202428622

(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 202428622 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：112149974 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 10 月 18 日

(51)Int. Cl.： *C07K19/00 (2006.01)* *C12N5/09 (2010.01)*
C12N7/01 (2006.01) *C12N15/12 (2006.01)*
C12N15/86 (2006.01) *A61K47/64 (2017.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/10/18 美國 62/574,188

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：布萊德尼爾 詹姆斯 E BRADNER, JAMES E. (US)；葛洛斯夫 安卓伊 GOLOSOV, ANDREI (US)；古爾德 卡勒頓 布羅克特 GOOLD, CARLETON PROCTOR (US)；規馬拉伊斯 卡拉 派崔西亞 品托 GUIMARAES, CARLA PATRICIA PINTO (PT)；海爾德 馬克 霍斯特 彼得 HILD, MARC HORST PETER (US)；莫茲 格雷戈里 MOTZ, GREGORY (US)；羅斯 南森 湯瑪士 ROSS, NATHAN THOMAS (US)；索羅門 強納森 M SOLOMON, JONATHAN M. (US)；貝克威斯 羅漢 艾瑞克 約翰 BECKWITH, ROHAN ERIC JOHN (GB)

(74)代理人：陳長文；簡秀如；朱淑尹

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：60 項 圖式數：40 共 2056 頁

(54)名稱

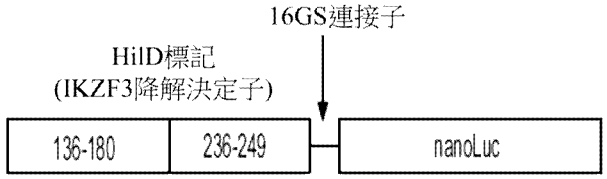
用於選擇性蛋白質降解的組合物及方法

(57)摘要

本發明提供包括融合多肽之組合物及用於製備融合多肽之方法，該融合多肽包括 COF1/CRBN 結合多肽、COF2/CRBN 結合多肽或 COF3/CRBN 結合多肽及相關異源多肽。

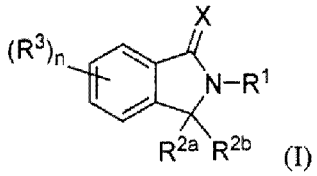
The invention provides compositions including a fusion polypeptide and methods for making a fusion polypeptide that includes a COF1/CRBN-binding polypeptide, COF2/CRBN-binding polypeptide, or COF3/CRBN-binding polypeptide and a heterologous polypeptide of interest.

指定代表圖：



【圖1A】

特徵化學式：



(I)

2024.12.02 專利公報 I 1121499 4
2024.12.02 I 1121499 4
原申請案號：107136838

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於選擇性蛋白質降解的組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR SELECTIVE PROTEIN DEGRADATION

【中文】

本發明提供包括融合多肽之組合物及用於製備融合多肽之方法，該融合多肽包括COF1/CRBN結合多肽、COF2/CRBN結合多肽或COF3/CRBN結合多肽及相關異源多肽。

【英文】

The invention provides compositions including a fusion polypeptide and methods for making a fusion polypeptide that includes a COF1/CRBN-binding polypeptide, COF2/CRBN-binding polypeptide, or COF3/CRBN-binding polypeptide and a heterologous polypeptide of interest.

【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於選擇性蛋白質降解的組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR SELECTIVE PROTEIN DEGRADATION

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 已研發處多種治療蛋白以作為用於預防或治療疾病之重要藥品。可能會在治療期間或治療之後顯現不同副作用，包括藥效喪失，甚至嚴重毒性。需要研發調節治療蛋白之表現量，例如調節治療蛋白之含量以增加功效及/或減少副作用的策略。

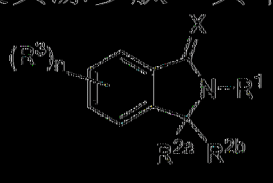
【發明內容】

【0002】 本發明至少部分提供一種用於靶蛋白不活化之融合多肽，其包含式(I)化合物(COF1)/CRBN結合多肽、式(II)化合物(COF2)/CRBN結合多肽或式(III)化合物(COF3)/CRBN結合多肽。在一些實施例中，該融合多肽包括一或多種COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及一或多種異源多肽，例如相關多肽。該COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽可例如經由連接子與異源多肽可操作地連接。在一些實施例中，在COF1或COF2 (諸如沙立度胺(thalidomide)及其衍生物(例如，來那度胺(lenalidomide)、泊利度胺(pomalidomide)及沙立度胺))存在下，或在COF3 (例如，揭示於表29中之化合物)存在下，COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽改變融合多肽之含量

及/或活性；舉例而言，增加融合多肽之降解，例如蛋白酶體降解。在一些實施例中，融合多肽之降解係泛素相依的。

[0003] 不希望受理論所束縛，在一些實施例中，COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽提供如下胺基酸序列及/或結構模體，其在COF1或COF2 (諸如沙立度胺及其衍生物(例如，來那度胺、泊利度胺及沙立度胺))存在下或在COF3 (例如，揭示於表29中之化合物)存在下促成融合多肽之轉譯後修飾(例如，泛素化)，得到經修飾、例如經泛素化融合多肽。舉例而言，融合多肽中之一或多個胺基酸、例如離胺酸或甲硫胺酸可在COF1、COF2或COF3存在下經泛素化。在一些實施例中，經泛素化融合多肽選擇性地經降解。在一些實施例中，融合多肽之轉譯後修飾增加融合多肽之降解(例如，增加降解之量及/或比率) 在一些實施例中，該降解量及/或比率相對於參考多肽之降解量及/或比率增加至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，該參考多肽例如為：在無COF1、COF2或COF3存在下之融合多肽，異源多肽，或無COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽或具有除COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽外之部分的異源多肽之融合體。

[0004] 在一個態樣中，本文提供一種融合多肽，其包含式(I)化合物(COF1)/CRBN結合多肽及異源多肽，其中該式(I)化合物為：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物或互變異構體，其中：

X為O或S；

R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之每一者獨立地及視情況經一或多個R^4取代；

R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子一起形成羰基或硫羰基；

R^3各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)S(O)_xR^E$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^6取代；

R^4各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、側氧基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)S(O)_xR^E$、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^7取代；

R^A、R^B、R^C、R^D及R^E各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

R^6各獨立地為C_1-C_6烷基、側氧基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、芳基或雜芳基，其中各芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^8取代；

R^7各獨立地為鹵基、側氧基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)C(O)R^A$；

R^8各獨立地為C_1-C_6烷基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)C(O)R^A$；

n為0、1、2、3或4；且

x為0、1或2。

【0005】在一些實施例中，異源多肽為異源哺乳動物多肽。在一些實施例中，異源多肽為異源細菌多肽。在一些實施例中，異源多肽為異源病毒多肽。在一些實施例中，異源多肽包含來自或來源於哺乳動物多肽、細菌多肽、病毒多肽、植物多肽、酵母菌多肽、真菌多肽、古菌多肽、魚(例如斑馬魚)多肽之胺基酸序列。在一些實施例中，異源多肽包含表2中之多肽，例如細胞質及/或細胞核多肽，或表2中所描述之跨膜多肽。

【0006】在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽與異源多肽融合。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽及異源多肽藉由肽鍵連接。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽及異源多肽藉由除肽鍵外之一鍵連接。在一些實施例中，異源多肽與COF1/CRBN結合多肽直接連接。在一些實施例中，異源多肽與COF1/CRBN結合多肽間接連接。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽及異源多肽經由連接子以可操作方式連接，該連接子例如甘胺酸-絲胺酸連接子，例如包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列的連接子。在一些實施例中，連接子包含選自由SEQ ID NO: 28、37、38、39及99組成之群的胺基酸序列。

【0007】在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽與異源多肽之C端連接。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽與異源多肽之N端連接。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽處於異源多肽中部。

【0008】在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽在無COF1存在下

與塞勒布隆(cereblon；CRBN)之締合不超過該COF1/CRBN結合多肽在COF1、例如過量COF1存在下與CRBN之締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽在無COF1存在下不與CRBN結合。在一些實施例中，融合多肽在無COF1存在下與CRBN之締合不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下與CRBN之締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測。在一些實施例中，融合多肽在無COF1存在下不與CRBN結合。在一些實施例中，該締合或結合係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0009】 在一些實施例中，異源多肽在無COF1存在下之泛素化不超過該異源多肽在COF1、例如過量COF1存在下之泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測。在一些實施例中，融合多肽在無COF1存在下之泛素化不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下之泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測。在一些實施例中，異源多肽或融合多肽在COF1存在下在一或多個離胺酸或甲硫胺酸殘基處經泛素化。在一些實施例中，該泛素化係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0010】 在一些實施例中，融合多肽在無COF1存在下之降解不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下之降解的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。在

一些實施例中，融合多肽之降解在COF1存在下由泛素化介導。在一些實施例中，融合多肽之降解由溶酶體介導。在一些實施例中，降解係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0011】 在一些實施例中，融合多肽為細胞表面多肽。在一些實施例中，融合多肽在無COF1存在下自細胞表面至胞內區室之再循環率不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下自細胞表面至胞內區室之再循環的例如10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%，例如如藉由本文所描述之分析所量測。在一些實施例中，再循環係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0012】 在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽之長度介於10個與95個胺基酸殘基之間，長度介於15個與90個胺基酸殘基之間，長度介於20個與85個胺基酸殘基之間，長度介於25個與80個胺基酸殘基之間，長度介於30個與75個胺基酸殘基之間，長度介於35個與70個胺基酸殘基之間，長度介於40個與65個胺基酸殘基之間，長度介於45個與65個胺基酸殘基之間，長度介於50個與65個胺基酸殘基之間或長度介於55個與65個胺基酸殘基之間。

【0013】 在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含β轉折。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含IKZF1或IKZF3 (例如，人類IKZF1或IKZF3)之β轉折。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含β髮夾。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含IKZF1或IKZF3 (例如，人類IKZF1或IKZF3)之β髮夾。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含β鏈。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含IKZF1或IKZF3 (例如，人類IKZF1或IKZF3)之β鏈。在一些實施例中，

COF1/CRBN結合多肽包含α螺旋。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含IKZF1或IKZF3 (例如，人類IKZF1或IKZF3)之α螺旋。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽自N端至C端包含第一β鏈、β髮夾、第二β鏈及第一α螺旋。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽自N端至C端包含IKZF1或IKZF3 (例如，人類IKZF1或IKZF3)之第一β鏈、β髮夾、第二β鏈及第一α螺旋。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽自N端至C端包含第一β鏈、β髮夾、第二β鏈、第一α螺旋及第二α螺旋。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽自N端至C端包含IKZF1或IKZF3 (例如，人類IKZF1或IKZF3)之第一β鏈、β髮夾、第二β鏈、第一α螺旋及第二α螺旋。在一些實施例中，β髮夾及第二α螺旋由不超過60、50、40或30個胺基酸殘基分隔開。

【0014】 在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含來自天然存在之多肽或其COF1/CRBN結合變異體之COF1/CRBN結合序列。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含來自天然存在之IKZF多肽或其COF1/CRBN結合變異體之COF1/CRBN結合序列。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含來自天然存在之IKZF1、IKZF2、IKZF3、IKZF4或IKZF5或其COF1/CRBN結合變異體的COF1/CRBN結合序列。在一些實施例中，COF1/CRBN結合序列包含兩個或更多個來自天然存在之多肽，例如天然存在之IKZF多肽，例如天然存在之IKZF1、IKZF2、IKZF3、IKZF4或IKZF5之非連續序列。

【0015】 在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含IKZF多肽或其結構模體。

【0016】 在一些實施例中，IKZF多肽為IKZF1多肽、IKZF3多肽、

具有H141Q取代(根據SEQ ID NO: 21編號)之IKZF2多肽或具有H188Q取代(根據SEQ ID NO: 22編號)之IKZF4多肽。

【0017】在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自IKZF (例如，IKZF1或IKZF3)之結構模體：

i)該COF1/CRBN結合多肽在無COF1存在下與CRBN之該締合不超過該COF1/CRBN結合多肽在COF1、例如過量COF1存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

ii)該融合多肽在無COF1存在下與CRBN之該締合不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

iii)該異源多肽在無COF1存在下之該泛素化不超過該異源多肽在COF1、例如過量COF1存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；

iv)該融合多肽在無COF1存在下之該泛素化不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；或

v)該融合多肽在無COF1存在下之該降解不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下之該降解的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之

分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0018】 在一些實施例中，該締合、泛素化及/或降解係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0019】 在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含IKZF1或IKZF3之約10個至約95個胺基酸殘基、約15個至約90個胺基酸殘基、約20個至約85個胺基酸殘基、約25個至約80個胺基酸殘基、約30個至約75個胺基酸殘基、約35個至約70個胺基酸殘基、約40個至約65個胺基酸殘基、約45個至約65個胺基酸殘基、約50個至約65個胺基酸殘基或約55個至約65個胺基酸殘基。

【0020】 在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自IKZF3之胺基酸殘基136-180 (根據SEQ ID NO: 19編號)之結構模體(例如，足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基136-180之結構模體)：

i)該COF1/CRBN結合多肽在無COF1存在下與CRBN之該締合不超過該COF1/CRBN結合多肽在COF1、例如過量COF1存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

ii)該融合多肽在無COF1存在下與CRBN之該締合不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

iii)該異源多肽在無COF1存在下之該泛素化不超過該異源多肽在COF1、例如過量COF1存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、

10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；

iv)該融合多肽在無COF1存在下之該泛素化不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；或

v)該融合多肽在無COF1存在下之該降解不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下之該降解的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0021】 在一些實施例中，該締合、泛素化及/或降解係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0022】 在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺基酸殘基136-180 (根據SEQ ID NO: 19編號) (例如，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列)或不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35或40個胺基酸殘基不同於IKZF3之胺基酸殘基136-180 (根據SEQ ID NO: 19編號)的序列(例如，不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35或40個胺基酸殘基不同於SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基136-180的序列) (例如，具有不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35或40個自SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基136-180之胺基酸取代的序列)。

【0023】 在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自IKZF3之胺基酸殘基136-170 (根據SEQ ID NO:

19編號)之結構模體(例如，足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基136-170之結構模體)：

i)該COF1/CRBN結合多肽在無COF1存在下與CRBN之該締合不超過該COF1/CRBN結合多肽在COF1、例如過量COF1存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

ii)該融合多肽在無COF1存在下與CRBN之該締合不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

iii)該異源多肽在無COF1存在下之該泛素化不超過該異源多肽在COF1、例如過量COF1存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；

iv)該融合多肽在無COF1存在下之該泛素化不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；或

v)該融合多肽在無COF1存在下之該降解不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下之該降解的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0024】 在一些實施例中，該締合、泛素化及/或降解係在哺乳動物

細胞、例如人類細胞中量測。

【0025】 在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺基酸殘基136-170 (根據SEQ ID NO: 19編號) (例如，該COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列)或不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25或30個胺基酸殘基不同於IKZF3之胺基酸殘基136-170 (根據SEQ ID NO: 19編號)的序列(例如，不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25或30個胺基酸殘基不同於SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基136-170的序列) (例如，具有不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25或30個自SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基136-170之胺基酸取代的序列)。

【0026】 在一些實施例中，一個、兩個、三個或所有以下胺基酸殘基保持不變：位置147處之麩醯胺酸、位置148處之半胱胺酸、位置150處之麩醯胺酸、位置152處之甘胺酸、位置161處之白胺酸或位置162處之白胺酸，根據SEQ ID NO: 19編號。在一些實施例中，位置147處之麩醯胺酸保持不變，根據SEQ ID NO: 19編號。在一些實施例中，位置148處之半胱胺酸保持不變，根據SEQ ID NO: 19編號。在一些實施例中，位置150處之麩醯胺酸保持不變，根據SEQ ID NO: 19編號。在一些實施例中，位置152處之甘胺酸保持不變，根據SEQ ID NO: 19編號。在一些實施例中，位置161處之白胺酸保持不變，根據SEQ ID NO: 19編號。在一些實施例中，位置162處之白胺酸保持不變，根據SEQ ID NO: 19編號。

【0027】 在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺基酸殘基136-139 (根據SEQ ID NO: 19編號)，例如COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列。

【0028】 在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺

基酸殘基136-180 (根據SEQ ID NO: 19編號)。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 77之胺基酸序列。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 5之胺基酸序列組成。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 5之胺基酸序列組成。

【0029】在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺基酸殘基136-170 (根據SEQ ID NO: 19編號)。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 78之胺基酸序列。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 6之胺基酸序列組成。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 78之胺基酸序列組成。

【0030】在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自IKZF3之胺基酸殘基236-249 (根據SEQ ID NO: 19編號)之結構模體(例如，足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基236-249之結構模體)：

i)該COF1/CRBN結合多肽在無COF1存在下與CRBN之該締合不超過該COF1/CRBN結合多肽在COF1、例如過量COF1存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

ii)該融合多肽在無COF1存在下與CRBN之該締合不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫

沈澱所量測；

iii)該異源多肽在無COF1存在下之該泛素化不超過該異源多肽在COF1、例如過量COF1存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；

iv)該融合多肽在無COF1存在下之該泛素化不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；或

v)該融合多肽在無COF1存在下之該降解不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下之該降解的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0031】 在一些實施例中，該締合、泛素化及/或降解係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0032】 在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺基酸殘基236-249 (根據SEQ ID NO: 19編號) (例如，該COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列)或不超過1、2、3、4、5、6或7個胺基酸殘基不同於IKZF3之胺基酸殘基236-249 (根據SEQ ID NO: 19編號)的序列(例如，不超過1、2、3、4、5、6或7個胺基酸殘基不同於SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基236-249的序列) (例如，具有不超過1、2、3、4、5、6或7個自SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基236-249之胺基酸取代的序列)。

【0033】在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺基酸殘基236-249 (根據SEQ ID NO: 19編號)。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列。

【0034】在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列。

【0035】在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自IKZF3之胺基酸殘基136-180及236-249 (根據SEQ ID NO: 19編號)之結構模體(例如，足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基136-180及236-249之結構模體)：

i)該COF1/CRBN結合多肽在無COF1存在下與CRBN之該締合不超過該COF1/CRBN結合多肽在COF1、例如過量COF1存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

ii)該融合多肽在無COF1存在下與CRBN之該締合不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

iii)該異源多肽在無COF1存在下之該泛素化不超過該異源多肽在COF1、例如過量COF1存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；

iv)該融合多肽在無COF1存在下之該泛素化不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、

10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；或

v)該融合多肽在無COF1存在下之該降解不超過該融合多肽在COF1、例如過量COF1存在下之該降解的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0036】在一些實施例中，該締合、泛素化及/或降解係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0037】在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含：包含IKZF3之胺基酸殘基136-180 (根據SEQ ID NO: 19編號)的第一序列(例如，包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的第一序列)或不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35或40個胺基酸殘基不同於IKZF3之胺基酸殘基136-180 (根據SEQ ID NO: 19編號)的第一序列(例如，不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35或40個胺基酸殘基不同於SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基136-180的第一序列)；及包含IKZF3之胺基酸殘基236-249 (根據SEQ ID NO: 19編號)的第二序列(例如，包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的第二序列)或不超過1、2、3、4、5、6或7個胺基酸殘基不同於IKZF3之胺基酸殘基236-249 (根據SEQ ID NO: 19編號)的第二序列(例如，不超過1、2、3、4、5、6或7個胺基酸殘基不同於SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基236-249的第二序列)。

【0038】在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺基酸殘基136-180及236-249 (根據SEQ ID NO: 19編號)。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列。在一些實施

