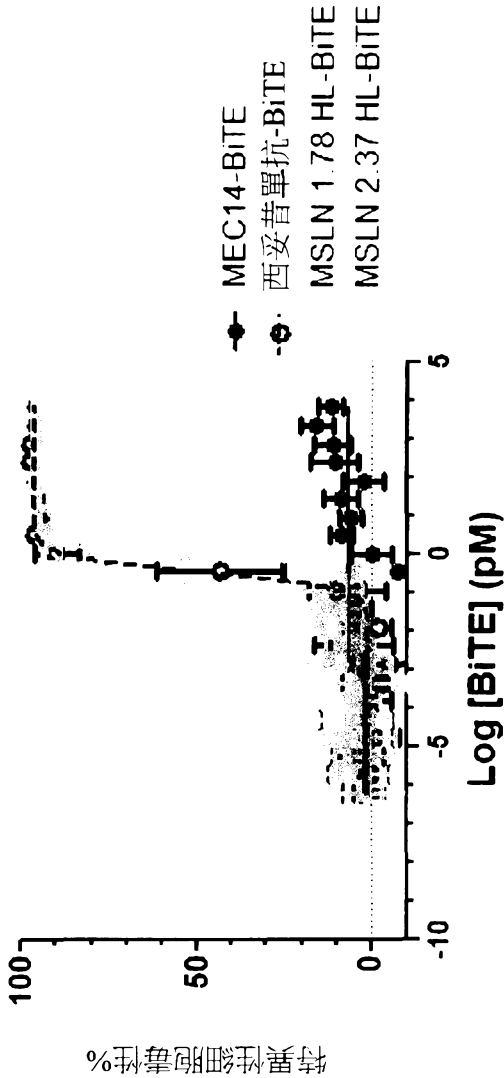
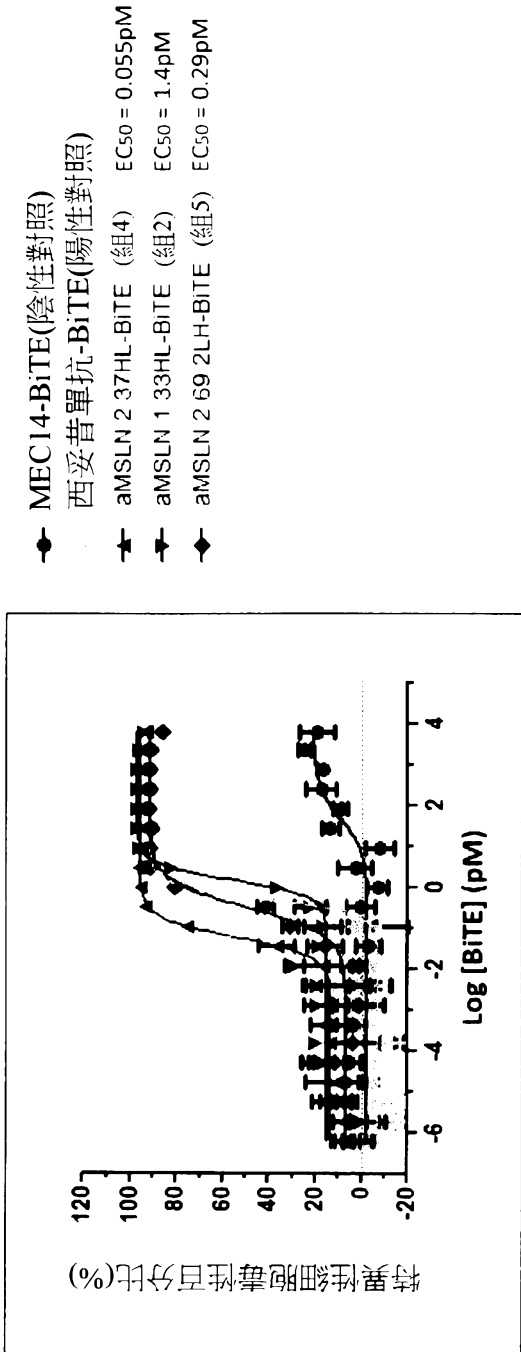