例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 1之胺基酸序列組成。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 3之胺基酸序列組成。

【0039】在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含：包含IKZF3之胺基酸殘基136-180 (根據SEQ ID NO: 19編號)之第一序列；及包含胺基酸序列MALEKMALEKMALE (SEQ ID NO:91)之第二序列。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 85之胺基酸序列。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 14之胺基酸序列組成。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 85之胺基酸序列組成。

【0040】在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含：包含IKZF3之胺基酸殘基136-170 (根據SEQ ID NO: 19編號)之第一序列；及包含胺基酸序列MALEKMALEKMALE (SEQ ID NO: 91)之第二序列。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 86之胺基酸序列。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 15之胺基酸序列組成。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 86之胺基酸序列組成。

【0041】在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含比對應天然序列少至少一個離胺酸。在一些實施例中，對應天然序列中之一或多個離胺酸殘基經不同胺基酸、例如精胺酸置換。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含少於1、2、3、4或5個離胺酸殘基。在一些實

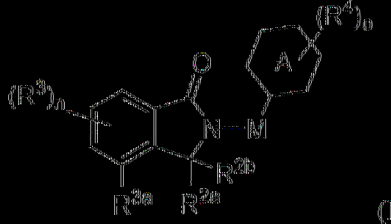
施例中，COF1/CRBN結合多肽不包含離胺酸殘基。在一典實施例中，COF1/CRBN結合多肽例如在COF1存在下未經泛素化，例如如藉由本文所描述之分析所量測，視情況其中泛素化係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

[0042] 在一典實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含選自由SEQ ID NO: 4、41、42及43組成之群的胺基酸序列。在一典實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列。在一典實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列。在一典實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列。在一典實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列。

[0043] 在一典實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列。在一典實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列。在一典實施例中，COF1/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 2之胺基酸序列組成。在一典實施例中，COF1/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 4之胺基酸序列組成。

[0044] 在一典實施例中，COF1為免疫調節醯亞胺藥物(IMiD)或其醫藥學上可接受之鹽。

[0045] 在一典實施例中，COF1具有式(I-a)結構：



(I-a)

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物或互變異構體，其中：

環A為碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之每一者獨立地及視情

況經一或多個R^4取代；

M為不存在的、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或C_1-C_6雜烷基，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^4取代；

R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子一起形成羰基或硫羰基；

R^{3a}為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)S(O)_xR^E$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^6取代；

R^3各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)S(O)_xR^E$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^6取代；

R^4各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、側氧基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)S(O)_xR^E$、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^7取代；

R^A、R^B、R^C、R^D及R^E各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

R^6各獨立地為C_1-C_6烷基、側氧基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-

$C(O)N(R^C)(R^D)$、$-N(R^C)C(O)R^A$、芳基或雜芳基，其中各芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^8取代；

R^7各獨立地為鹵基、側氧基、氰基、$-OR^B$、$-N(R^C)(R^D)$、$-C(O)N(R^C)(R^D)$或$-N(R^C)C(O)R^A$；

R^8各獨立地為C_1-C_6烷基、氰基、$-OR^B$、$-N(R^C)(R^D)$、$-C(O)N(R^C)(R^D)$或$-N(R^C)C(O)R^A$；

n為0、1、2或3；

o為0、1、2、3、4或5；且

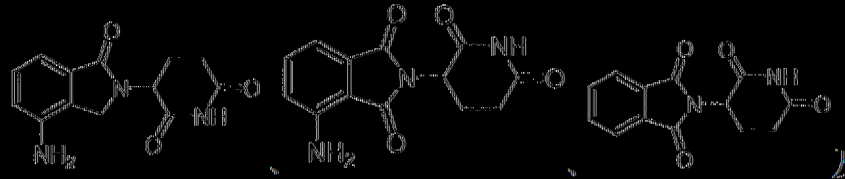
x為0、1或2。

【0046】在式(I-a)之一些實施例中，X為O。在一些實施例中，M不存在。在一些實施例中，環A為雜環基(例如，含氮雜環基，例如2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮)。在一些實施例中，R^4為側氧基或OR^B (例如，$-OCH_3$或$-OCH_2CH_3$)，且o為0、1或2。在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫，或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子一起形成羰基。在一些實施例中，R^{3a}為雜烷基(例如，$-CH_2NHC(O)CH_2$)、$-N(R^C)(R^D)$(例如，$-NH_2$)或$-N(R^C)C(O)R^A$ (例如，$-NHC(O)CH_3$)。在一些實施例中，n為0。

【0047】在一些實施例中，COF1為沙立度胺或類似物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0048】在一些實施例中，COF1係選自由以下組成之群：來那度胺、泊利度胺、沙立度胺及2-(4-(第三丁基)苯基)-N-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)甲基)乙醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

[0049] 在一些實施例中，COF1選自由以下組成之群：


、

、

及

，或其醫藥學上可接受之鹽。

[0050] 在一些實施例中，COF1為來那度胺或沙利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，COF1為來那度胺或類似物，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，COF1為來那度胺或其醫藥學上可接受之鹽。

[0051] 在一些實施例中，融合多肽進一步包含降解域，其中降解域藉由異源蛋白酶裂解位點與COF1/CRBN結合多肽及異源多肽分隔開。

[0052] 在一些實施例中，融合多肽自N端至C端包含：

i)該降解域、該異源蛋白酶裂解位點、該異源多肽及該COF1/CRBN結合多肽；

ii)該降解域、該異源蛋白酶裂解位點、該COF1/CRBN結合多肽及該異源多肽；

iii)該COF1/CRBN結合多肽、該異源多肽、該異源蛋白酶裂解位點及該降解域；或

iv)該異源多肽及該COF1/CRBN結合多肽、該異源蛋白酶裂解位點及該降解域。

[0053] 在一些實施例中，融合多肽自N端至C端包含該降解域、該異源蛋白酶裂解位點、該異源多肽及該COF1/CRBN結合多肽。

[0054] 在一些實施例中，降解域具有與該融合多肽之第一表現量

相關的第一狀態及與該融合多肽之第二表現量相關的第二狀態，其中該第二量相對於在穩定化合物存在下之該第一量增加例如至少2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍或30倍。

【0055】 在一些實施例中，在無該穩定化合物存在下，該融合多肽係藉由細胞降解路徑降解，例如至少50%、60%、70%、80%、90%或更多之該融合多肽降解，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0056】 在一些實施例中，該表現量及/或降解係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0057】 在一些實施例中，在穩定化合物存在下：

i)該降解域採取相對於在無該穩定化合物存在下之構形對細胞降解更具有抗性的構形；或

ii)該融合多肽之該構形相對於在無該穩定化合物存在下之構形在該異源蛋白酶裂解位點處更容易裂解。

【0058】 在一些實施例中，降解域係選自雌激素受體(ER)域、FKB蛋白(FKBP)域或二氫葉酸還原酶(DHFR)域。

【0059】 在一些實施例中，降解域為雌激素受體(ER)域。在一些實施例中，降解域包含與SEQ ID NO: 46或48至少90%、95%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 48之胺基酸序列。

【0060】 在一些實施例中，穩定化合物為巴多昔芬(bazedoxifene)或4-羥基他莫昔芬(4-hydroxy tamoxifen)(4-OHT)，或其醫藥學上可接受

之鹽。在一些實施例中，降解域為雌激素受體(ER)域，且穩定化合物為巴多昔芬或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列，且穩定化合物為巴多昔芬或其醫藥學上可接受之鹽。

【0061】 在一些實施例中，降解域為FKB蛋白(FKBP)域。在一些實施例中，降解域包含與SEQ ID NO: 50至少90%、95%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 50之胺基酸序列。在一些實施例中，穩定化合物為Shield-1或其醫藥學上可接受之鹽。

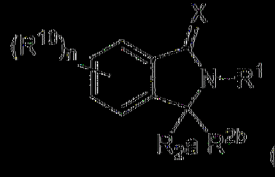
【0062】 在一些實施例中，降解域為二氫葉酸還原酶(DHFR)域。在一些實施例中，降解域包含與SEQ ID NO: 51至少90%、95%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 51之胺基酸序列。在一些實施例中，穩定化合物為甲氧苄啶(trimethoprim)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0063】 在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點由哺乳動物胞內蛋白酶裂解。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點由選自由以下組成之群的蛋白酶裂解：弗林(furin)、PCSK1、PCSK5、PCSK6、PCSK7、組織蛋白酶B、顆粒酶B (Granzyme B)、XA因子、腸激酶(Enterokinase)、基因酶(genenase)、分選酶(sortase)、Prescission蛋白酶(prescission protease)、凝血酶(thrombin)、TEV蛋白酶及彈性蛋白酶1 (elastase 1)。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點包含具有選自由以下組成之群的裂解模體的序列：RX(K/R)R共同模體(X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 52)、RXXX[KR]R共同模體(X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 53)、RRX

共同模體(SEQ ID NO: 54)、I-E-P-D-X共同模體(SEQ ID NO: 55)、Ile-Glu/Asp-Gly-Arg (SEQ IDNO: 56)、Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (SEQ ID NO: 57)、Pro-Gly-Ala-Ala-His-Tyr (SEQ ID NO: 58)、LPXTG/A共同模體(SEQ ID NO: 59)、Leu-Glu-Val-Phe-Gln-Gly-Pro (SEQ ID NO: 60)、Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser (SEQ ID NO: 61)、E-N-L-Y-F-Q-G (SEQ ID NO: 62)及[AGSV]-X (X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 63)。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點由弗林裂解。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點包含選自由以下組成之群的弗林裂解位點：RTKR (SEQ ID NO: 123)；GTGAEDPRPSRKRRSLGDVG (SEQ ID NO: 125)；GTGAEDPRPSRKRR (SEQ ID NO: 127)；LQWLEQQVAKRRTKR (SEQ ID NO: 129)；GTGAEDPRPSRKRRSLGG (SEQ ID NO: 131)；GTGAEDPRPSRKRRSLG (SEQ ID NO: 133)；SLNLTESHNSRKKR (SEQ ID NO: 135)；CKINGYPKRGRKRR (SEQ ID NO: 137)；及SARNRQKR (SEQ ID NO: 34)。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點不包含胺基酸序列SARNRQKR (SEQ ID NO:34)。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點包含弗林裂解位點GTGAEDPRPSRKRRSLGDVG (SEQ ID NO: 125)。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點由哺乳動物胞外蛋白酶裂解。在一些實施例中，哺乳動物胞外蛋白酶係選自由以下組成之群：XA因子、腸激酶、基因酶、分選酶、Prescission蛋白酶、凝血酶、TEV蛋白酶及彈性蛋白酶1。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：Ile-Glu/Asp-Gly-Arg (SEQ ID NO: 56)、Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (SEQ ID NO: 57)、Pro-Gly-Ala-Ala-His-Tyr (SEQ ID NO: 58)、LPXTG/A共同模體(SEQ ID NO: 59)、Leu-

Glu Val Phe Gln Gly Pro (SEQ ID NO: 60)、Leu Val Pro Arg Gly Ser (SEQ ID NO: 61)、E N L Y F Q G (SEQ ID NO: 62)及|AGSV|X (X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 63)。

[0064] 在一個態樣中，本文提供一種融合多肽，其包含由異源蛋白酶裂解位點分隔開之第一域及第二域，其中該第一域包含降解域，且該第二域包含式(II)化合物(COF2)/CRBN結合多肽及異源多肽，例如異源哺乳動物、細菌或病毒多肽，其中該式(II)化合物為：



或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、互變異構體或前藥，其中：

X為O或S；

R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之每一者獨立地及視情況經一或多個R^4取代；

R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子一起形成羰基或硫羰基；

R^{10}各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、$C(O)R^A$、$C(O)OR^B$、OR^B、$N(R^C)(R^D)$、$C(O)N(R^C)(R^D)$、$N(R^C)C(O)R^A$、$S(O)_xR^E$、$S(O)_xN(R^C)(R^D)$或$N(R^C)S(O)_xR^E$，或L-Tag；其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^{11}取代；

R^4各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、

鹵基、氰基、側氧基、$C(O)R^A$、$-C(O)OR^B$、OR^B、$-N(R^C)(R^D)$、$-C(O)N(R^C)(R^D)$、$-N(R^C)C(O)R^A$、$S(O)_xR^E$、$-S(O)_xN(R^C)(R^D)$、$-N(R^C)S(O)_xR^E$、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^7取代；

R^A、R^B、R^C、R^D及R^E各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

R^{11}各獨立地為C_1-C_6烷基、鹵基、側氧基、氰基、$-OR^B$、$-N(R^C)(R^D)$、$-C(O)N(R^C)(R^D)$、$-N(R^C)C(O)R^A$、芳基或雜芳基，其中各芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^8取代；

R^7各獨立地為鹵基、側氧基、氰基、$-OR^B$、$-N(R^C)(R^D)$、$-C(O)N(R^C)(R^D)$或$-N(R^C)C(O)R^A$；

R^8各獨立地為C_1-C_6烷基、鹵基、氰基、$-OR^B$、$-N(R^C)(R^D)$、$-C(O)N(R^C)(R^D)$或$-N(R^C)C(O)R^A$；

各L獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、$-C(O)R^{A1}$、$-C(O)OR^{B1}$、$-OR^{B1}$、$-N(R^{C1})(R^{D1})$、$-C(O)N(R^{C1})(R^{D1})$、$-N(R^{C1})C(O)R^{A1}$、$-S(O)_xR^{E1}$、$-S(O)_xN(R^{C1})(R^{D1})$或$-N(R^{C1})S(O)_xR^{E1}$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^{12}取代；

各Tag為能夠與靶蛋白結合之靶部分；

R^{A1}、R^{B1}、R^{C1}、R^{D1}及R^{E1}各獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^{12}取代；

R^{12}各獨立地為C_1-C_6烷基、鹵基、氰基、碳環基或雜環基；

n為0、1、2、3或4；且

x為0、1或2。

【0065】 在一些實施例中，降解域具有與該融合多肽之第一表現量相關的第一狀態及與該融合多肽之第二表現量相關的第二狀態，其中該第二量相對於在穩定化合物存在下之該第一量增加例如至少2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍或30倍。

【0066】 在一些實施例中，在無該穩定化合物存在下，該融合多肽係藉由細胞降解路徑降解，例如至少50%、60%、70%、80%、90%或更多之該融合多肽降解，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0067】 在一些實施例中，該表現量及/或降解係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0068】 在一些實施例中，在穩定化合物存在下：

i)該降解域採取相對於在無該穩定化合物存在下之構形對細胞降解更具有抗性的構形；或

ii)該融合多肽之該構形相對於在無該穩定化合物存在下之構形在該異源蛋白酶裂解位點處更容易裂解。

【0069】 在一些實施例中，降解域係選自雌激素受體(ER)域、FKB蛋白(FKBP)域或二氫葉酸還原酶(DHFR)域。

【0070】 在一些實施例中，降解域為雌激素受體(ER)域。在一些實施例中，降解域包含與SEQ ID NO: 46或48至少90%、95%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID

NO: 48之胺基酸序列。

【0071】 在一些實施例中，穩定化合物為巴多昔芬或4-羥基他莫昔芬(4-OHT)，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，降解域為雌激素受體(ER)域，且穩定化合物為巴多昔芬或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列，且穩定化合物為巴多昔芬或其醫藥學上可接受之鹽。

【0072】 在一些實施例中，降解域為FKB蛋白(FKBP)域。在一些實施例中，降解域包含與SEQ ID NO: 50至少90%、95%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 50之胺基酸序列。在一些實施例中，穩定化合物為Shield-1或其醫藥學上可接受之鹽。

【0073】 在一些實施例中，降解域為二氫葉酸還原酶(DHFR)域。在一些實施例中，降解域包含與SEQ ID NO: 51至少90%、95%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 51之胺基酸序列。在一些實施例中，穩定化合物為甲氧苄啶或其醫藥學上可接受之鹽。

【0074】 在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點由哺乳動物胞內蛋白酶裂解。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點由選自由以下組成之群的蛋白酶裂解：弗林、PCSK1、PCSK5、PCSK6、PCSK7、組織蛋白酶B、顆粒酶B、XA因子、腸激酶、基因酶、分選酶、Prescission蛋白酶、凝血酶、TEV蛋白酶及彈性蛋白酶1。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點包含具有選自由以下組成之群的裂解模體的序列：RX(K/R)R共同模體(X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 52)、RXXX[KR]R共同模體(X可為

任何胺基酸；SEQ ID NO: 53)、RRX共同模體(SEQ ID NO: 54)、I-E-P-D-X共同模體(SEQ ID NO: 55)、Ile-Glu/Asp-Gly-Arg (SEQ IDNO: 56)、Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (SEQ ID NO: 57)、Pro-Gly-Ala-Ala-His-Tyr (SEQ ID NO: 58)、LPXTG/A共同模體(SEQ ID NO: 59)、Leu-Glu-Val-Phe-Gln-Gly-Pro (SEQ ID NO: 60)、Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser (SEQ ID NO: 61)、E-N-L-Y-F-Q-G (SEQ ID NO: 62)及[AGSV]-X (X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 63)。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點由弗林裂解。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點包含選自由以下組成之群的弗林裂解位點：RTKR (SEQ ID NO: 123)；GTGAEDPRPSRKRRSLGDVG (SEQ ID NO: 125)；GTGAEDPRPSRKRR (SEQ ID NO: 127)；LQWLEQQVAKRRTKR (SEQ ID NO: 129)；GTGAEDPRPSRKRRSLGG (SEQ ID NO: 131)；GTGAEDPRPSRKRRSLG (SEQ ID NO: 133)；SLNLTESHNSRKKR (SEQ ID NO: 135)；CKINGYPKRGRKRR (SEQ ID NO: 137)；及SARNRQKR (SEQ ID NO: 34)。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點不包含胺基酸序列SARNRQKR (SEQ ID NO:34)。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點包含弗林裂解位點GTGAEDPRPSRKRRSLGDVG (SEQ ID NO: 125)。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點由哺乳動物胞外蛋白酶裂解。在一些實施例中，哺乳動物胞外蛋白酶係選自由以下組成之群：XA因子、腸激酶、基因酶、分選酶、Prescission蛋白酶、凝血酶、TEV蛋白酶及彈性蛋白酶1。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：Ile-Glu/Asp-Gly-Arg (SEQ ID NO: 56)、Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (SEQ ID NO: 57)、Pro-Gly-Ala-Ala-

His-Tyr (SEQ ID NO: 58)、LPXTG/A共同模體(SEQ ID NO: 59)、Leu-Glu-Val-Phe-Gln-Gly-Pro (SEQ ID NO: 60)、Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser (SEQ ID NO: 61)、E-N-L-Y-F-Q-G (SEQ ID NO: 62)及[AGSV]-X (X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 63)。

【0075】 在一些實施例中，降解域與該異源蛋白酶裂解位點融合，該異源蛋白酶裂解位點進一步與該第二域融合。

【0076】 在一些實施例中，融合多肽自N端至C端包含：

i)該降解域、該異源蛋白酶裂解位點、該異源多肽及該COF2/CRBN結合多肽；

ii)該降解域、該異源蛋白酶裂解位點、該COF2/CRBN結合多肽及該異源多肽；

iii)該COF2/CRBN結合多肽、該異源多肽、該異源蛋白酶裂解位點及該降解域；或

iv)該異源多肽及該COF2/CRBN結合多肽、該異源蛋白酶裂解位點及該降解域。

【0077】 在一些實施例中，融合多肽自N端至C端包含該降解域、該異源蛋白酶裂解位點、該異源多肽及該COF2/CRBN結合多肽。在一些實施例中，融合多肽自N端至C端包含該降解域、該異源蛋白酶裂解位點、該COF2/CRBN結合多肽及該異源多肽。在一些實施例中，融合多肽自N端至C端包含該COF2/CRBN結合多肽、該異源多肽、該異源蛋白酶裂解位點及該降解域。在一些實施例中，融合多肽自N端至C端包含該異源多肽及該COF2/CRBN結合多肽、該異源蛋白酶裂解位點及該降解域。

【0078】 在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽在無COF2存在下

與塞勒布隆(CRBN)之締合不超過該COF2/CRBN結合多肽在COF2、例如過量COF2存在下與CRBN之締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽在無COF2存在下不與CRBN結合。在一些實施例中，融合多肽在無COF2存在下與CRBN之該締合不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測。在一些實施例中，融合多肽在無COF2存在下不與CRBN結合。在一些實施例中，該締合及/或結合係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0079】 在一些實施例中，異源多肽在無COF2存在下之該泛素化不超過該異源多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測。在一些實施例中，融合多肽在無COF2存在下之該泛素化不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測。在一些實施例中，異源多肽或融合多肽在COF2存在下在一或多個離胺酸或甲硫胺酸殘基處經泛素化。在一些實施例中，該泛素化係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0080】 在一些實施例中，融合多肽在無COF2存在下之該降解不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該降解的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本

文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。在一些實施例中，融合多肽之降解在COF2存在下由泛素化介導。在一些實施例中，降解係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0081】 在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽之長度介於10個與95個胺基酸殘基之間，長度介於15個與90個胺基酸殘基之間，長度介於20個與85個胺基酸殘基之間，長度介於25個與80個胺基酸殘基之間，長度介於30個與75個胺基酸殘基之間，長度介於35個與70個胺基酸殘基之間，長度介於40個與65個胺基酸殘基之間，長度介於45個與65個胺基酸殘基之間，長度介於50個與65個胺基酸殘基之間或長度介於55個與65個胺基酸殘基之間。

【0082】 在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含β轉折。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含IKZF1或IKZF3 (例如，人類IKZF1或IKZF3)之β轉折。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含β髮夾。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含IKZF1或IKZF3 (例如，人類IKZF1或IKZF3)之β髮夾。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含β鏈。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含IKZF1或IKZF3 (例如，人類IKZF1或IKZF3)之β鏈。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含α螺旋。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含IKZF1或IKZF3 (例如，人類IKZF1或IKZF3)之α螺旋。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽自N端至C端包含第一β鏈、β髮夾、第二β鏈及第一α螺旋。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽自N端至C端包含IKZF1或IKZF3 (例如，人類IKZF1或IKZF3)之第一β鏈、β髮夾、第二β鏈及第一α螺旋。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽自N端至C端包

含第一β鏈、β髮夾、第二β鏈、第一α螺旋及第二α螺旋。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽自N端至C端包含IKZF1或IKZF3 (例如，人類IKZF1或IKZF3)之第一β鏈、β髮夾、第二β鏈、第一α螺旋及第二α螺旋。在一些實施例中，β髮夾及第二α螺旋由不超過60、50、40或30個胺基酸殘基分隔開。

【0083】 在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含來自天然存在之多肽或其COF2/CRBN結合變異體之COF2/CRBN結合序列。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含來自天然存在之IKZF多肽或其COF2/CRBN結合變異體之COF2/CRBN結合序列。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含來自天然存在之IKZF1、IKZF2、IKZF3、IKZF4或IKZF5或其COF2/CRBN結合變異體的COF2/CRBN結合序列。在一些實施例中，COF2/CRBN結合序列包含兩個或更多個來自天然存在之多肽，例如天然存在之IKZF多肽，例如天然存在之IKZF1、IKZF2、IKZF3、IKZF4或IKZF5之非連續序列。

【0084】 在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含IKZF多肽或其結構模體。

【0085】 在一些實施例中，IKZF多肽為IKZF1多肽、IKZF3多肽、具有H141Q取代(根據SEQ ID NO: 21編號)之IKZF2多肽或具有H188Q取代(根據SEQ ID NO: 22編號)之IKZF4多肽。

【0086】 在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含足夠滿足以下之胺基酸序列及/或來自IKZF (例如，IKZF1或IKZF3)之結構模體：

i)該COF2/CRBN結合多肽在無COF2存在下與CRBN之該締合不超過該COF2/CRBN結合多肽在COF2、例如過量COF2存在下與CRBN之該締

合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

ii)該融合多肽在無COF2存在下與CRBN之該締合不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

iii)該異源多肽在無COF2存在下之該泛素化不超過該異源多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；

iv)該融合多肽在無COF2存在下之該泛素化不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；或

v)該融合多肽在無COF2存在下之該降解不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該降解的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0087】 在一些實施例中，該締合、泛素化及/或降解係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0088】 在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含IKZF1或IKZF3之約10個至約95個胺基酸殘基、約15個至約90個胺基酸殘基、約20個至約85個胺基酸殘基、約25個至約80個胺基酸殘基、約30個至約75

個胺基酸殘基、約35個至約70個胺基酸殘基、約40個至約65個胺基酸殘基、約45個至約65個胺基酸殘基、約50個至約65個胺基酸殘基或約55個至約65個胺基酸殘基。

【0089】 在一些實施例中，該COF2/CRBN結合多肽包含足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自IKZF3之胺基酸殘基136-180 (根據SEQ ID NO: 19編號)之結構模體(例如，足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基136-180之結構模體)：

i)該COF2/CRBN結合多肽在無COF2存在下與CRBN之該締合不超過該COF2/CRBN結合多肽在COF2、例如過量COF2存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

ii)該融合多肽在無COF2存在下與CRBN之該締合不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

iii)該異源多肽在無COF2存在下之該泛素化不超過該異源多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；

iv)該融合多肽在無COF2存在下之該泛素化不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；或

v)該融合多肽在無COF2存在下之該降解不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該降解的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0090】 在一些實施例中，該締合、泛素化及/或降解係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0091】 在一些實施例中，該COF2/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺基酸殘基136-180 (根據SEQ ID NO: 19編號) (例如，該COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列)或不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35或40個胺基酸殘基不同於IKZF3之胺基酸殘基136-180 (根據SEQ ID NO: 19編號)的序列(例如，不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35或40個胺基酸殘基不同於SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基136-180的序列) (例如，具有不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35或40個自SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基136-180之胺基酸取代的序列)。

【0092】 在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自IKZF3之胺基酸殘基136-170 (根據SEQ ID NO: 19編號)之結構模體(例如，足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基136-170之結構模體)：

i)該COF2/CRBN結合多肽在無COF2存在下與CRBN之該締合不超過該COF2/CRBN結合多肽在COF2、例如過量COF2存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

ii)該融合多肽在無COF2存在下與CRBN之該締合不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

iii)該異源多肽在無COF2存在下之該泛素化不超過該異源多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；

iv)該融合多肽在無COF2存在下之該泛素化不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；或

v)該融合多肽在無COF2存在下之該降解不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該降解的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0093】 在一些實施例中，該締合、泛素化及/或降解係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0094】 在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺基酸殘基136-170 (根據SEQ ID NO: 19編號) (例如，該COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列)或不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25或30個胺基酸殘基不同於IKZF3之胺基酸殘基136-170 (根據SEQ ID NO: 19編號)的序列(例如，不超過1、2、3、4、5、10、15、

20、25或30個胺基酸殘基不同於SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基136-170的序列) (例如，具有不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25或30個自SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基136-170之胺基酸取代的序列)。

【0095】 在一些實施例中，一個、兩個、三個或所有以下胺基酸殘基保持不變：位置147處之麩醯胺酸、位置148處之半胱胺酸、位置150處之麩醯胺酸、位置152處之甘胺酸、位置161處之白胺酸或位置162處之白胺酸，根據SEQ ID NO: 19編號。在一些實施例中，位置147處之麩醯胺酸保持不變，根據SEQ ID NO: 19編號。在一些實施例中，位置148處之半胱胺酸保持不變，根據SEQ ID NO: 19編號。在一些實施例中，位置150處之麩醯胺酸保持不變，根據SEQ ID NO: 19編號。在一些實施例中，位置152處之甘胺酸保持不變，根據SEQ ID NO: 19編號。在一些實施例中，位置161處之白胺酸保持不變，根據SEQ ID NO: 19編號。在一些實施例中，位置162處之白胺酸保持不變，根據SEQ ID NO: 19編號。

【0096】 在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺基酸殘基136-139 (根據SEQ ID NO: 19編號)，例如該COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列。

【0097】 在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺基酸殘基136-180 (根據SEQ ID NO: 19編號)。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 77之胺基酸序列。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 5之胺基酸序列組成。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 5之胺基酸序列組成。

【0098】 在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺

基酸殘基136-170 (根據SEQ ID NO: 19編號)。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 78之胺基酸序列。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 6之胺基酸列組成。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 78之胺基酸序列組成。

【0099】在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自IKZF3之胺基酸殘基236-249 (根據SEQ ID NO: 19編號)之結構模體(例如，足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基236-249之結構模體)：

i)該COF2/CRBN結合多肽在無COF2存在下與CRBN之該締合不超過該COF2/CRBN結合多肽在COF2、例如過量COF2存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

ii)該融合多肽在無COF2存在下與CRBN之該締合不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

iii)該異源多肽在無COF2存在下之該泛素化不超過該異源多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；

iv)該融合多肽在無COF2存在下之該泛素化不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、

10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；或

v)該融合多肽在無COF2存在下之該降解不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該降解的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0100】 在一些實施例中，該締合、泛素化及/或降解係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0101】 在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺基酸殘基236-249 (根據SEQ ID NO: 19編號) (例如，該COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列)或不超過1、2、3、4、5、6或7個胺基酸殘基不同於IKZF3之胺基酸殘基236-249 (根據SEQ ID NO: 19編號)的序列(例如，不超過1、2、3、4、5、6或7個胺基酸殘基不同於SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基236-249的序列) (例如，具有不超過1、2、3、4、5、6或7個自SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基236-249之胺基酸取代的序列)。

【0102】 在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺基酸殘基236-249 (根據SEQ ID NO: 19編號)。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列。

【0103】 在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列。

【0104】 在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自IKZF3之胺基酸殘基136-180及236-249 (根據

SEQ ID NO: 19編號)之結構模體(例如，足夠滿足以下的胺基酸序列及/或來自SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基136-180及236-249之結構模體)：

i)該COF2/CRBN結合多肽在無COF2存在下與CRBN之該締合不超過該COF2/CRBN結合多肽在COF2、例如過量COF2存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

ii)該融合多肽在無COF2存在下與CRBN之該締合不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

iii)該異源多肽在無COF2存在下之該泛素化不超過該異源多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；

iv)該融合多肽在無COF2存在下之該泛素化不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測；或

v)該融合多肽在無COF2存在下之該降解不超過該融合多肽在COF2、例如過量COF2存在下之該降解的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0105】 在一些實施例中，該締合、泛素化及/或降解係在哺乳動物

細胞、例如人類細胞中量測。

【0106】在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含：包含IKZF3之胺基酸殘基136-180 (根據SEQ ID NO: 19編號)的第一序列(例如，包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的第一序列)或不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35或40個胺基酸殘基不同於IKZF3之胺基酸殘基136-180 (根據SEQ ID NO: 19編號)的第一序列(例如，不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35或40個胺基酸殘基不同於SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基136-180的第一序列)；及包含IKZF3之胺基酸殘基236-249 (根據SEQ ID NO: 19編號)的第二序列(例如，包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的第二序列)或不超過1、2、3、4、5、6或7個胺基酸殘基不同於IKZF3之胺基酸殘基236-249 (根據SEQ ID NO: 19編號)的第二序列(例如，不超過1、2、3、4、5、6或7個胺基酸殘基不同於SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基236-249的第二序列)。

【0107】在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺基酸殘基136-180及236-249 (根據SEQ ID NO: 19編號)。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 1之胺基酸序列組成。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 3之胺基酸序列組成。

【0108】在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含：包含IKZF3之胺基酸殘基136-180 (根據SEQ ID NO: 19編號)之第一序列；及包含胺基酸序列MALEKMALEKMALE (SEQ ID NO:91)之第二序列。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序

列。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 85之胺基酸序列。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 14之胺基酸序列組成。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 85之胺基酸序列組成。

【0109】在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含：包含IKZF3之胺基酸殘基136-170 (根據SEQ ID NO: 19編號)之第一序列；及包含胺基酸序列MALEKMALEKMALE (SEQ ID NO: 91)之第二序列。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 86之胺基酸序列。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 15之胺基酸序列組成。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 86之胺基酸序列組成。

【0110】在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含比對應天然序列少至少一個離胺酸。在一些實施例中，對應天然序列中之一或多個離胺酸殘基經不同胺基酸、例如精胺酸置換。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含少於1、2、3、4或5個離胺酸殘基。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽不包含離胺酸殘基。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽例如在COF2存在下未經泛素化，例如如藉由本文所描述之分析所量測，視情況其中泛素化係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

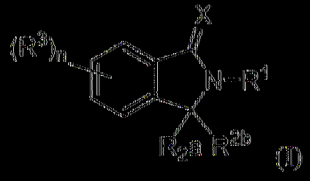
【0111】在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含選自由SEQ ID NO: 4、41、42及43組成之群的胺基酸序列。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列。在一些實施例

中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列。在一典實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列。在一典實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列。

[0112] 在一典實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列。在一典實施例中，COF2/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列。在一典實施例中，COF2/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 2之胺基酸序列組成。在一典實施例中，COF2/CRBN結合多肽由SEQ ID NO: 4之胺基酸序列組成。

[0113] 在一典實施例中，COF2為免疫調節醯亞胺藥物(IMiD)或其醫藥學上可接受之鹽。

[0114] 在一典實施例中，COF2具有式(I)結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物或互變異構體，其中：

X為O或S；

R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之每一者獨立地及視情況經一或多個R^4取代；

R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子一起形成羰基或硫羰基；

R^3各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-

$C(O)N(R^C)(R^D)$、$N(R^C)C(O)R^A$、$S(O)_xR^E$、$S(O)_xN(R^C)(R^D)$或$N(R^C)S(O)_xR^E$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^6取代；

R^4各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、側氧基、$C(O)R^A$、$C(O)OR^B$、OR^B、$N(R^C)(R^D)$、$C(O)N(R^C)(R^D)$、$N(R^C)C(O)R^A$、$S(O)_xR^E$、$S(O)_xN(R^C)(R^D)$、$N(R^C)S(O)_xR^E$、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^7取代；

R^A、R^B、R^C、R^D及R^E各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

R^6各獨立地為C_1-C_6烷基、側氧基、氰基、OR^B、$N(R^C)(R^D)$、$C(O)N(R^C)(R^D)$、$N(R^C)C(O)R^A$、芳基或雜芳基，其中各芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^8取代；

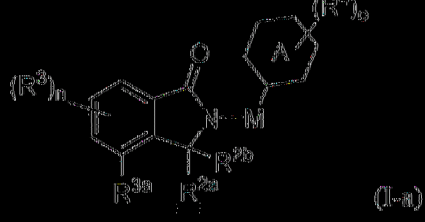
R^7各獨立地為鹵基、側氧基、氰基、OR^B、$N(R^C)(R^D)$、$C(O)N(R^C)(R^D)$或$N(R^C)C(O)R^A$；

R^8各獨立地為C_1-C_6烷基、氰基、OR^B、$N(R^C)(R^D)$、$C(O)N(R^C)(R^D)$或$N(R^C)C(O)R^A$；

n為0、1、2、3或4；且

x為0、1或2。

[0115] 在一些實施例中，COF2具有式(I-a)結構：



(I-a)

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物或互變異構體，其中：

環A為碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之每一者獨立地及視情況經一或多個R^4取代；

M為不存在的、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或C_1-C_6雜烷基，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^4取代；

R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子一起形成羰基或硫羰基；

R^{3a}為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)S(O)_xR^E$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^6取代；

R^3各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)S(O)_xR^E$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^6取代；

R^4各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、側氧基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)S(O)_xR^E$、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^7取代；

R^A、R^B、R^C、R^D及R^E各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

R^6各獨立地為C_1-C_6烷基、側氧基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、芳基或雜芳基，其中各芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^8取代；

R^7各獨立地為鹵基、側氧基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)C(O)R^A$；

R^8各獨立地為C_1-C_6烷基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)C(O)R^A$；

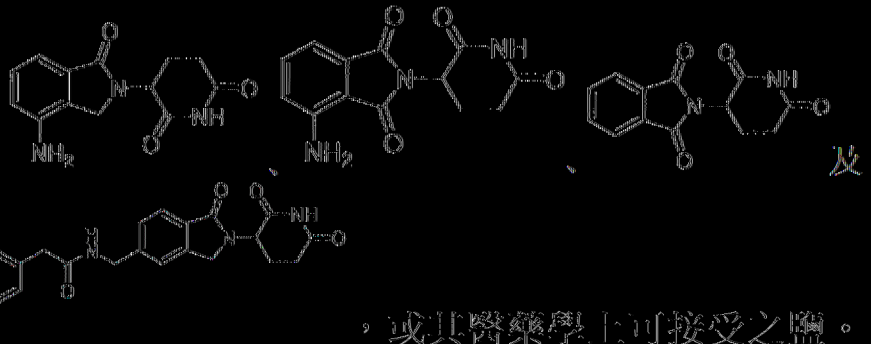
n為0、1、2或3；

o為0、1、2、3、4或5；且

x為0、1或2。

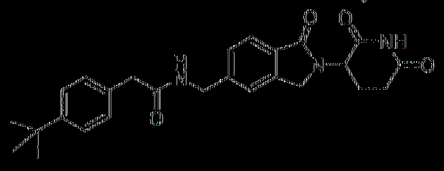
[0116] 在一典實施例中，COF2為沙立度胺或類似物，或其醫藥學上可接受之鹽。在一典實施例中，COF2係選自由以下組成之群：來那度胺、泊利度胺、沙立度胺及2-(4-(第三丁基)苯基)-N-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)甲基)乙醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

[0117] 在一典實施例中，COF2選自由以下組成之群：



、

及

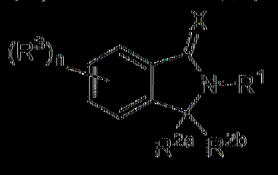


，或其醫藥學上可接受之鹽。

[0118] 在一典實施例中，COF2為來那度胺或泊利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽。在一典實施例中，COF2為來那度胺或類似物，或其醫藥學上可接受之鹽。在一典實施例中，COF2為來那度胺或其醫藥學上

可接受之鹽。

[0119] 在一些實施例中，COF2包含式(I)結構：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物或互變異構體，其中：

X為O或S；

R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之每一者獨立地及視情況經一或多個R^4取代；

R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子一起形成羰基或硫羰基；

R^3各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)S(O)_xR^E$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^6取代；

R^4各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、側氧基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)S(O)_xR^E$、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^7取代；

R^A、R^B、R^C、R^D及R^E各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

R^6各獨立地為C_1-C_6烷基、側氧基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、芳基或雜芳基，其中各芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^8取代；

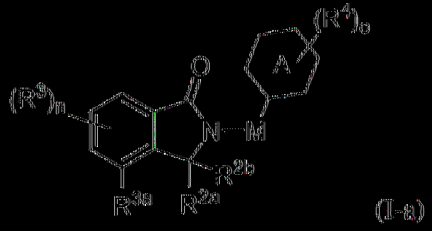
R^7各獨立地為鹵基、側氧基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)C(O)R^A$；