圖25

MSLN-BiTE蛋白質誘導癌細胞之細胞毒性

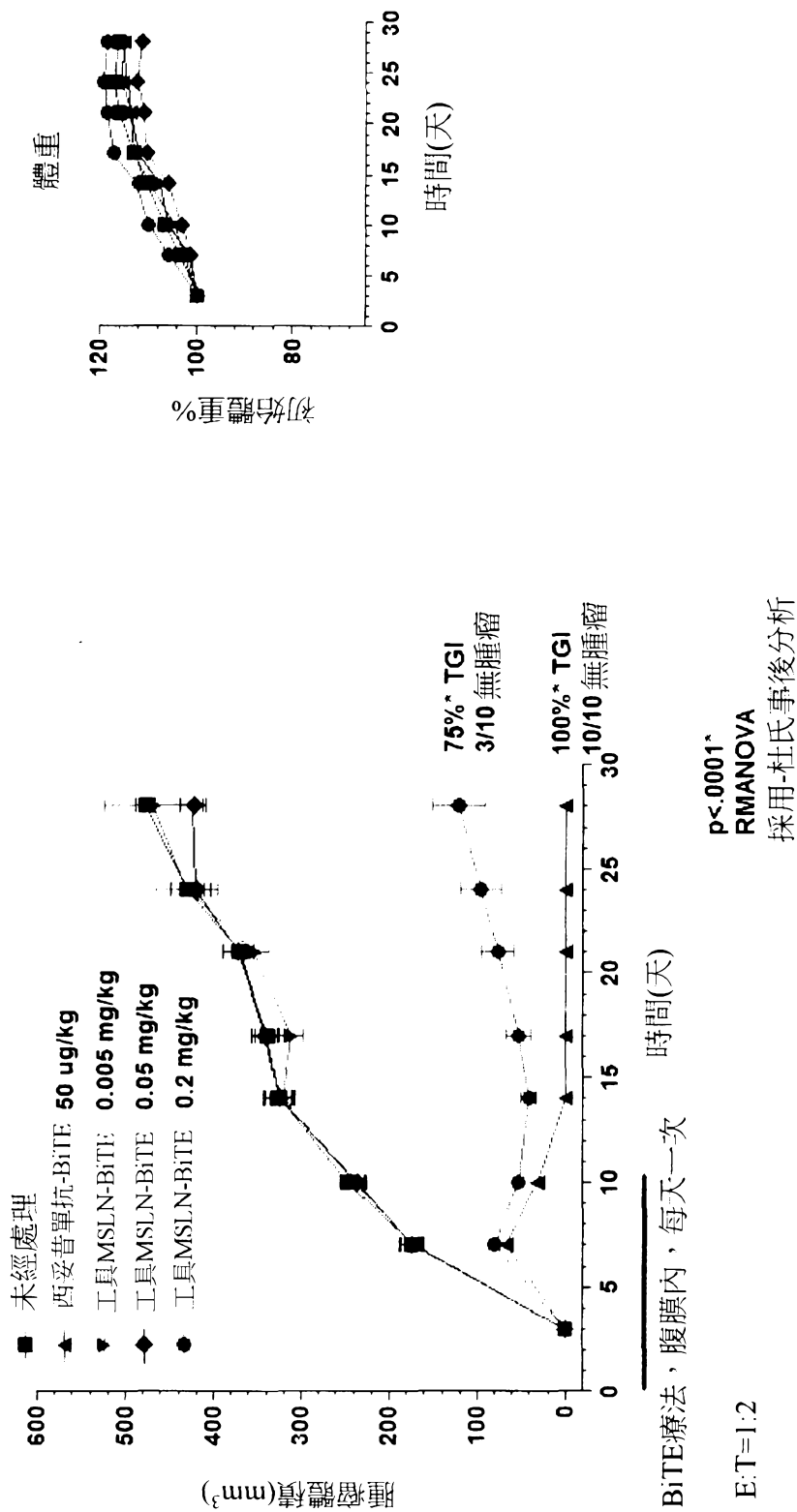
48小時TDCC分析
OVCAR-8細胞(65,000個位點/細胞)及人類泛T細胞10:1