R^8各獨立地為C_1-C_6烷基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)C(O)R^A$；

n為0、1、2、3或4；且

x為0、1或2。

[0120] 在一典實施例中，COF2包含式(I-a)結構：



(I-a)

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物或互變異構體，其中：

環A為碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之每一者獨立地及視情況經一或多個R^4取代；

M為不存在的、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或C_1-C_6雜烷基，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^4取代；

R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子一起形成羰基或硫羰基；

R^{3a}為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$或-

$N(R^C)S(O)_xR^E$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^6取代；

R^3各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)S(O)_xR^E$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^6取代；

R^4各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、側氧基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)S(O)_xR^E$、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^7取代；

R^A、R^B、R^C、R^D及R^E各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

R^6各獨立地為C_1-C_6烷基、側氧基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、芳基或雜芳基，其中各芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^8取代；

R^7各獨立地為鹵基、側氧基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)C(O)R^A$；

R^8各獨立地為C_1-C_6烷基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)C(O)R^A$；

n為0、1、2或3；

o為0、1、2、3、4或5；且

x為0、1或2。

[0121] 在一些實施例中，COF2包含免疫調節醯亞胺藥物(IMiD)或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，COF2包含沙立度胺或類似物，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，COF2包含來那度胺、泊利度胺、沙立度胺及2-(4-(第三丁基)苯基)-N-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)甲基)乙醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

[0122] 在一些實施例中，COF2包含選自由以下組成之群的化合物：



及

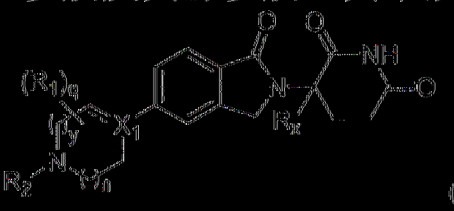
，或其醫藥學上可接受之鹽。

[0123] 在一些實施例中，COF2包含來那度胺或泊利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，COF2包含來那度胺或類似物，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，COF2包含來那度胺或其醫藥學上可接受之鹽。

[0124] 在一些實施例中，COF2進一步包含配位體(例如，其中式(II)中之R^{10}為L-Tag)。在一些實施例中，式(II)中之R^{10}為L-Tag，L為選自揭示於國際專利公開案第WO2017/024318號(例如，頁28至頁31)中之連接子，且Tag係選自揭示於國際專利公開案第WO2017/024318號(例如，表格1，第119至129頁)中之dTAG靶向配位體。在一些實施例中，COF2包含IMiD (例如，來那度胺或泊利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽)及配位體，其中該IMiD (例如，來那度胺或泊利度胺，或其醫藥學上可接受之

鹽)例如經由連接子與該配位體連接。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽與該配位體結合，且其中該COF2/CRBN結合多肽與IMiD (例如，來那度胺或沙利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽)之間在無該配位體存在下的結合不超過該COF2/CRBN結合多肽與該配位體之間的該結合之0.0001%、0.001%、0.01%、0.1%、1%或10%，例如該COF2/CRBN結合多肽不與IMiD (例如，來那度胺或沙利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽)結合，視情況其中該COF2/CRBN結合多肽係選自揭示於國際專利公開案第WO2017/024318號(例如，第36至65頁)中之dTAG。

[0125] 在一個態樣中，本文提供一種融合多肽，其包含式(III)化合物(COF3)/CRBN結合多肽及異源多肽，其中該式(III)化合物為：



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物或互變異構體，其中：

X_1為CR_3；

.....在X_1為CR_3且R_3不存在時視情況為雙鍵；

R_1各獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥基烷基或鹵基，或兩個R_1與其所連接之碳原子一起形成5員或6員雜環，或

當在相鄰原子上時，兩個R_1與其所連接之原子一起形成C_6-C_{10}芳基環或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5或6員雜芳基環；

R_2為氫、C_1-C_6烷基、-C(O)C_1-C_6烷基、-C(O)$(CH_2)_{0-3}$$C_6$-$C_{10}$芳基、-C(O)O$(CH_2)_{0-3}$$C_6$-$C_{10}$芳基、$C_6$-$C_{10}$芳基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基或包含1至3個選自O、N及S之

雜原子之5員至7員雜環基，其中該烷基視情況經一或多個R_4取代；且該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一或多個R_5取代，或

當在相鄰原子上時，R_1及R_2與其所連接之原子一起形成5員或6員雜環；

R_3為氫，或當------為雙鍵時，R_3不存在；

R_4各獨立地選自-C(O)OR_6、-C(O)$NR_6R_{6'}$、-NR_6C(O)$R_{6'}$、鹵基、-OH、-NH_2、氰基、C_6-C_{10}芳基、包含1至4個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一或多個R_7取代；

R_5各獨立地選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6羥基烷基、鹵基、-OH、-NH_2、氰基、C_3-C_7碳環基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基、C_6-C_{10}芳基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基，或

當在相鄰原子上時，兩個R_5與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R_{10}取代的C_6-C_{10}芳基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基，或

當在相鄰原子上時，兩個R_5與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R_{10}取代的C_5-C_7碳環基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基；

R_6及$R_{6'}$各獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_6-C_{10}芳基；

R_7各獨立地選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧

基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、-C(O)R_8、-$(CH_2)_{0-3}$C(O)OR_8、-C(O)NR_8R_9、-NR_8C(O)R_9、-NR_8C(O)OR_9、-S(O)$_p$$NR_8R_9$、-S(O)$_p$$R_{12}$、($C_1$-$C_6$)羥基烷基、鹵基、-OH、-O$(CH_2)_{1-3}$CN、-$NH_2$、氰基、-O$(CH_2)_{0-3}$-$C_6$-$C_{10}$芳基、金剛烷基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子之-O$(CH_2)_{0-3}$-5員或6員雜芳基、C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子之單環或雙環5員至10員雜芳基、C_3-C_7碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基，其中該烷基視情況經一或多個R_{11}取代，且該芳基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個各獨立地選自鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6烷氧基之取代基取代，或

兩個R_7與其所連接之碳原子一起形成=(O)，或

當在相鄰原子上時，兩個R_7與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R_{10}取代的C_6-C_{10}芳基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基，或

兩個R_7與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R_{10}取代的C_5-C_7碳環基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基；

R^8及R^9各自獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

R_{10}各獨立地選自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6羥基烷基、鹵基、-OH、-NH_2及氰基，或

兩個R_{10}與其所連接之碳原子一起形成=(O)；

R_{11}各獨立地選自氰基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基，其中各芳基及雜環基視情況經一或多個各獨立地選自以下之取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6羥基烷基、鹵基、-OH、-NH_2及氰基；

R_{12}為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_6-C_{10}芳基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基；

R_x為氫或氘；

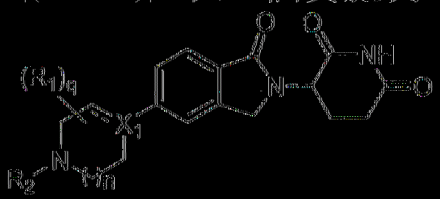
p為0、1或2；

n為0、1或2；

y為1或2，其中n+y<3；且

q為0、1、2、3或4。

[0126] 在一個實施例中，式(III)化合物為式(III-b)化合物：



(III-b)，

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體及互變異構體，其中X_1、R_1、R_2、n、q及其次變數如上文針對式(III)所描述而定義。

[0127] 在一個實施例中，式(III)化合物為式(III-d)化合物：



(III-d)，

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體及互變異構體，其中R_1、R_2、q及其次變數如上文針對式(III)所描述而定義。

[0128] 在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽與異源多肽融合。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽及異源多肽藉由肽鍵連接。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽及異源多肽藉由除肽鍵外之一鍵

連接。在一個實施例中，異源多肽與COF3/CRBN結合多肽直接連接。在一個實施例中，異源多肽與COF3/CRBN結合多肽間接連接。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽及異源多肽經由連接子以可操作方式連接，該連接子例如甘胺酸-絲胺酸連接子，例如包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之連接子。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽與異源多肽之C端連接。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽與異源多肽之N端連接。

【0129】 在一個實施例中，融合多肽在無COF3存在下與CRBN之該締合不超過該融合多肽在COF3、例如過量COF3存在下與CRBN之該締合的例如0.01%、0.1%、1%、5%、10%、15%或20%，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測。在一個實施例中，融合多肽在無COF3存在下不與CRBN結合。在一個實施例中，融合多肽在無COF3存在下之該泛素化不超過該融合多肽在COF3、例如過量COF3存在下之該泛素化的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析所量測。在一個實施例中，融合多肽在COF3存在下在一或多個離胺酸或甲硫胺酸殘基處經泛素化。在一個實施例中，融合多肽在無COF3存在下之降解不超過該融合多肽在COF3、例如過量COF3存在下之該降解的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。在一個實施例中，融合多肽之降解在COF3存在下由泛素化介導。在一個實施例中，該締合、泛素化及/或降解係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0130】 在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽之長度介於10個

與95個胺基酸殘基之間，長度介於15個與90個胺基酸殘基之間，長度介於20個與85個胺基酸殘基之間，長度介於25個與80個胺基酸殘基之間，長度介於30個與75個胺基酸殘基之間，長度介於35個與70個胺基酸殘基之間，長度介於40個與65個胺基酸殘基之間，長度介於45個與65個胺基酸殘基之間，長度介於50個與65個胺基酸殘基之間或長度介於55個與65個胺基酸殘基之間。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽之長度為59個胺基酸殘基。

【0131】在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含β轉折。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含β髮夾。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含β鏈。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含α螺旋。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽自N端至C端包含第一β鏈、β髮夾、第二β鏈及第一α螺旋。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽自N端至C端包含第一β鏈、β髮夾、第二β鏈、第一α螺旋及第二α螺旋。在一個實施例中，β髮夾及第二α螺旋由不超過60、50、40或30個胺基酸殘基分隔開。

【0132】在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含來自天然存在之多肽或其COF3/CRBN結合變異體之COF3/CRBN結合序列。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含來自天然存在之IKZF多肽或其COF3/CRBN結合變異體之COF3/CRBN結合序列。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含來自天然存在之IKZF2或其COF3/CRBN結合變異體之COF3/CRBN結合序列。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含兩個或更多個來自天然存在之IKZF多肽、例如天然存在之IKZF2的非連續序列。

【0133】在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含IKZF2之胺基酸殘基130-174 (根據SEQ ID NO: 21編號)。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 113之胺基酸序列。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35或40個胺基酸殘基不同於IKZF2之胺基酸殘基130-174 (根據SEQ ID NO: 21之編號)的序列。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35或40個胺基酸殘基不同於SEQ ID NO: 21之胺基酸殘基130-174的序列。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含具有不超過1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35或40個自SEQ ID NO: 21之胺基酸殘基130-174之胺基酸取代的序列。

【0134】在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含IKZF2之胺基酸殘基230-243 (根據SEQ ID NO: 21編號)。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 114之胺基酸序列。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含不超過1、2、3、4、5或10個胺基酸殘基不同於IKZF2之胺基酸殘基230-243 (根據SEQ ID NO: 21編號)的序列。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含不超過1、2、3、4、5或10個胺基酸殘基不同於SEQ ID NO: 21之胺基酸殘基230-243的序列。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含具有不超過1、2、3、4、5或10個自SEQ ID NO: 21之胺基酸殘基230-243之胺基酸取代的序列。

【0135】在一個實施例中，位置141處之組胺酸保持不變，根據SEQ ID NO: 21編號。

【0136】在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含IKZF2之胺

基酸殘基130-174 (根據SEQ ID NO: 21編號)。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 113之胺基酸序列。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含IKZF2之胺基酸殘基230-243 (根據SEQ ID NO: 21編號)。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 114之胺基酸序列。在一個實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 109之胺基酸序列或由該胺基酸序列組成。

【0137】 在一些實施例中，融合多肽進一步包含降解域，其中降解域藉由異源蛋白酶裂解位點與COF3/CRBN結合多肽及異源多肽分隔開。

【0138】 在一些實施例中，融合多肽自N端至C端包含：

i)該降解域、該異源蛋白酶裂解位點、該異源多肽及該COF3/CRBN結合多肽；

ii)該降解域、該異源蛋白酶裂解位點、該COF3/CRBN結合多肽及該異源多肽；

iii)該COF3/CRBN結合多肽、該異源多肽、該異源蛋白酶裂解位點及該降解域；或

iv)該異源多肽及該COF3/CRBN結合多肽、該異源蛋白酶裂解位點及該降解域。

【0139】 在一些實施例中，融合多肽自N端至C端包含該降解域、該異源蛋白酶裂解位點、該異源多肽及該COF3/CRBN結合多肽。

【0140】 在一些實施例中，降解域具有與該融合多肽之第一表現量相關的第一狀態及與該融合多肽之第二表現量相關的第二狀態，其中該第二量相對於在穩定化合物存在下之該第一量增加例如至少2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍或30倍。

【0141】在一些實施例中，在無該穩定化合物存在下，該融合多肽係藉由細胞降解路徑降解，例如至少50%、60%、70%、80%、90%或更多之該融合多肽降解，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0142】在一些實施例中，該表現量及/或降解係在哺乳動物細胞、例如人類細胞中量測。

【0143】在一些實施例中，在穩定化合物存在下：

i)該降解域採取相對於在無該穩定化合物存在下之構形對細胞降解更具有抗性的構形；或

ii)該融合多肽之該構形相對於在無該穩定化合物存在下之構形在該異源蛋白酶裂解位點處更容易裂解。

【0144】在一些實施例中，降解域係選自雌激素受體(ER)域、FKB蛋白(FKBP)域或二氫葉酸還原酶(DHFR)域。

【0145】在一些實施例中，降解域為雌激素受體(ER)域。在一些實施例中，降解域包含與SEQ ID NO: 46或48至少90%、95%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 48之胺基酸序列。

【0146】在一些實施例中，穩定化合物為巴多昔芬或4-羥基他莫昔芬(4-OHT)，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，降解域為雌激素受體(ER)域，且穩定化合物為巴多昔芬或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列，且穩定化合物為巴多昔芬或其醫藥學上可接受之鹽。

【0147】在一些實施例中，降解域為FKB蛋白(FKBP)域。在一些實施例中，降解域包含與SEQ ID NO: 50至少90%、95%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 50之胺基酸序列。在一些實施例中，穩定化合物為Shield-1或其醫藥學上可接受之鹽。

【0148】在一些實施例中，降解域為二氫葉酸還原酶(DHFR)域。在一些實施例中，降解域包含與SEQ ID NO: 51至少90%、95%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 51之胺基酸序列。在一些實施例中，穩定化合物為甲氧苄啶或其醫藥學上可接受之鹽。

【0149】在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點由哺乳動物胞內蛋白酶裂解。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點由選自由以下組成之群的蛋白酶裂解：弗林、PCSK1、PCSK5、PCSK6、PCSK7、組織蛋白酶B、顆粒酶B、XA因子、腸激酶、基因酶、分選酶、Prescission蛋白酶、凝血酶、TEV蛋白酶及彈性蛋白酶1。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點包含具有選自由以下組成之群的裂解模體的序列：RX(K/R)R共同模體(X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 52)、RXXX[KR]R共同模體(X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 53)、RRX共同模體(SEQ ID NO: 54)、I-E-P-D-X共同模體(SEQ ID NO: 55)、Ile-Glu/Asp-Gly-Arg (SEQ IDNO: 56)、Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (SEQ ID NO: 57)、Pro-Gly-Ala-Ala-His-Tyr (SEQ ID NO: 58)、LPXTG/A共同模體(SEQ ID NO: 59)、Leu-Glu-Val-Phe-Gln-Gly-Pro (SEQ ID NO: 60)、Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser (SEQ ID NO: 61)、E-N-L-Y-F-Q-G (SEQ ID NO: 62)及[AGSV]-X (X可為任何

胺基酸；SEQ ID NO: 63)。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點由弗林裂解。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點包含選自由以下組成之群的弗林裂解位點：RTKR (SEQ ID NO: 123)；GTGAEDPRPSRKRRSLGDVG (SEQ ID NO: 125)；GTGAEDPRPSRKRR (SEQ ID NO: 127)；LQWLEQQVAKRRTKR (SEQ ID NO: 129)；GTGAEDPRPSRKRRSLGG (SEQ ID NO: 131)；GTGAEDPRPSRKRRSLG (SEQ ID NO: 133)；SLNLTESHNSRKKR (SEQ ID NO: 135)；CKINGYPKRGRKRR (SEQ ID NO: 137)；及SARNRQKR (SEQ ID NO: 34)。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點不包含胺基酸序列SARNRQKR (SEQ ID NO:34)。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點包含弗林裂解位點GTGAEDPRPSRKRRSLGDVG (SEQ ID NO: 125)。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點由哺乳動物胞外蛋白酶裂解。在一些實施例中，哺乳動物胞外蛋白酶係選自由以下組成之群：XA因子、腸激酶、基因酶、分選酶、Prescission蛋白酶、凝血酶、TEV蛋白酶及彈性蛋白酶1。在一些實施例中，異源蛋白酶裂解位點包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：Ile-Glu/Asp-Gly-Arg (SEQ ID NO: 56)、Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (SEQ ID NO: 57)、Pro-Gly-Ala-Ala-His-Tyr (SEQ ID NO: 58)、LPXTG/A共同模體(SEQ ID NO: 59)、Leu-Glu-Val-Phe-Gln-Gly-Pro (SEQ ID NO: 60)、Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser (SEQ ID NO: 61)、E-N-L-Y-F-Q-G (SEQ ID NO: 62)及[AGSV]-X (X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 63)。

【0150】 在前述態樣之某些實施例中，異源多肽係選自細胞質及/或細胞核多肽或跨膜多肽，例如表2中之異源多肽。在一些實施例中，細胞

質及/或細胞核多肽係選自由以下組成之群：細胞凋亡路徑之組分(例如，凋亡蛋白酶9)、CRISPR/Cas系統之組分(例如，Cas9)、轉錄因子(例如，MITF、c-Myc、STAT3、STAT5、NF-κB、β-連環蛋白(beta-catenin)、Notch、GLI或c-JUN)、Tet甲基胞嘧啶二氧酶2 (Tet methylcytosine dioxygenase 2；TET2)、FKBP及Tau。在一些實施例中，該跨膜多肽係選自由以下組成之群：CD62L、CCR1、CCR2、CCR5、CCR7、CCR10、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR6、CTLA4、PD1、BTLA、VISTA、CD137L、CD80、CD86、TIGIT、CD3、CD8、CD19、CD22、CD20、BCMA及嵌合抗原受體(CAR)。在一些實施例中，該異源多肽係選自由以下組成之群：嵌合抗原受體(CAR)、CRISPR/Cas系統之組分(例如，Cas9)、CD8、CD19及CD22。

【0151】在一些實施例中，異源多肽為嵌合抗原受體(CAR)。在一些實施例中，CAR在N端至C端方向上包含抗原結合域、跨膜域及一或多個胞內信號傳導域。在一些實施例中，胞內信號傳導域包含一或多個主要信號傳導域。在一些實施例中，胞內信號傳導域包含一或多個共刺激信號傳導域。在一些實施例中，一或多個主要信號傳導域中之一者包含CD3-ζ刺激域。在一些實施例中，該等共刺激信號傳導域中之一或多者為來自選自由以下組成之群的共刺激蛋白之胞內域：CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、GITR、CD30、CD40、ICOS、BAFFR、HVEM、ICAM-1、淋巴細胞功能相關抗原-1 (lymphocyte function-associated antigen-1；LFA-1)、CD2、CDS、CD7、CD287、LIGHT、NKG2C、NKG2D、SLAMF7、NKp80、NKp30、NKp44、NKp46、CD160、B7-H3及與CD83特異性結合之配位體。在一些實施例中，該等共刺激信號傳

導域中之一或多者包含4-1BB共刺激域。在一些實施例中，該等共刺激信號傳導域中之一或多者包含CD28共刺激域。在一些實施例中，抗原結合域為scFv。

【0152】在一些實施例中，該抗原結合域結合選自由以下組成之群的抗原：CD19；CD123；CD22；CD30；CD171；CS-1；C類凝集素樣分子-1 (C-type lectin-like molecule-1)，CD33；表皮生長因子受體變異體III (epidermal growth factor receptor variant III；EGFRvIII)；神經節苷脂G2 (ganglioside G2；GD2)；神經節苷脂GD3；TNF受體家族成員；B細胞成熟抗原；Tn抗原((Tn Ag)或(GalNAcα-Ser/Thr))；前列腺特異性膜抗原(prostate-specific membrane antigen；PSMA)；受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1；ROR1)；Fms樣酪胺酸激酶3 (Fms-Like Tyrosine Kinase 3；FLT3)；腫瘤相關糖蛋白72 (Tumor-associated glycoprotein 72；TAG72)；CD38；CD44v6；癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen；CEA)；上皮細胞黏附分子(EPCAM)；B7H3 (CD276)；KIT (CD117)；介白素13受體次單元α-2 (Interleukin-13 receptor subunit alpha-2)；間皮素(Mesothelin)；介白素11受體α (IL-11Ra)；前列腺幹細胞抗原(PSCA)；蛋白酶絲胺酸21；血管內皮生長因子受體2 (VEGFR2)；Lewis(Y)抗原(Lewis(Y) antigen)；CD24；血小板衍生生長因子受體β (Platelet-derived growth factor receptor beta；PDGFR-β)；階段特異性胚抗原-4 (Stage-specific embryonic antigen-4；SSEA-4)；CD20；葉酸受體α；受體酪胺酸-蛋白激酶ERBB2 (Her2/neu)；細胞表面相關黏蛋白1 (Mucin 1, cell surface associated；MUC1)；表皮生長因子受體(EGFR)；神經細胞黏附分子

(NCAM)；前列腺酶；前列腺酸性磷酸酶(PAP)；突變延長因子2 (ELF2M)；肝配蛋白B2 (Ephrin B2)；纖維母細胞活化蛋白α (FAP)；類胰島素生長因子1受體(IGF-I受體)，碳酸酐酶IX (carbonic anhydrase IX；CAIX)；β類蛋白酶體(前體(Prosome)，巨蛋白因子(Macropain))次單元9 (LMP2)；糖蛋白100 (gp100)；由斷點叢集區(BCR)及Abelson鼠類白血病病毒癌基因同源物1 (Abl)組成之癌基因多肽(bcr-abl)；酪胺酸酶；肝配蛋白A類受體2 (EphA2)；岩藻糖GM1 (Fucosyl GM1)；唾液酸基Lewis黏附分子(sialyl Lewis adhesion molecule；sLe)；神經節苷脂GM3；轉麩醯胺酸酶5 (transglutaminase 5；TGS5)；高分子量黑素瘤相關抗原(HMWMAA)；O-乙醯基-GD2神經節苷脂(OAcGD2)；葉酸受體β；腫瘤內皮細胞標記物1 (TEM1/CD248)；相關腫瘤內皮細胞標記物7(TEM7R)；密連蛋白6 (claudin 6；CLDN6)；促甲狀腺激素受體(TSHR)；G蛋白偶合受體C類第5組成員D (GPRC5D)；X染色體開放閱讀框61 (CXORF61)；CD97；CD179a；退行性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase；ALK)；聚唾液酸(Polysialic acid)；胎盤特異性1 (placenta-specific 1；PLAC1)；globoH醣醯胺之六醣部分(hexasaccharide portion of globoH glycoceramide；GloboH)；乳腺分化抗原(NY-BR-1)；尿溶蛋白2 (uroplakin 2；UPK2)；A型肝炎病毒細胞受體1 (HAVCR1)；腎上腺素受體β3 (ADRB3)；泛連接蛋白3 (pannexin 3；PANX3)；G蛋白偶合受體20 (GPR20)；淋巴細胞抗原6複合物，基因座K 9 (LY6K)；嗅覺受體51E2 (Olfactory receptor 51E2；OR51E2)；TCR γ替代閱讀框蛋白(TARP)；威爾姆氏腫瘤蛋白(Wilms tumor protein；WT1)；癌症/睪丸抗原1 (Cancer/testis antigen 1；NY-ESO-1)；癌症/睪

丸抗原2 (LAGE-1a)；黑素瘤相關抗原1 (MAGE-A1)；位於染色體12p上之ETS易位變異基因6 (ETV6-AML)；精子蛋白17 (SPA17)；X抗原家族成員1A (XAGE1)；血管生成素結合細胞表面受體2 (Tie 2)；黑素瘤癌睪丸抗原-1 (MAD-CT-1)；黑素瘤癌睪丸抗原-2 (MAD-CT-2)；Fos相關抗原1；腫瘤蛋白p53 (p53)；p53突變體；前列腺蛋白(prostein)；存活素(survivin)；端粒酶(telomerase)；前列腺癌腫瘤抗原-1，藉由T細胞1識別之黑素瘤抗原；大鼠肉瘤(Ras)突變體；人類端粒酶逆轉錄酶(hTERT)；肉瘤易位斷點；細胞凋亡黑素瘤抑制劑(ML-IAP)；ERG (跨膜蛋白酶，絲胺酸2 (TMPRSS2)ETS融合基因)；N-乙醯基葡糖胺基轉移酶V (NA17)；成對盒蛋白Pax-3 (paired box protein Pax-3；PAX3)；雄激素受體(Androgen receptor)；週期蛋白B1 (Cyclin B1)；v-myc禽類髓細胞瘤病病毒癌基因神經母細胞瘤衍生同源物(v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene neuroblastoma derived homolog；MYCN)；Ras同源物家族成員C (RhoC)；酪胺酸酶相關蛋白2 (TRP-2)；細胞色素P450 1B1 (Cytochrome P450 1B1；CYP1B1)；藉由T細胞識別之CCCTC結合因子(鋅指蛋白)樣鱗狀細胞癌抗原3 (SART3)；成對盒蛋白Pax-5 (PAX5)；頂體蛋白結合蛋白sp32 (proacrosin binding protein sp32；OY-TES1)；淋巴細胞特異性蛋白酪胺酸激酶(LCK)；A激酶錨定蛋白4 (A kinase anchor protein 4；AKAP-4)；滑膜肉瘤X斷點2 (SSX2)；糖化終產物受體(Receptor for Advanced Glycation Endproducts；RAGE-1)；腎泛素1 (renal ubiquitous 1；RU1)；腎泛素2 (RU2)；豆球蛋白(legumain)；人類乳頭狀瘤病毒E6 (HPV E6)；人類乳頭狀瘤病毒E7 (HPV E7)；腸道羧酯酶(intestinal carboxyl esterase)；突變熱休克蛋白70-2(mut hsp70-2)；

CD79a；CD79b；CD72；白血球相關免疫球蛋白樣受體1 (LAIR1)；IgA受體之Fc片段(FCAR或CD89)；白血球免疫球蛋白樣受體子族A成員2 (LILRA2)；CD300分子樣家族成員f (CD300LF)；C類凝集素域家族12成員A (CLEC12A)；骨髓基質細胞抗原2 (BST2)；類含EGF樣模組黏蛋白樣激素受體2 (EMR2)；淋巴細胞抗原75 (LY75)；磷脂肌醇蛋白聚醣-3 (Glypican-3；GPC3)；類Fc受體5 (FCRL5)；及免疫球蛋白λ樣多肽1 (IGLL1)。在一些實施例中，抗原係選自CD19、CD22、BCMA、CD20、CD123、EGFRvIII或間皮素。在一些實施例中，抗原為CD19。在一些實施例中，抗原為CD22。在一些實施例中，抗原為BCMA。在一些實施例中，抗原為CD20。在一些實施例中，抗原為CD123。在一些實施例中，抗原為EGFRvIII。

【0153】在一個態樣中，本文提供一種編碼本文所揭示之融合多肽的核酸分子。在另一態樣中，本文提供一種包含該核酸分子之載體。在一些實施例中，載體為病毒載體。在一些實施例中，載體為慢病毒載體。在另一態樣中，本文提供一種包含載體之病毒粒子。

【0154】在另一態樣中，本文提供一種包含本文所揭示之融合多肽、本文所揭示之核酸分子或本文所揭示之載體的細胞，例如宿主細胞。在一些實施例中，該細胞、例如宿主細胞為哺乳動物細胞，例如人類細胞，例如人類效應細胞，例如人類T細胞或人類NK細胞。

【0155】在一些實施例中，該細胞、例如宿主細胞為表現CAR之細胞，例如CAR-T細胞。在一些實施例中，該細胞、例如宿主細胞包含CRISPR/Cas系統之組分。在一些實施例中，該細胞、例如宿主細胞為人類癌細胞，例如人類腫瘤細胞。

【0156】在一些實施例中，該細胞、例如宿主細胞包含泛素接合酶複合物，例如E3泛素接合酶複合物，其中該泛素接合酶複合物包含CRBN。

【0157】在一些實施例中，該細胞包含本文所揭示之融合多肽(例如，包含COF1/CRBN結合多肽及異源多肽之融合多肽)，其中當該細胞與COF1，例如過量COF1接觸時：

i)該COF1/CRBN結合多肽與CRBN之締合相較於該COF1/CRBN結合多肽在該細胞未與COF1接觸時與CRBN之締合增加至少例如10倍、50倍、100倍、1000倍或10000倍，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

ii)該融合多肽與CRBN之該締合相較於該融合多肽在該細胞未與COF1接觸時與CRBN之該締合增加至少例如10倍、50倍、100倍、1000倍或10000倍，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

iii)該異源多肽之泛素化相較於該異源多肽在該細胞未與COF1接觸時之泛素化增加至少例如1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，例如如藉由本文所描述之分析所量測；

iv)該融合多肽之泛素化相較於該融合多肽在該細胞未與COF1接觸時之泛素化增加至少例如1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，例如如藉由本文所描述之分析所量測；

v)該融合多肽之降解相較於該融合多肽在該細胞未與COF1接觸時之降解增加至少例如1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測；或

vi)該融合多肽之表現量不超過該融合多肽在該細胞未與COF1接觸時之表現量之例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0158】 在一些實施例中，該細胞進一步包含COF1，例如來那度胺或泊利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0159】 在一些實施例中，該細胞包含本文所揭示之融合多肽(例如，包含COF3/CRBN結合多肽及異源多肽之融合多肽)，其中當該細胞與COF3，例如過量COF3接觸時：

i)該COF3/CRBN結合多肽與CRBN之締合相較於該COF3/CRBN結合多肽在該細胞未與COF3接觸時與CRBN之締合增加至少例如10倍、50倍、100倍、1000倍或10000倍，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

ii)該融合多肽與CRBN之締合相較於該融合多肽在該細胞未與COF3接觸時與CRBN之締合增加至少例如10倍、50倍、100倍、1000倍或10000倍，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

iii)該異源多肽之泛素化相較於該異源多肽在該細胞未與COF3接觸時之泛素化增加至少例如1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，例如如藉由本文所描述之分析所量測；

iv)該融合多肽之泛素化相較於該融合多肽在該細胞未與COF3接觸時之泛素化增加至少例如1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，例如如藉由本文所描述之分析所量測；

v)該融合多肽之降解相較於該融合多肽在該細胞未與COF3接觸時之

降解增加至少例如1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測；或

vi)該融合多肽之表現量不超過該融合多肽在該細胞未與COF3接觸時之表現量之例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0160】 在一些實施例中，細胞進一步包含COF3，例如揭示於表29中之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0161】 在一些實施例中，該細胞包含本文所揭示之融合多肽(例如，包含COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽、異源多肽及降解域的融合多肽)，其中在無穩定化合物存在下，該融合多肽係藉由細胞降解路徑降解，例如至少50%、60%、70%、80%、90%或更多之該融合多肽降解，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0162】 在一些實施例中，融合多肽進一步包含異源蛋白酶裂解位點。在一些實施例中，細胞進一步包含能夠裂解異源蛋白酶裂解位點之蛋白酶。

【0163】 在一些實施例中，細胞包含本文所揭示之融合多肽(例如，包含COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽、異源多肽及降解域的融合多肽)，其中當細胞與穩定化合物、例如過量穩定化合物接觸時：

i)該降解域採取相對於在無該穩定化合物存在下之構形對細胞降解更

具有抗性的構形；

ii)該融合多肽之該構形相對於在無該穩定化合物存在下之構形在該異源蛋白酶裂解位點處更容易裂解；或

iii)該融合多肽之該表現量相較於該融合多肽在該細胞未與該穩定化合物接觸時之該表現量增加至少例如1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0164】 在一些實施例中，細胞進一步包含穩定化合物。在一些實施例中，穩定化合物為巴多昔芬或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列。

【0165】 在一些實施例中，細胞包含本文所揭示之融合多肽(例如，包含COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽、異源多肽及降解域的融合多肽)，其中當細胞與穩定化合物(例如過量穩定化合物)及COF1、COF2或COF3(例如過量COF1、COF2或COF3)兩者接觸時：

i)該COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽與CRBN之該締合相較於該COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽在該細胞僅與該穩定化合物而不與COF1、COF2或COF3接觸時與CRBN之該締合增加至少例如10倍、50倍、100倍、1000倍或10000倍，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

ii)該融合多肽與CRBN之該締合相較於該融合多肽在該細胞僅與該穩定化合物而不與COF1、COF2或COF3接觸時與CRBN之該締合增加至少例如10倍、50倍、100倍、1000倍或10000倍，例如如藉由本文所描述之分析、例如免疫沈澱所量測；

iii)該異源多肽之該泛素化相較於該異源多肽在該細胞僅與該穩定化合物而不與COF1、COF2或COF3接觸時之該泛素化增加至少例如1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，例如如藉由本文所描述之分析所量測；

iv)該融合多肽之該泛素化相較於該融合多肽在該細胞僅與該穩定化合物而不與COF1、COF2或COF3接觸時之該泛素化增加至少例如1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，例如如藉由本文所描述之分析所量測；

v)該融合多肽之該降解相較於該融合多肽在該細胞僅與該穩定化合物而不與COF1、COF2或COF3接觸時之該降解增加至少例如1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測；或

vi)該融合多肽之該表現量不超過該融合多肽在該細胞僅與該穩定化合物而不與COF1、COF2或COF3接觸時之該表現量的例如0.01%、0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0166】 在一些實施例中，細胞進一步包含COF1 (例如，來那度胺或泊利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽)、COF2 (例如，來那度胺或泊利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽)或COF3 (揭示於表29中之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽)。

【0167】 在一些實施例中，異源多肽為嵌合抗原受體(CAR)，視情況其中CAR在N端至C端方向上包含抗原結合域、跨膜域及一或多個胞內信號傳導域。

【0168】 在一個態樣中，本文揭示一種醫藥組合物，其包含本文所揭示之融合多肽或本文所揭示之細胞及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑。

【0169】 在一個態樣中，本文揭示一種製備本文所揭示之細胞之方法。

【0170】 在一個態樣中，本文揭示一種降解本文所揭示之融合多肽(例如，包含COF1/CRBN結合多肽及異源多肽(例如，CAR多肽)之融合多肽)的方法，其包含使融合多肽或包含該融合多肽之細胞與COF1 (例如，來那度胺或泊利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽)接觸。在一些實施例中，在COF1 (例如，來那度胺或泊利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽)存在下，該融合多肽之表現量相對於該融合多肽在無COF1 (例如，來那度胺或泊利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽)存在下之表現量實質上減少例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。在一些實施例中，融合多肽或細胞與COF1 (例如，來那度胺或泊利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽)離體接觸。在一些實施例中，融合多肽或細胞與COF1 (例如，來那度胺或泊利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽)活體內接觸。

【0171】 在一個態樣中，本文揭示一種調節本文所揭示之融合多肽(例如，包含COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽、異源多肽(例如，CAR多肽)及降解域之融合多肽)之表現的方法，其包含：

i)使融合多肽或包含該融合多肽之細胞與穩定化合物接觸，視情況其

中在該穩定化合物存在下：

a)該降解域採取相對於在無該穩定化合物存在下之構形對細胞降解更具有抗性的構形；

b)該融合多肽之該構形相對於在無該穩定化合物存在下之構形在該異源蛋白酶裂解位點處更容易裂解；或

c)該融合多肽之該表現量相較於該融合多肽在無該穩定化合物存在下之該表現量增加至少例如1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0172】 在一些實施例中，該方法在步驟i)之後進一步包含：

ii)使融合多肽或包含該融合多肽之細胞與COF1 (例如，來那度胺或泊利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽)或COF2 (例如，來那度胺或泊利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽)接觸，視情況其中在COF1或COF2存在下，該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟i)後及步驟ii)前的該表現量實質上減少例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0173】 在一些實施例中，穩定化合物為巴多昔芬或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列。

【0174】 在一些實施例中，融合多肽或細胞與COF1或COF2 (例如，來那度胺或泊利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽)及/或穩定化合物離體接觸。在一些實施例中，融合多肽或細胞與COF1或COF2 (例如，來那

度胺或沙利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽)及/或穩定化合物活體內接觸。

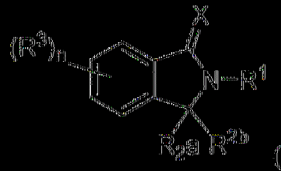
[0175] 在一典實施例中，異源多肽為嵌合抗原受體(CAR)。在一典實施例中，CAR在N端至C端方向上包含抗原結合域、跨膜域及一或多個胞內信號傳導域。

[0176] 在一個態樣中，本文揭示一種製備細胞之方法，其包含：

i)提供細胞，該細胞包含編碼融合多肽之核酸分子，該融合多肽包含式1化合物(COF1)/CRBN結合多肽及嵌合抗原受體(CAR)，視情況其中該CAR在N端至C端方向上包含抗原結合域、跨膜域及一或多個胞內信號傳導域；及

ii)使該細胞與COF1離體接觸，視情況其中：

在COF1存在下，該融合多肽之表現量相對於該融合多肽在無COF1存在下之表現量實質上減少例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測，其中該式(I)化合物為：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物或互變異構體，其中：

X為O或S；

R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之每一者獨立地及視情況經一或多個R^4取

代；

R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子一起形成羰基或硫羰基；

R^3各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、-C(O)R^A、-C(O)OR^B、-OR^B、-N(R^C)(R^D)、-C(O)N(R^C)(R^D)、-N(R^C)C(O)R^A、-S(O)$_x$$R^E$、-S(O)$_x$N($R^C$)($R^D$)或-N($R^C$)S(O)$_x$$R^E$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^6取代；

R^4各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、側氧基、-C(O)R^A、-C(O)OR^B、-OR^B、-N(R^C)(R^D)、-C(O)N(R^C)(R^D)、-N(R^C)C(O)R^A、-S(O)$_x$$R^E$、-S(O)$_x$N($R^C$)($R^D$)、-N($R^C$)S(O)$_x$$R^E$、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^7取代；

R^A、R^B、R^C、R^D及R^E各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

R^6各獨立地為C_1-C_6烷基、側氧基、氰基、-OR^B、-N(R^C)(R^D)、-C(O)N(R^C)(R^D)、-N(R^C)C(O)R^A、芳基或雜芳基，其中各芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^8取代；