- 代表三個抗體抗原決定基組之MSLN-BiTE蛋白質展示細胞毒性活性
- 細胞毒性活性不受生理學含量之可溶性MSLN抑制
- 細胞毒性活性視癌細胞上目標之表現而定

圖26

混雜物模型中工具MSLN-BiTE(P73362)抑制NCI-N87腫瘤生長



• 工具MSLN-BiTE為具有8H9 CD3之2.37 scFv

圖27

工具MSLN-BiTE(P73362)在BiTE篩選模型中抑制腫瘤生長

BiTE篩選模型

。

SK-OV-3 Luc
20,000個位點/細胞

NCI-N87 Luc
53,000個位點/細胞

A2780 Luc
MSLN-陰性

OVCAR-8 Luc
65,000個位點/細胞

● 媒劑(PBS)
○ 2.37-BiTE (8H9-CD3) 0.05 mg/kg
▲ 2.37-BiTE (8H9-CD3) 0.2 mg/kg
▼ 2.37-BiTE (8H9-CD3) 0.5 mg/kg

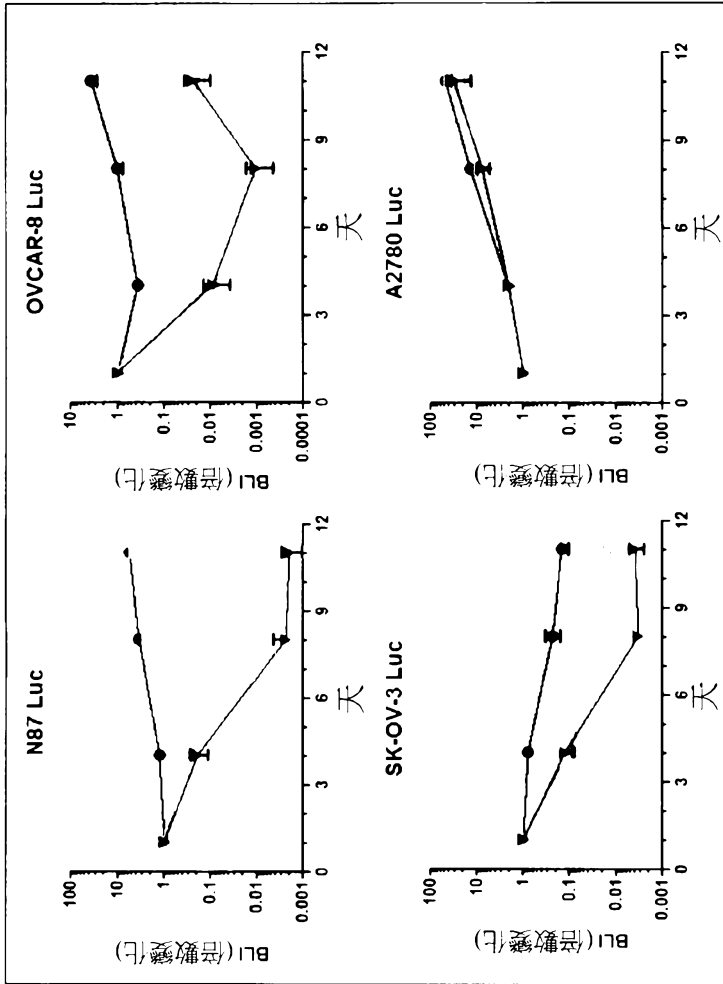


圖28

- 將4種不同的經螢光素酶標記之腫瘤細胞株及人類泛T細胞以1:1比率植入無胸腺裸小鼠中
- 自第1天至第11天每天一次向小鼠腹腔內給藥
- 繪製自第1天起生物螢光之倍數變化之數據圖