R^7各獨立地為鹵基、側氧基、氰基、-OR^B、-N(R^C)(R^D)、-C(O)N(R^C)(R^D)或-N(R^C)C(O)R^A；

R^8各獨立地為C_1-C_6烷基、氰基、-OR^B、-N(R^C)(R^D)、-C(O)N(R^C)(R^D)或-N(R^C)C(O)R^A；

n為0、1、2、3或4；且

x為0、1或2。

【0177】 在一些實施例中，在該細胞與COF1離體接觸之後，該細胞之增殖相對於該細胞在與COF1接觸之前的該增殖增加至少例如1.2倍、1.5倍、2倍、5倍或10倍。在一些實施例中，COF1為來那度胺或泊利度胺，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽包含選自由SEQ ID NO: 1-6、11-15、40、41-43、77、78、84-86及100組成之群的胺基酸序列或由該胺基酸序列組成(例如，該COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列或由該胺基酸序列組成)。

【0178】 在一個態樣中，本文提供一種治療患有與腫瘤抗原之表現相關之疾病的個體的方法，其包含：

i)使本文所揭示之細胞(例如，包含含有COF1/CRBN結合多肽及異源多肽(例如，CAR多肽)之融合多肽的細胞)與COF1離體接觸，視情況其中：

在COF1存在下，該融合多肽之表現量相對於該融合多肽在該細胞與COF1離體接觸前的表現量減少例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，及

ii)向該個體投與有效量之該細胞，視情況其中該方法在步驟i)之後及步驟ii)之前進一步包含：

降低接觸該細胞、例如在該細胞內部及/或周圍的COF1之量，

藉此治療該疾病。

【0179】 在一些實施例中，該方法在步驟ii)之後進一步包含：

iii)向該個體投與有效量之COF1，視情況其中COF1之該投與使該融

合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟ii)後及步驟iii)前的該表現量降低例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，視情況其中：

a)該個體已顯現、正顯現或預測會顯現不良反應，

b)COF1之該投與係回應於個體之不良反應之發生，或回應於個體之不良反應之發生之預測，及/或

c)COF1之該投與減少或阻止副作用。

【0180】 在一些實施例中，該方法在步驟iii)之後進一步包含：

iv)中斷COF1之該投與，視情況其中中斷COF1之該投與使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟iii)後及步驟iv)前的該表現量增加例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍(例如，其中中斷COF1之該投與使該融合多肽之該表現量恢復至步驟ii)後及步驟iii)前的該表現量)，視情況其中：

a)該個體已復發、正復發或預測會復發疾病，

b)COF1之該投與之該中斷係回應於該個體之腫瘤復發，或回應於該個體之復發之預測，及/或

c)COF1之該投與之該中斷治療或阻止腫瘤復發。

【0181】 在一些實施例中，該方法在步驟iv)之後進一步包含：

v)重複步驟iii)及/或iv)，

藉此治療該疾病。

【0182】 在一些實施例中，COF1為來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽，視情況其中COF1/CRBN結合多肽包含選自由SEQ ID

NO: 1-6、11-15、40、41-43、77、78、84-86及100組成之群的胺基酸序列或由該胺基酸序列組成(例如，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列或由該胺基酸序列組成)。在一些實施例中，COF1為來那度胺或其醫藥學上可接受之鹽，視情況其中來那度胺或其醫藥學上可接受之鹽以例如每天2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg或25 mg投與。

【0183】 在一個態樣中，本文提供一種治療患有與腫瘤抗原之表現相關之疾病的個體的方法，其包含：

i)向該個體投與有效量之本文所揭示之細胞(例如，包含含有COF1/CRBN結合多肽及異源多肽(例如，CAR多肽)之融合多肽的細胞)，視情況其中該細胞在投與之前與COF1離體接觸，視情況其中：

在COF1存在下，融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在該細胞與COF1離體接觸前的該表現量減少例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，視情況其中在該細胞與COF1離體接觸之後及向該個體投與該細胞之前，接觸該細胞、例如在該細胞內部及/或周圍的COF1之量降低，

藉此治療該疾病。

【0184】 在一些實施例中，細胞在投與之前未與COF1離體接觸。

【0185】 在一些實施例中，該方法在步驟i)之後進一步包含：

ii)向該個體投與有效量之COF1，視情況其中COF1之該投與使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟i)後及步驟ii)前的該表現量降低例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，視情況其

中：

a)該個體已顯現、正顯現或預測會顯現不良反應，

b)COF1之該投與係回應於個體之不良反應之發生，或回應於個體之不良反應之發生之預測，及/或

c)COF1之該投與減少或阻止副作用。

【0186】 在一些實施例中，該方法在步驟ii)之後進一步包含：

iii)中斷COF1之該投與，視情況其中中斷COF1之該投與使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟ii)後及步驟iii)前的該表現量增加例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍(例如，其中中斷COF1之該投與使該融合多肽之該表現量恢復至步驟i)後及步驟ii)前的該表現量)，視情況其中：

a)該個體已復發、正復發或預測會復發疾病，

b)COF1之該投與之該中斷係回應於該個體之腫瘤復發，或回應於該個體之復發之預測，及/或

c)COF1之該投與之該中斷治療或阻止腫瘤復發。

【0187】 在一些實施例中，該方法在步驟iii)之後進一步包含：

iv)重複步驟ii)及/或iii)，

藉此治療該疾病。

【0188】 在一些實施例中，COF1為來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽，視情況其中COF1/CRBN結合多肽包含選自由SEQ ID NO: 1-6、11-15、40、41-43、77、78、84-86及100組成之群的胺基酸序列或由該胺基酸序列組成(例如，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列或由該胺基酸序列組成)。在一些實施例中，COF1為來那

度胺或其醫藥學上可接受之鹽，視情況其中來那度胺或其醫藥學上可接受之鹽以例如每天2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg或25 mg投與。

【0189】 在一個態樣中，本文提供一種治療患有與腫瘤抗原之表現相關之疾病的個體的方法，其包含：

i)向該個體投與有效量之COF1，其中該個體包含本文所揭示之細胞(例如，包含含有COF1/CRBN結合多肽及異源多肽(例如，CAR多肽)之該融合多肽的細胞)，視情況其中COF1之該投與使該融合多肽之表現量相對於該融合多肽在COF1之該投與之前的表現量降低例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，視情況其中：

a)該個體已顯現、正顯現或預測會顯現不良反應，

b)COF1之該投與係回應於個體之不良反應之發生，或回應於個體之不良反應之發生之預測，及/或

c)COF1之該投與減少或阻止副作用。

【0190】 在一些實施例中，該方法在步驟i)之後進一步包含：

ii)中斷COF1之該投與，視情況其中中斷COF1之該投與使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟i)後及步驟ii)前的該表現量增加例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍(例如，其中中斷COF1之該投與使該融合多肽之該表現量恢復至COF1之該投與之前的該表現量)，視情況其中：

a)該個體已復發、正復發或預測會復發疾病，

b)COF1之該投與之該中斷係回應於該個體之腫瘤復發，或回應於該個體之復發之預測，及/或

c)COF1之該投與之該中斷治療或阻止腫瘤復發。

【0191】 在一些實施例中，該方法在步驟ii)之後進一步包含：

iii)重複步驟i)及/或ii)，

藉此治療該疾病。

【0192】 在一些實施例中，COF1為來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽，視情況其中COF1/CRBN結合多肽包含選自由SEQ ID NO: 1-6、11-15、40、41-43、77、78、84-86及100組成之群的胺基酸序列或由該胺基酸序列組成(例如，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列或由該胺基酸序列組成)。在一些實施例中，COF1為來那度胺或其醫藥學上可接受之鹽，視情況其中來那度胺或其醫藥學上可接受之鹽以例如每天2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg或25 mg投與。

【0193】 在一個態樣中，本文提供一種治療患有與腫瘤抗原之表現相關之疾病的個體的方法，其包含：

i)向該個體投與：

(1)穩定化合物，及

(2)有效量之本文所揭示之細胞(例如，包含含有COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽、異源多肽(例如，CAR多肽)及降解域之融合多肽的細胞)，視情況其中：

該融合多肽在該穩定化合物存在下之表現量比該融合多肽在無該穩定化合物存在下之表現量高例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，

藉此治療該疾病。

【0194】 在一些實施例中，該方法在步驟i)之後進一步包含：

ii)中斷該穩定化合物之該投與，視情況其中中斷該穩定化合物之該投與使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟i)後及步驟ii)前的該表現降低例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，視情況其中：

a)該個體對步驟i)之該治療產生反應(例如，該個體具有對步驟i)之該治療之完全反應，該個體顯示腫瘤塊之縮小，該個體顯示腫瘤細胞之減少，或步驟i)之該治療對該個體有效)，及/或

b)該穩定化合物之該投與之該中斷係回應於該個體對步驟i)之該治療之反應(例如，該個體具有對步驟i)之該治療之完全反應，該個體顯示腫瘤塊之縮小，該個體顯示腫瘤細胞之減少，或步驟i)之該治療對該個體有效)。

【0195】 在一些實施例中，該方法在步驟i)之後進一步包含：

iii)中斷該穩定化合物之該投與，視情況其中中斷該穩定化合物之該投與使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟i)後及步驟ii)前的該表現降低例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，視情況其中：

a)該個體已顯現、正顯現或預測會顯現不良反應，

b)該穩定化合物之該投與之該中斷係回應於該個體之不良反應之發生，或回應於該個體之不良反應之發生之預測，及/或

c)該穩定化合物之該投與之該中斷減少或阻止副作用。

【0196】 在一些實施例中，該方法在步驟i)之後進一步包含：

iv)中斷該穩定化合物之該投與及向該個體投與有效量之COF1或COF2，視情況其中步驟iv)使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在

步驟i)後及步驟iv)前的該表現降低例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，視情況其中：

a)該個體已顯現、正顯現或預測會顯現不良反應，

b)步驟iv)係回應於該個體之不良反應之發生，或回應於該個體之不良反應之發生之預測，及/或

c)步驟iv)減少或阻止副作用。在一些實施例中，副作用為急性毒性。

【0197】 在一些實施例中，該方法在步驟iv)之後進一步包含：

v)例如在將該融合多肽表現於表面上的細胞之該量小於預定義值達例如1天、5天、10天或15天之後，中斷COF1或COF2之該投與。

【0198】 在一些實施例中，該方法在步驟ii)、iii)、iv)或v)之後進一步包含：

vi)投與有效量之穩定化合物，視情況其中該穩定化合物之該投與使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟ii)、iii)、iv)或v)後及步驟vi)前的該表現量增加例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，視情況其中：

a)該個體已復發、正復發或預測會復發疾病，

b)該穩定化合物之該投與係回應於該個體之腫瘤復發，或回應於該個體之復發之預測，及/或

c)該穩定化合物之該投與治療或阻止腫瘤復發。

【0199】 在一些實施例中，該方法在步驟vi)之後進一步包含：

vii)重複步驟iii)、iv)、v)或vi)，

藉此治療該疾病。

【0200】 在一些實施例中，該方法在步驟i)之前進一步包含：

viii)使該細胞與穩定化合物離體接觸，視情況其中該融合多肽在該穩定化合物存在下之該表現量比該融合多肽在無該穩定化合物存在下之該表現量高例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍。

【0201】 在一些實施例中，細胞在投與之前未與穩定化合物離體接觸。在一些實施例中，細胞在投與之前未與以下中之任一者離體接觸：該穩定化合物、COF1或COF2。

【0202】 在一些實施例中，穩定化合物為巴多昔芬或其醫藥學上可接受之鹽，且視情況其中該降解域包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列。

【0203】 在一些實施例中，COF1為來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽，視情況其中COF1/CRBN結合多肽包含選自由SEQ ID NO: 1-6、11-15、40、41-43、77、78、84-86及100組成之群的胺基酸序列或由該胺基酸序列組成(例如，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列或由該胺基酸序列組成)。

【0204】 在一些實施例中，COF2為來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽，視情況其中COF2/CRBN結合多肽包含選自由SEQ ID NO: 1-6、11-15、40、41-43、77、78、84-86及100組成之群的胺基酸序列或由該胺基酸序列組成(例如，COF1/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列或由該胺基酸序列組成)。

【0205】 在一些實施例中，COF1或COF2為來那度胺或其醫藥學上可接受之鹽，視情況其中來那度胺或其醫藥學上可接受之鹽以例如每天2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg或25 mg投與。

【0206】 在一個態樣中，本文揭示一種降解本文所揭示之融合多肽(例如，包含COF3/CRBN結合多肽及異源多肽(例如，CAR多肽)之融合多肽)的方法，其包含使融合多肽或包含該融合多肽之細胞與COF3 (例如，揭示於表29中之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)接觸。在一個實施例中，在COF3存在下，該融合多肽之表現量相對於該融合多肽在無COF3存在下之該表現量實質上減少例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，例如如本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析藉由所量測。在一個實施例中，融合多肽或細胞與COF3離體接觸。在一個實施例中，融合多肽或細胞與COF3活體內接觸。

【0207】 在一個態樣中，本文揭示一種調節本文所揭示之融合多肽(例如，包含COF3/CRBN結合多肽、異源多肽(例如，CAR多肽)及降解域之融合多肽)之表現的方法，其包含：

i)使融合多肽或包含該融合多肽之細胞與穩定化合物接觸，視情況其中在該穩定化合物存在下：

a)該降解域採取相對於在無該穩定化合物存在下之構形對細胞降解更具有抗性的構形；

b)該融合多肽之該構形相對於在無該穩定化合物存在下之構形在該異源蛋白酶裂解位點處更容易裂解；或

c)該融合多肽之該表現量相較於該融合多肽在無穩定化合物存在下之該表現量增加至少例如1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0208】 在一些實施例中，該方法在步驟i)之後進一步包含：

ii)使融合多肽或包含該融合多肽之細胞與COF3 (例如，揭示於表29中之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)接觸，視情況其中在COF3存在下，該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟i)後及步驟ii)前的該表現量實質上減少例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0209】 在一些實施例中，融合多肽或細胞與COF3離體接觸。在一些實施例中，融合多肽或細胞與COF3活體內接觸。在一些實施例中，穩定化合物為巴多昔芬或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列。

【0210】 在一個態樣中，本文揭示一種製備細胞之方法，其包含：

i)提供細胞，該細胞包含編碼融合多肽之核酸分子，該融合多肽包含COF3/CRBN結合多肽及嵌合抗原受體(CAR)，視情況其中該CAR在N端至C端方向上包含抗原結合域、跨膜域及一或多個胞內信號傳導域；及

ii)使該細胞與COF3離體接觸，視情況其中：

在COF3存在下，該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在無COF3存在下之該表現量實質上減少例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0211】 在一個態樣中，本文提供一種治療患有與腫瘤抗原之表現

相關之疾病的個體的方法，其包含：

i)使本文所揭示之細胞(例如，包含含有COF3/CRBN結合多肽及異源多肽(例如，CAR多肽)之融合多肽的細胞)與COF3離體接觸，視情況其中：

在COF3存在下，該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在該細胞與COF3離體接觸之前的該表現量減少例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，及

ii)向該個體投與有效量之該細胞，視情況其中該方法在步驟i)之後及步驟ii)之前進一步包含：

降低接觸該細胞、例如在該細胞內部及/或周圍的COF3之量，

藉此治療該疾病。

【0212】 在一些實施例中，該方法在步驟ii)之後進一步包含：

iii)向該個體投與有效量之COF3，視情況其中COF3之該投與使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟ii)後及步驟iii)前的該表現量降低例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，視情況其中：

a)該個體已顯現、正顯現或預測會顯現不良反應，

b)COF3之該投與係回應於該個體之不良反應之發生，或回應於該個體之不良反應之發生之預測，及/或

c)COF3之該投與減少或阻止副作用。

【0213】 在一些實施例中，該方法在步驟iii)之後進一步包含：

iv)中斷COF3之該投與，視情況其中中斷COF3之該投與使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟iii)後及步驟iv)前的該表現量增加例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍(例如，其中中斷COF3之該投與使該融合多肽之該表現量恢復至步驟ii)後及步驟iii)前的該表現量)，視情況其中：

a)該個體已復發、正復發或預測會復發疾病，

b)COF3之該投與之該中斷係回應於該個體之腫瘤復發，或回應於該個體之復發之預測，及/或

c)COF3之該投與之該中斷治療或阻止腫瘤復發。

【0214】 在一些實施例中，該方法在步驟iv)之後進一步包含：

v)重複步驟iii)及/或iv)，

藉此治療該疾病。

【0215】 在一些實施例中，COF3為揭示於表29中之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 109之胺基酸序列或與其至少80%、85%、90%或95%一致之胺基酸序列，或由該胺基酸序列組成。

【0216】 在一個態樣中，本文提供一種治療患有與腫瘤抗原之表現相關之疾病的個體的方法，其包含：

i)向該個體投與有效量之本文所揭示之細胞(例如，包含含有COF3/CRBN結合多肽及異源多肽(例如，CAR多肽)之融合多肽的細胞)，視情況其中該細胞在投與之前與COF3離體接觸，視情況其中：

在COF3存在下，該融合多肽之表現量相對於該融合多肽在該細胞與COF3離體接觸之前的表現量減少例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、

6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，視情況其中在該細胞與COF3離體接觸之後及在向該個體投與該細胞之前，接觸該細胞、例如在該細胞內部及/或周圍的COF3之量降低，

藉此治療該疾病。

【0217】 在一些實施例中，細胞在投與之前未與COF3離體接觸。

【0218】 在一些實施例中，該方法在步驟i)之後進一步包含：

ii)向該個體投與有效量之COF3，視情況其中COF3之該投與使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟i)後及步驟ii)前的該表現量降低例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，視情況其中：

a)該個體已顯現、正顯現或預測會顯現不良反應，

b)COF3之該投與係回應於該個體之不良反應之發生，或回應於該個體之不良反應之發生之預測，及/或

c)COF3之該投與減少或阻止副作用。

【0219】 在一些實施例中，該方法在步驟ii)之後進一步包含：

iii)中斷COF3之該投與，視情況其中中斷COF3之該投與使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟ii)後及步驟iii)前的該表現量增加例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍(例如，其中中斷COF3之該投與使該融合多肽之該表現量恢復至步驟i)後及步驟ii)前的該表現量)，視情況其中：

a)該個體已復發、正復發或預測會復發疾病，

b)COF3之該投與之該中斷係回應於該個體之腫瘤復發，或回應於該個體之復發之預測，及/或

c)COF3之該投與之該中斷治療或阻止腫瘤復發。

【0220】 在一些實施例中，該方法在步驟iii)之後進一步包含：

iv)重複步驟ii)及/或iii)，

藉此治療該疾病。

【0221】 在一些實施例中，COF3為揭示於表29中之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 109之胺基酸序列或與其至少80%、85%、90%或95%一致之胺基酸序列，或由該胺基酸序列組成。

【0222】 在一個態樣中，本文提供一種治療患有與腫瘤抗原之表現相關之疾病的個體的方法，其包含：

i)向該個體投與有效量之COF3，其中該個體包含本文所揭示之細胞(例如，包含含有COF3/CRBN結合多肽及異源多肽(例如，CAR多肽)之融合多肽的細胞)，視情況其中COF3之該投與使該融合多肽之表現量相對於該融合多肽在COF3之該投與之前的表現量降低例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，視情況其中：

a)該個體已顯現、正顯現或預測會顯現不良反應，

b)COF3之該投與係回應於該個體之不良反應之發生，或回應於該個體之不良反應之發生之預測，及/或

c)COF3之該投與減少或阻止副作用。

【0223】 在一些實施例中，該方法在步驟i)之後進一步包含：

ii)中斷COF3之該投與，視情況其中中斷COF3之該投與使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟i)後及步驟ii)前的該表現量增加例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍(例如，其中中斷COF3之該投與使該融合多肽之該表現量恢復至COF3之該投與之前的該表現量)，視情況其中：

a)該個體已復發、正復發或預測會復發疾病，

b)COF3之該投與之該中斷係回應於該個體之腫瘤復發，或回應於該個體之復發之預測，及/或

c)COF3之該投與之該中斷治療或阻止腫瘤復發。

【0224】 在一些實施例中，該方法在步驟ii)之後進一步包含：

iii)重複步驟i)及/或ii)，

藉此治療該疾病。

【0225】 在一些實施例中，COF3為揭示於表29中之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 109之胺基酸序列或與其至少80%、85%、90%或95%一致之胺基酸序列，或由該胺基酸序列組成。

【0226】 在一個態樣中，本文提供一種治療患有與腫瘤抗原之表現相關之疾病的個體的方法，其包含：

i)向該個體投與：

(1)穩定化合物，及

(2)有效量之本文所揭示之細胞(例如，包含含有COF3/CRBN結合多肽、異源多肽(例如，CAR多肽)及降解域之融合多肽的細胞)，視情況其中：

該融合多肽在該穩定化合物存在下之表現量比該融合多肽在無該穩定化合物存在下之表現量高例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，

藉此治療該疾病。

【0227】 在一些實施例中，該方法在步驟i)之後進一步包含：

ii)中斷該穩定化合物之該投與，視情況其中中斷該穩定化合物之該投與使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟i)後及步驟ii)前的該表現降低例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，視情況其中：

a)該個體對步驟i)之該治療產生反應(例如，該個體具有對步驟i)之該治療之完全反應，該個體顯示腫瘤塊之縮小，該個體顯示腫瘤細胞之減少，或步驟i)之該治療對該個體有效)，及/或

b)該穩定化合物之該投與之該中斷係回應於該個體對步驟i)之該治療之反應(例如，該個體具有對步驟i)之該治療之完全反應，該個體顯示腫瘤塊之縮小，該個體顯示腫瘤細胞之減少，或步驟i)之該治療對該個體有效)。

【0228】 在一些實施例中，該方法在步驟i)之後進一步包含：

iii)中斷該穩定化合物之該投與，視情況其中中斷該穩定化合物之該投與使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟i)後及步驟ii)前的該表現降低例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，視情況其中：

a)該個體已顯現、正顯現或預測會顯現不良反應，

b)該穩定化合物之該投與之該中斷係回應於該個體之不良反應之發

生，或回應於該個體之不良反應之發生之預測，及/或

c)該穩定化合物之該投與之該中斷減少或阻止副作用。

【0229】 在一些實施例中，該方法在步驟i)之後進一步包含：

iv)中斷該穩定化合物之該投與及向該個體投與有效量之COF3，視情況其中步驟iv)使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟i)後及步驟iv)前的該表現降低例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，視情況其中：

a)該個體已顯現、正顯現或預測會顯現不良反應，

b)步驟iv)係回應於該個體之不良反應之發生，或回應於該個體之不良反應之發生之預測，及/或

c)步驟iv)減少或阻止副作用。在一些實施例中，副作用為急性毒性。

【0230】 在一些實施例中，該方法在步驟iv)之後進一步包含：

v)例如在將該融合多肽表現於表面上的細胞之該量小於預定義值達例如1天、5天、10天或15天之後，中斷COF3之該投與。

【0231】 在一些實施例中，該方法在步驟ii)、iii)、iv)或v)之後進一步包含：

vi)投與有效量之穩定化合物，視情況其中該穩定化合物之該投與使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在步驟ii)、iii)、iv)或v)後及步驟vi)前的該表現量增加例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，視情況其中：

a)該個體已復發、正復發或預測會復發疾病，

b)該穩定化合物之該投與係回應於該個體之腫瘤復發，或回應於該

個體之復發之預測，及/或

c)該穩定化合物之該投與治療或阻止腫瘤復發。

【0232】 在一些實施例中，該方法在步驟vi)之後進一步包含：

vii)重複步驟iii)、iv)、v)或vi)，

藉此治療該疾病。

【0233】 在一些實施例中，該方法在步驟i)之前進一步包含：

viii)使該細胞與穩定化合物離體接觸，視情況其中該融合多肽在該穩定化合物存在下之該表現量比該融合多肽在無該穩定化合物存在下之該表現量高例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍。

【0234】 在一些實施例中，細胞在投與之前未與穩定化合物離體接觸。

【0235】 在一些實施例中，穩定化合物為巴多昔芬或其醫藥學上可接受之鹽，且視情況其中該降解域包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列。

【0236】 在一些實施例中，COF3為揭示於表29中之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含SEQ ID NO: 109之胺基酸序列或與其至少80%、85%、90%或95%一致之胺基酸序列，或由該胺基酸序列組成。

【0237】 在一些實施例中，融合多肽之異源多肽為嵌合抗原受體(CAR)，視情況其中CAR在N端至C端方向上包含抗原結合域、跨膜域及一或多個胞內信號傳導域。

【0238】 在一個態樣中，本發明亦提供一種本文所揭示之融合多肽、核酸分子、載體、病毒粒子、細胞或醫藥組合物，其用作藥物。在一

個態樣中，本發明亦提供一種本文所揭示之融合多肽、核酸分子、載體、病毒粒子、細胞或醫藥組合物，其用於治療患有與腫瘤抗原之表現相關之疾病的個體。

【0239】 在前述方法之某些實施例中，與腫瘤抗原之表現相關之疾病為癌症。

【0240】 在一些實施例中，該癌症為：例如在至少一個先前標準療法後具有進展之個體的間皮瘤(例如，惡性胸膜間皮瘤)；肺癌(例如，非小細胞肺癌、小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌或大細胞肺癌)；胰臟癌(例如在至少一個先前標準療法後具有進展之個體的例如胰管腺癌或轉移性胰管腺癌(PDA))；食道腺癌；卵巢癌(例如在至少一個先前標準療法方案之後具有進展之個體的例如漿液性上皮卵巢癌)；乳癌；結腸直腸癌；膀胱癌；或其任何組合。

【0241】 在一些實施例中，與腫瘤抗原之表現相關之該疾病為血液癌，例如選自白血病或淋巴瘤之血液癌。在一些實施例中，該癌症係選自：慢性淋巴球性白血病(chronic lymphocytic leukemia；CLL)、套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma；MCL)、多發性骨髓瘤(multiple myeloma)、急性淋巴白血病(acute lymphoid leukemia；ALL)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、B細胞急性淋巴白血病(B-cell acute lymphoid leukemia；BALL)、T細胞急性淋巴白血病(TALL)、小淋巴球性白血病(small lymphocytic leukemia；SLL)、B細胞前淋巴球性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突狀細胞腫瘤(blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm)、勃奇氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma；DLBCL)、慢性發炎相關DLBCL、

慢性骨髓性白血病、骨髓增生性腫瘤、濾泡性淋巴瘤、兒童濾泡性淋巴瘤(pediatric follicular lymphoma)、毛細胞白血病(hairy cell leukemia)、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴增生病況、MALT淋巴瘤(結外黏膜相關淋巴組織邊緣區淋巴瘤)、邊緣區淋巴瘤(Marginal zone lymphoma)、骨髓發育不良、骨髓發育不良症候群、非霍奇金氏淋巴瘤、漿母細胞淋巴瘤、漿細胞樣樹突狀細胞腫瘤、華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、脾邊緣區淋巴瘤、脾淋巴瘤/白血病、脾紅髓彌漫性小B細胞淋巴瘤(splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma)、毛細胞白血病變型、淋巴漿細胞淋巴瘤、重鏈病(heavy chain disease)、漿細胞骨髓瘤、孤立性骨漿細胞瘤(solitary plasmocytoma of bone)、骨外漿細胞瘤(extraosseous plasmocytoma)、結內邊緣區淋巴瘤、兒童結內邊緣區淋巴瘤、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤(primary cutaneous follicle center lymphoma)、淋巴瘤樣肉芽腫、原發性縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、ALK+大B細胞淋巴瘤、產生自HHV8相關多中心卡斯特萊曼病之大B細胞淋巴瘤(large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease)、原發性滲出性淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、急性骨髓白血病(AML)或無法分類之淋巴瘤。

【0242】 在一些實施例中，癌症係選自MCL、CLL、ALL、霍奇金氏淋巴瘤、AML或多發性骨髓瘤。

【0243】 在前述方法之某些實施例中，細胞為該個體自體的。在前述方法之某些實施例中，該細胞為該個體同種異體的。在一些實施例中，細胞為表現CAR之細胞，例如CART細胞。

【0244】在一些實施例中，在投與COF1、COF2或COF3之前，該個體經投與表現至少一種本文所揭示之融合多肽的細胞。

【0245】在一個態樣中，本文揭示一種鑑別與特定生物表現型相關之基因要素、例如與癌症之顯現及/或進展相關之基因要素的方法，該方法包含以下步驟：

i)藉由使細胞暴露於COF1或COF3、例如來那度胺或其醫藥學上可接受之鹽來調節本文所揭示之該融合多肽(例如，包含COF1/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及異源多肽之融合多肽)在該細胞中之表現，

(ii)選擇具有相關表現型、例如與癌症之該顯現及/或進展相關之表現型的細胞，及

(iii)鑑別誘導該相關表現型之該融合多肽，

其中該細胞至COF1或COF3、例如來那度胺或其醫藥學上可接受之鹽的暴露使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在暴露於COF1或COF3、例如來那度胺或其醫藥學上可接受之鹽前的該表現量降低例如至少　約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。

【0246】在一個態樣中，本文揭示一種鑑別與特定生物表現型相關之基因要素、例如與癌症之顯現及/或進展相關之基因要素的方法，該方法包含以下步驟：

i)藉由使細胞暴露於穩定化合物、例如巴多昔芬或其醫藥學上可接受之鹽，且隨後暴露於COF1、COF2或COF3、例如來那度胺或其醫藥學上可接受之鹽來調節本文所揭示之該融合多肽(例如，包含COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽、異源多肽及降解域之融合多肽)在

細胞中之表現，

(ii)選擇具有相關表現型、例如與癌症之該顯現及/或進展相關之表現型的細胞，及

(iii)鑑別誘導該相關表現型之該融合多肽，

其中該細胞至該穩定化合物、例如巴多昔芬或其醫藥學上可接受之鹽之暴露使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在暴露於該穩定化合物、例如巴多昔芬或其醫藥學上可接受之鹽前的該表現量增加例如至少約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，且其中該細胞至COF1、COF2或COF3、例如來那度胺或其醫藥學上可接受之鹽之暴露使該融合多肽之該表現量相對於該融合多肽在暴露於該穩定化合物後及暴露於COF1或COF2(諸如沙立度胺及其衍生物(例如，來那度胺、泊利度胺及沙立度胺))或COF3(例如，揭示於表29中之化合物)前的該表現量降低例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。

【0247】 在前述態樣之某些實施例中，異源多肽為嵌合抗原受體(CAR)多肽。在一些實施例中，CAR多肽包含本文所揭示之胺基酸序列，例如揭示於表3中之胺基酸序列。在一些實施例中，CAR多肽為抗CD19 CAR多肽且包含本文所揭示之胺基酸序列，例如揭示於以下中之任一者中的胺基酸序列：表5、表6、表7及表30。在一些實施例中，CAR多肽為抗CD123 CAR多肽且包含本文所揭示之胺基酸序列，例如揭示於以下中之任一者中的胺基酸序列：表8、表9、表10、表11、表12、表13及表14。在一些實施例中，CAR多肽為抗BCMA CAR多肽且包含本文所揭示之胺基酸序列，例如揭示於以下中之任一者中的胺基酸序列：表15、表16、

表17、表18及表31。在一些實施例中，CAR多肽為抗CD22 CAR多肽且包含本文所揭示之胺基酸序列，例如揭示於以下中之任一者中的胺基酸序列：表19及表20。在一些實施例中，CAR多肽為抗CD20 CAR多肽且包含本文所揭示之胺基酸序列，例如揭示於表32中之胺基酸序列。在一些實施例中，CAR多肽為抗EGFRvIII CAR多肽且包含本文所揭示之胺基酸序列，例如揭示於表33中之胺基酸序列。在一些實施例中，CAR多肽為抗間皮素CAR多肽且包含本文所揭示之胺基酸序列，例如揭示於表34中之胺基酸序列。

【0248】 在前述態樣之某些實施例中，融合多肽包含本文所揭示之胺基酸序列，例如揭示於表4或表28中之胺基酸序列。

【0249】 在前述態樣之某些實施例中，COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽包含本文所揭示之胺基酸序列，例如揭示於表1中之胺基酸序列。

【0250】 在前述態樣之某些實施例中，降解域包含本文所揭示之胺基酸序列，例如揭示於表22中之胺基酸序列。

【0251】 在前述態樣之某些實施例中，異源蛋白酶裂解位點包含本文所揭示之胺基酸序列，例如揭示於表23中之胺基酸序列。

【圖式簡單說明】

【0252】 **圖1A**為經由16甘胺酸-絲胺酸連接子與奈米螢光素酶(Nanoluciferase)融合的HilD標記IKZF3 136-180及236-249降解決定子(degron)之示意圖。**圖1B**為展示自HEK293T細胞量測之螢光量的圖表，該等HEK293T細胞經50 ng編碼與IKZF3 136-180及236-249連接之奈米螢光素酶的pNL1.1CMV構築體逆轉染。IKZF3 136-180及236-249促進用1

μM、10 μM或100 μM來那度胺處理6小時之細胞相較於僅用DMSO處理之細胞中螢光之減少。MG132處理阻斷奈米螢光素酶之來那度胺相依降解。

圖2為西方墨點法，展示IKZF3 136-180及236-249促進經pNL1.1CMV構築體轉染之HEK293GT細胞中的奈米螢光素酶之來那度胺相依降解(IC50=10 nM)，該pNL1.1CMV構築體編碼經IKZF3 136-180及236-249標記之奈米螢光素酶。在類似地轉染之HEK293GT塞勒布隆(CRBN)KO細胞中未觀測到來那度胺相依降解。用蛋白酶體抑制劑MG132處理阻斷了IKZF3 136-180及236-249促進來那度胺相依降解之能力。

圖3A為描繪IKZF3 136-180以及IKZF3 236-249之示意圖，IKZF3 136-180含有側接髮夾及α螺旋之兩個β摺疊，IKZF3 236-249經預測為另一α螺旋。該示意圖下方為消除N端及C端上之胺基酸的IKZF3 136-180降解決定子之縮短版本之圖式(按出現之次序分別為SEQ ID NO: 3、5及7-10)。**圖3B**為西方墨點法，展示來自測試與各種基於IKZF3之降解標記融合的奈米螢光素酶之來那度胺相依降解之研究的結果。基於IKZF3之降解標記與奈米螢光素酶之N端融合、選殖至pNL1.1CMV載體中且轉染至HEK293T細胞中。在藉由西方墨點法分析之前將經轉染的細胞用DMSO或10 μM來那度胺處理4小時。奈米螢光素酶(「Nanoluc」)展示兩次曝光(一次長曝光及一次短曝光)。IKZF3 136-180及236-249、IKZF3 136-180及236-249 K245R、IKZF3 136-180及236-249 K245S、IKZF3 136-180 MALEK及IKZF3 136-170 MALEK均促進來那度胺誘導之降解，而IKZF3 140-170 MALEK、IKZF3 141-163 MALEK及IKZF3 145-155

MALEK並未介導來那度胺誘導之降解。

圖4A及圖4B為西方墨點法圖表，展示HEK293T細胞中經IKZF3 136-180標記之奈米螢光素酶(圖4A)或經IKZF3 136-170 MALEK標記之奈米螢光素酶(圖4B)的來那度胺相依降解，兩種情況下之IC50均為約100 nM，且均用來那度胺處理2小時。使用pNL1.1CMV構築體表現經標記奈米螢光素酶融合體。**圖4C**為西方墨點法，展示HEK293T細胞中經IKZF3 136-180標記之奈米螢光素酶之來那度胺相依降解的時程，顯示1小時開始降解且4小時接近完成。使用pNL1.1CMV構築體表現經標記奈米螢光素酶融合體。

圖5A為西方墨點法，展示將IKZF3 136-180及236-249標記之黑素生成相關轉錄因子(MITF) (左圖)以及經IKZF3 136-180標記之MITF (右圖)的來那度胺相依降解。使用pNL1.1CMV構築體將經標記MITF融合體轉染至HEK293T中。經IKZF3 136-180及236-249標記之MITF之降解顯示約100 nM之IC50。由於降解被MG132處理阻斷，故此降解取決於蛋白酶體之活性。IKZF3 136-180亦介導來那度胺相依降解，但相比IKZF3 136-180及236-249，量更小。**圖5B**為西方墨點法，展示經IKZF3 136-180及236-249標記之MITF (左圖)以及經IKZF3 136-180標記之MITF (右圖)在用10 μM來那度胺將表現此等融合蛋白之細胞處理各種量之時間後的來那度胺相依降解。在所測試之時間點當中，4小時處理顯示最大量之降解。

圖6A及圖6B為西方墨點法圖表，展示經IKZF3 136-180及236-249 (圖6A)或標記中之每一離胺酸殘基突變成精胺酸的IKZF3 136-180及236-249 (「不含離胺酸之IKZF3 136-180及236-249」)(圖6B)標記的MITF之來那度胺相依降解。將使用pNL1.1CMV構築體表現經標記MITF融合體之

HEK293T細胞用各種濃度之來那度胺處理24小時。經IKZF3 136-180及236-249標記之MITF (圖6A)的IC50為約10 nM，且經不含離胺酸之IKZF3 136-180及236-249標記之MITF (圖6B)的IC50低於100 nM。在兩種情況下，由於降解可能已被蛋白酶體抑制劑MG132阻斷，故來那度胺相依降解均取決於蛋白酶體。此資料表明MITF而非IKZF3降解決定子標記經泛素化。**圖6C**為西方墨點法，展示經不含離胺酸之IKZF3 136-180及236-249標記之MITF的來那度胺相依降解。將使用pNL1.1CMV構築體表現經標記MITF融合體之HEK293T細胞用10 μM來那度胺處理2小時、4小時、8小時或24小時。**圖6D**為經IKZF3 136-180及236-249標記之MITF (左圖)以及經不含離胺酸之IKZF3 136-180及236-249標記之MITF (右圖)的西方墨點法。在對使用pNL1.1CMV構築體表現經標記MITF融合體之HEK293T細胞進行西方墨點分析之前，用10 μM來那度胺、泊利度胺、沙立度胺、陰性對照IMiD (其可與CRBN但不與IKZF1或IKZF3結合)或DMSO中任一者將細胞處理24小時。相比於來那度胺，泊利度胺以稍大程度介導經標記之MITF之降解，而沙立度胺介導此降解之有效性則低得多。

圖7為西方墨點法，展示經IKZF3 136-180 Q147H標記之MITF之來那度胺相依降解。將用編碼經標記之MITF融合體的pNL1.1CMV構築體轉染的HEK293T細胞用各種來那度胺劑量處理24小時。經IKZF3 136-180 Q147H標記之MITF在來那度胺存在下並未顯示降解。