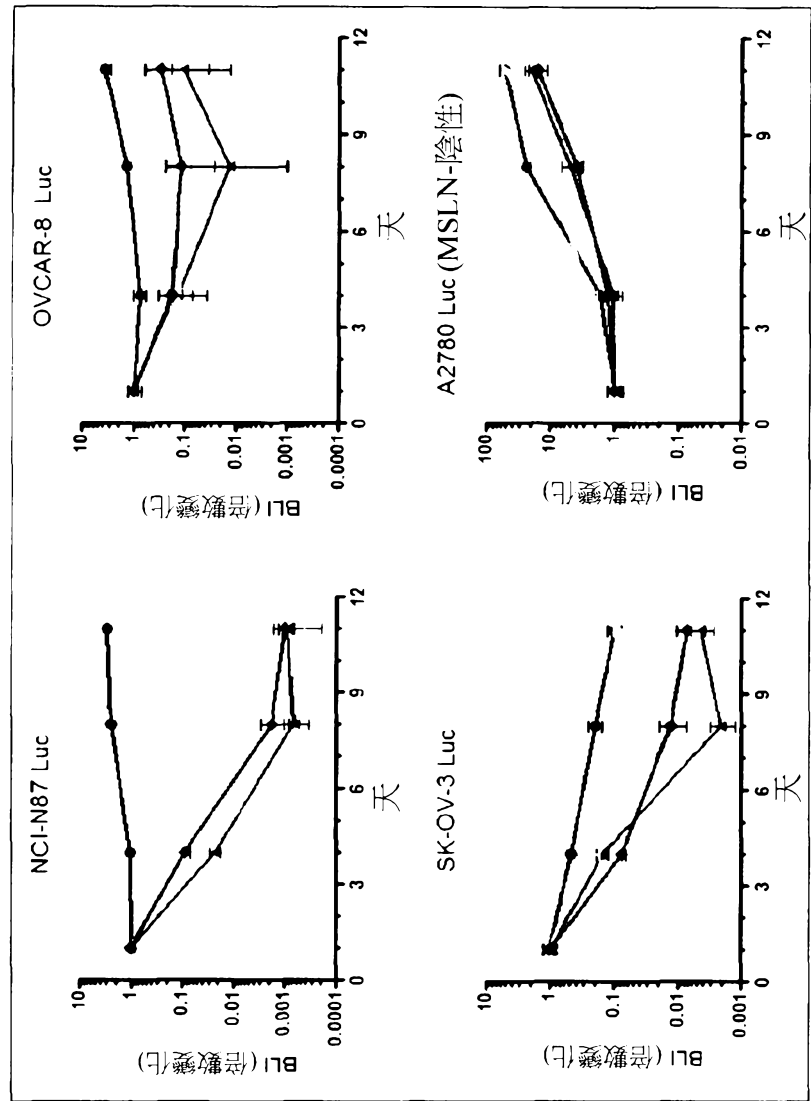
工具MSLN-BiTE蛋白質在BiTE篩選模型中抑制腫瘤生長

BiTE篩選模型

SK-OV-3 Luc 20,000個位點/細胞
A2780 Luc MSLN-陰性
NCI-N87 Luc 53,000個位點/細胞
OVCAR-8 Luc 65,000個位點/細胞

- 媒介
aMSLN 2 37HL-BiTE (組4) 0.05mg/kg
- aMSLN 2 37HL-BiTE (組4) 0.5mg/kg
- ◆ aMSLN 1 33HL-BiTE (組2) 0.05mg/kg
- ◆ aMSLN 1 33HL-BiTE (組2) 0.5mg/kg

細胞株		TDCC EC50 (pM)
NCI-N87	2.37HL-BiTE	0.35
	1.33HL-BiTE	1.27
OVCAR-8	2.37HL-BiTE	0.05
	1.33HL-BiTE	1.4
SKOV-3	2.37HL-BiTE	0.33
	1.33HL-BiTE	22.63



- 將4種不同的經螢光素酶標記之腫瘤細胞株及人類泛T細胞以1:1比率植入無胸腺裸小鼠中
- 自第1天至第11天每天一次向小鼠腹腔內給藥
- 繪製自第1天起生物螢光之倍數變化之數據圖

圖29

MSLN-BiTE之藥物動力學與劑量依賴性腫瘤生長抑制性一致

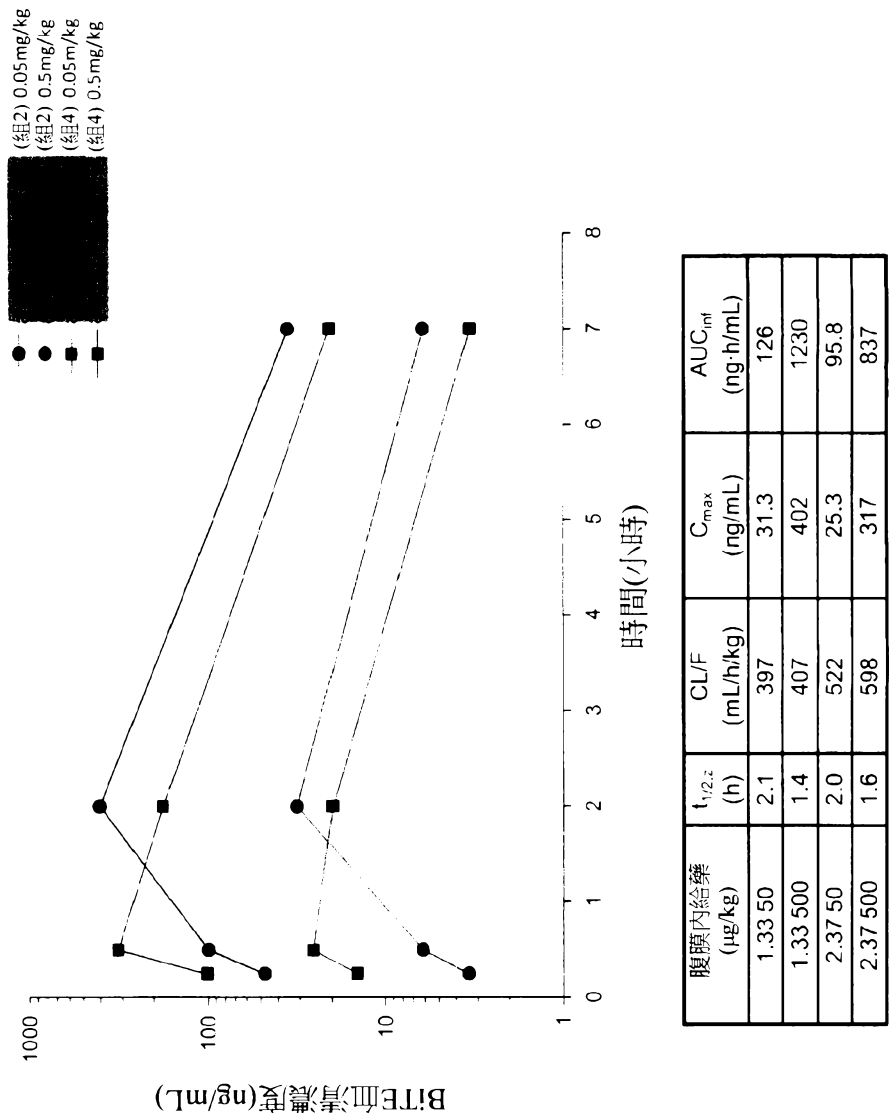


圖30

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（17）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）