圖8為西方墨點法，展示經IKZF3 136-180及236-249標記之禽類髓細胞瘤病病毒癌基因(MYC)同源物之來那度胺相依降解，IC50為約10 nM。將使用pNL1.1CMV構築體表現經標記MYC融合體之HEK293T細胞

用各種來那度胺劑量處理4小時。

圖9A為西方墨點法，展示C端經降解決定子標記之單次穿膜蛋白CD3ζ、CD8/CD3ζ嵌合體、CD8、CD19及CD22之4小時來那度胺相依降解。傑卡特細胞經用G418選擇且用10 μM來那度胺或DMSO處理之pNGX_LV_V002-CDx-IKZF3 136-180及236-249構築體病毒感染。圖9A中展示使用抗V5抗體(顯示1 min長曝光及1秒短曝光兩者)及抗β肌動蛋白抗體染色。所有構築體經表現且經10 μM來那諾胺處理降解。圖9A中的表格顯示各種蛋白質之蛋白質分子量(MW)、胞溶質胺基酸殘基(「胞溶質AA」)之數目及胞溶質離胺酸之數目。有趣的是，相比於胞溶質離胺酸殘基之數目，降解與細胞質胺基酸(「AA」)之總數目的相關性更大。**圖9B、圖9C及圖9D**為西方墨點法圖表，展示C端經標記CD19 (圖9B)、C端經標記CD3ζ (圖9C)及C端經標記CD8/CD3ζ (圖9D)之來那度胺相依降解。將表現經IKZF3 136-180及236-249標記之CD19、CD3ζ或CD8/CD3ζ之細胞用10 μM來那度胺處理6小時或用各種來那度胺劑量處理24小時。在圖9B中，經IKZF3 136-180及236-249標記之CD19的降解顯示約100 nM之IC50，且在6小時處偵測到強降解。圖9C中所示之經IKZF3 136-180及236-249標記之CD3ζ之降解比經IKZF3 136-180及236-249標記之CD19更弱。在用10 μM 來那度胺將細胞處理24小時後，經標記之CD3ζ之降解明顯。圖9D中所示之經IKZF3 136-180及236-249標記之CD8/CD3ζ之降解比經IKZF3 136-180及236-249標記之CD3ζ之降解強。

圖10A、圖10B、圖10C及圖10D為一系列流動式細胞測量術直方圖，比較經IKZF3 136-180及236-249標記之CD19在用1 μM或10 μM來那度胺處理1小時(圖10A)、6小時(圖10B)、16小時(圖10C)或24小時(圖

10D)之傑卡特細胞上的細胞表面表現。一些細胞用10 μM MG132預處理，之後用10 μM來那度胺處理。DMSO充當媒劑對照。IKZF3 136-180及236-249與CD19之C端融合。**圖**10E**及圖**10F為條形圖，展示CD19陽性細胞% (圖10E)或CD19陽性細胞(圖10F)在所測試之所有來那度胺劑量及時間點的平均螢光強度(MFI)。在1小時處存在最少降解，且在6小時處存在少量降解。1 μM及10 μM治療組兩者在16及24小時處之降解明顯得多，且此降解可能部分被蛋白酶體抑制劑MG132阻斷。1 μM及10 μM治療組兩者中，在16小時處，存在CD19陽性細胞之約50%減少(圖10E)，且此減少對應於MFI之降低(圖10F)。

圖11為示意圖，展示包含降解域(降解決定子)、蛋白酶裂解位點及第二蛋白域(CAR)之例示性融合蛋白及該融合蛋白之降解在藥物、例如穩定化合物存在下之變化。

圖12A、圖12B及圖12C為示意圖，展示與FurON (圖12A)、HilD (圖12B)或FurON及HilD兩者(圖12C)融合的CAR分子之調節。如圖12A中所示，與FurON融合之CAR可藉由投與穩定化合物(例如，與降解域結合且使降解域穩定之小分子配位體，例如巴多昔芬(BZA))而打開或藉由收回穩定化合物而關閉。如圖12B中所示，與HilD標記融合之CAR可藉由投與IMiD化合物(例如，來那度胺或泊利度胺)關閉且藉由停止投與IMiD化合物而再次打開。如圖12C中所示，與FurON及HilD標記兩者融合之CAR可藉由投與穩定化合物打開，藉由中斷穩定化合物及投與IMiD化合物關閉且藉由中斷IMiD化合物及投與穩定化合物再次打開。組合FurON開關及HilD開關增加了另一層對CAR分子之表現及活性的調節。

圖13A、圖13B及圖13C為西方墨點法圖表，展示CAR分子之來那度

胺相依降解。在西方墨點分析之前，將表現構築體765 (FurON_CAR19) (圖13A)、構築體766 (FurON_CAR19_16GS_HilD標記_V5) (圖13B)或構築體767 (FurON_CAR19_16GS_HilD標記) (圖13C)之JNL細胞在10 μM來那度胺(「+」)或DMSO (「-」)存在下培育24小時。所有樣本接收1μM巴多昔芬。「A」表示經275 μL病毒上清液轉導之細胞。「B」表示經700 μL病毒上清液轉導之細胞。

圖14A、圖14B、圖14C及圖14D為西方墨點法圖表，展示CAR分子之來那度胺相依降解。在西方墨點分析之前，將表現構築體771 (CAR19_HilD標記_V5) (圖14A)、構築體769 (CAR19_16GS_HilD標記) (圖14B)、構築體768 (CAR19_16GS_HilD標記_V5) (圖14C)或構築體770 (CAR19_16GS_HilD標記_NoK)之JNL細胞在10 μM來那度胺(「+」)或DMSO (「-」)存在下培育24小時。「A」表示經275 μL病毒上清液轉導之細胞。「B」表示經700 μL病毒上清液轉導之細胞。

圖15A及圖15B為西方墨點法圖表，展示CAR分子之來那度胺相依降解。在西方墨點分析之前，將表現構築體769 (CAR19_16GS_HilD標記)之JNL細胞與10 μM來那度胺或DMSO一起培育2、4、8、16或24小時(圖15A)或與各種劑量之來那度胺或DMSO一起培育24小時(圖15B)。圖15A展示10 μM來那度胺處理之時程。圖15B展示24小時處來那度胺之劑量-反應。

圖16A、圖16B、圖16C、圖16D、圖16E、圖16F及圖16G為一組流動式細胞測量術直方圖，展示在來那度胺存在或不存在下之表面CAR表現。所測試之構築體包括：構築體769 (CAR19_16GS_HilD標記) (圖16A)、構築體771 (CAR19_HilD標記_V5) (圖16B)、構築體6761

(CAR19_16KGS_HilD標記_V5) (圖16C)、構築體768 (CAR19_16GS_HilD標記_V5) (圖16D)、構築體770 (CAR19_16GS_HilD標記_NoK) (圖16E)、構築體773 (HilD標記_CAR19_modSigPep) (圖16F)及構築體774 (HilD標記_CAR19) (圖16G)。表現指定構築體之JNL細胞與10 μM來那度胺一起培育或在無來那度胺之情況下培育24小時且隨後進行流動式細胞測量術分析。

圖17A、圖17B及圖17C為一組流動式細胞測量術直方圖，展示藉由來那度胺及/或巴多昔芬(BZA)調節之表面CAR表現。所測試之構築體包括：構築體765 (FurON_CAR19) (圖17A)、構築體767 (FurON_CAR19_16GS_HilD標記) (圖17B)及構築體766 (FurON_CAR19_16GS_HilD標記_V5) (圖17C)。在流動式細胞測量術分析之前，將表現指定構築體之JNL細胞在來那度胺及/或巴多昔芬(BZA)存在或不存在下培育24小時。

圖18A、圖18B、圖18C及圖18D為一組流動式細胞測量術直方圖，展示在各種濃度之來那度胺存在或不存在下的表面CAR表現。所測試之構築體包括：構築體769 (CAR19_16GS_HilD標記) (圖18A及圖18C)及構築體770 (CAR19_16GS_HilD標記_NoK) (圖18B及圖18D)。在流動式細胞測量術分析之前，將表現指定構築體之JNL細胞在來那度胺存在或不存在下培育4小時(圖18A及圖18B)或20小時(圖18C及圖18D)。**圖18E及圖18F**為條形圖，展示CAR表現%(圖18E)或所測試之各細胞株及各來那度胺濃度的平均螢光強度(圖18F)。

圖19A及圖19B為一系列條形圖，展示JNL靶細胞株處理條件、靶細胞株處理之時間長度、來那度胺處理之時間及細胞數目之間的來那度胺反

應比較。圖19A為一組圖表，展示來自一研究之螢光信號，在該研究中，將表現構築體769 (CAR19_16GS_HilD標記) (9000或12000個細胞/孔)之JNL細胞用10 μM來那度胺處理4小時或24小時且隨後與Nalm6細胞、表現CD19之K562細胞(「K562 +CD19」)、K562細胞或培養基(無細胞)一起培育4小時、8小時或20小時。圖19B為一組圖表，展示來自圖19A中所描述之研究的資料子集：將表現構築體769 (CAR19_16GS_HilD標記) (9000個細胞/孔)之JNL細胞用10 μM來那度胺處理4小時且隨後與Nalm6細胞、表現CD19之K562細胞(「K562 +CD19」)、K562細胞或培養基(無細胞)一起培育20小時。圖19B中之y軸展示減除背景信號(來自培養基樣本之信號)之後的螢光信號。在圖19A及圖19B兩者中，各圖表中之兩個條柱分別表示用DMSO處理之樣本(「DMSO」)及用來那度胺處理之樣本(「來那度胺(10 μM)」)。

圖20A及圖20B為一系列條形圖，展示JNL靶細胞處理條件、靶細胞處理之時間長度、來那度胺處理之時間及細胞數目之間的來那度胺反應比較。圖20A為一組圖表，展示來自一研究之螢光信號，在該研究中，將表現構築體767 (FurON_CAR19_16GS_HilD標記) (9000或12000個細胞/孔)之JNL細胞用10 μM來那度胺處理4小時或24小時且隨後與Nalm6細胞、表現CD19之K562細胞(「K562 +CD19」)、K562細胞或培養基(無細胞)一起培育4小時、8小時或20小時。圖20B為一組圖表，展示來自圖20A中所描述之研究的資料子集：將表現構築體767 (FurON_CAR19_16GS_HilD標記) (9000個細胞/孔)之JNL細胞用10 μM來那度胺處理4小時且隨後與Nalm6細胞、表現CD19之K562細胞(「K562 +CD19」)、K562細胞或培養基(無細胞)一起培育20小時。圖20B中之y軸

展示減除背景信號(來自培養基樣本之信號)之後的螢光信號。在圖20A及圖20B兩者中，各圖表中之四個條柱分別表示既不用來那度胺亦不用巴多昔芬處理之樣本(「DMSO>>DMSO」)、用巴多昔芬但不用來那度胺處理之樣本(「DMSO>>BZA(1 μM)」)、用來那度胺但不用巴多昔芬處理之樣本(「來那度胺(10 μM)>>DMSO」)及用來那度胺及巴多昔芬兩者處理之樣本(「來那度胺(10 μM)>>BZA (1 μM)」)。

圖21A、圖21B、圖21C及圖21D為展示來那度胺在三個處理時間點對NFAT螢光素酶報導子之劑量-反應效應的圖表。將表現構築體765 (FurON_CAR19) (圖21A)、構築體767 (FurON_CAR19_16GS_HilD標記) (圖21B)、構築體769 (CAR19_16GS_HilD標記) (圖21C)或構築體770 (CAR19_16GS_HilD標記_NoK) (圖21D)之JNL細胞與K562靶細胞(「K562」)或表現CD19之K562靶細胞(「K562+CD19」)一起培育。在添加靶細胞之前20小時(44小時來那度胺處理，「20小時前靶細胞」)、在添加靶細胞之前4小時(28小時來那度胺處理，「4小時前靶細胞」)或在添加靶細胞之後16小時(8小時來那度胺處理，「16小時後靶細胞」)添加來那度胺。亦用巴多昔芬處理表現構築體765 (FurON_CAR19) (圖21A)或構築體767 (FurON_CAR19_16GS_HilD標記) (圖21B)之JNL細胞。在各圖表中，相對於指定來那度胺濃度繪製原始螢光。

圖22A、圖22B、圖22C及圖22D為展示來自圖21A、圖21B、圖21C及圖21D中所描述之研究的資料的圖表，其中將JNL細胞在K562+CD19靶細胞處理之前用MG132處理5小時且在K562+CD19靶細胞處理之前用來那度胺處理4小時。所測試之細胞包括：表現構築體765 (FurON_CAR19) (圖22A)、構築體767 (FurON_CAR19_16GS_HilD標記) (圖22B)、構築

體769 (CAR19_16GS_HilD標記) (圖22C)或構築體770 (CAR19_16GS_HilD標記_NoK) (圖22D)之JNL細胞。各圖表中之四個條柱分別表示用巴多昔芬(BZA)、MG132及來那度胺處理之樣本(「BZA、MG132、來那度胺」)、用巴多昔芬(BZA)及來那度胺處理之樣本(「BZA、來那度胺」)、用巴多昔芬(BZA)處理之樣本(「BZA」)及僅用DMSO處理之樣本(「DMSO」)。各圖表中之y軸展示原始螢光。

圖23為一組展示HilD-Tau融合構築體之示意圖。使用0N4R Tau同功異型物，其包括C端重複域外顯子，但不包括N端外顯子。使用慢病毒構築體，但所有構築體係經由脂染胺(lipofectamine)轉染或核轉染(nucleofection)引入。Tau融合產物在CAG或CMV啟動子下游表現。

圖24A及圖24B為展示來自檢查E3接合酶CRBN至HilD-Tau融合蛋白之募集的研究之設計及結果的圖表。圖24A：實驗圖。來那度胺將E3 ligase塞勒布隆(CRBN)募集至IKZF3β髮夾，引起相關蛋白之泛素化及降解。為了測試HilD-Tau融合體中發生之此募集，產生HilD-Tau-生物素接合酶融合體。在生物素存在下，生物素接合酶產生與附近蛋白質共價結合的反應性生物素物種。若添加來那度胺，則CRBN將被招募至HilD-Tau融合體，且應在生物素接合酶介導之生物素化之範圍內。圖24B：HEK293T細胞經FLAG標記之CRBN及HilD-Tau-生物素接合酶或Tau-生物素接合酶融合體轉染。在轉染之後48小時，用50 μM生物素及DMSO或1 μM來那度胺將細胞處理21小時。隨後將細胞在PBS中洗滌，且隨後溶解於冰冷之M-PER緩衝劑及蛋白酶抑制劑中。在300 μL之體積中，估計約1百萬個細胞經溶解。在用抗Tau (HT7)或抗GAPDH抗體探測之下部墨點中展示細胞溶解物之西方墨點分析。藉由將20%細胞溶解物與50 μL抗生蛋白鏈菌素

磁性珠粒(Dynabeads M-280)一起在室溫下培育30分鐘來免疫沈澱經生物素標記之蛋白質。藉由沸騰自珠粒溶離經生物素標記之蛋白質，且隨後藉由Western分析。探測FLAG-CRBN上之FLAG信號，僅在來自用來那度胺處理且含有HilD標記之HEK293T細胞的免疫沈澱物質中觀測到強區帶，但在用DMSO處理之細胞中或用來那度胺處理但經不含HilD標記之Tau構築體轉染的細胞中未感測到。

圖**25A**、圖**25B**及圖**25C**為展示藉由E3接合酶CRBN之可誘導募集減少毒性Tau蛋白的圖表。HEK293T細胞經HilD-Tau (P301S)-YFP融合構築體轉染。Tau (P301S)為在患有家族性神經退化性疾病之患者中鑑別的Tau之易聚集形式。用來那度胺隔夜處理後，YFP螢光由來那度胺以劑量相依方式降低，如YFP螢光之影像中所見(圖25A)。展示每個條件下之九個視場。圖25B：在以各種劑量進行來那度胺處理之後，定量YFP螢光強度。圖25C：注意到因易聚集Tau之過度表現所致的毒性，藉由細胞之數目進行定量，藉由Hoecht染料螢光之分段而進行鑑別。藉由來那度胺處理及Tau含量之降低消除了細胞死亡，指示來那度胺可誘導降解可展現對毒性蛋白之靶蛋白降解之細胞保護作用。

圖26A、**圖26B**、**圖26C及圖26D**為展示Tau蛋白減少之定量及藉由可誘導募集CRBN對HEK293T細胞中之特定形式之Tau的減少的圖表。圖26A：HEK293T細胞經HilD-Tau (野生型)融合構築體轉染且用變化劑量之來那度胺或用DMSO處理。頂部及底部西方墨點表示重複三次之實驗。藉由正規化抗肌動蛋白區帶強度來定量來自多株抗Tau抗體(Dako)或抗Tau之磷酸化形式之抗體(AT8)的Tau區帶之強度。在此實驗中降低量之DNA之轉染得到Tau之磷酸化形式的更多減少(1×DNA：在50 μL

Optimem培養基中經1.5 μL脂染胺2000轉染之0.625微克DNA；0.1×DNA=0.0625微克；至HEK細胞之24孔培養盤中)。此表明此系統可量測Tau之E3接合酶介導降解之能力。在所示實驗中，在轉染後4小時(針對較高DNA濃度轉染)或在轉染後24小時(針對較低DNA濃度轉染)投配來那度胺。圖26B：左圖，來那度胺處理未減少無HilD標記之Tau。右圖，在針對塞勒布隆(CRBN)進行基因剔除之HEK293T細胞中，來那度胺處理未降低Tau含量。圖26C：塞勒布隆(CRBN)基因敲除(KO)細胞對比野生型(WT)細胞中來那度胺處理對YFP強度之劑量反應之定量(關於野生型細胞之上述資料如圖26B中所示)。圖26D：與Neddylation抑制劑MLN4924(1 μM)共處理(包括用MLN4924預處理1小時)亦阻止Tau之降解。總而言之，此資料指示來那度胺誘導之HilD-Tau融合降解需要CRBN之E3接合酶功能。

圖27為一組圖表，展示表現於嚙齒動物皮質神經元中之HilD-Tau (P301S)-YFP融合體之聚集傾向的評估。嚙齒動物皮質神經元經HilD-Tau (P301S)-YFP融合體核轉染，且隨後與自內部產生之Tau轉殖基因小鼠分離的不溶Tau部分一起培育。使用InCell 6000分析器使活YFP螢光成像。中間圖及底部圖展示頂部圖中鑑別之神經元之放大。藉由密集點狀YFP螢光所示之Tau聚集體顯而易見。

圖28為一組圖表，展示表現於大鼠神經元中之HilD-Tau (P301S)-YFP之來那度胺介導降解。嚙齒動物皮質神經元經HilD-Tau (P301S)-YFP融合體或Tau (P301S)-YFP融合體核轉染。亦測試與經FLAG標記之CRBN的共轉染(頂部列)。於第9天在活體外開始，用指定劑量的來那度胺處理神經元。以指定間隔即時使神經元之YFP螢光成像。來那度胺處理使

相關於用DMSO處理之HilD-Tau (P301S)-YFP表現神經元或用來那度胺處理之Tau (P301S)-YFP表現神經元的YFP強度隨時間推移降低。在進行或不進行人類CRBN之共轉染之情況下均發生降解，指示HilD-Tau融合體可由嚙齒動物或人類CRBN藉由來那度胺降解。

圖29為一組圖表，展示表現於大鼠神經元中之HilD-Tau (P301S)-YFP之來那度胺介導降解。使來源於胚胎幹細胞之經63天活體外解離之原有人類神經球的單細胞懸浮液經HilD-Tau (P301S)-YFP核轉染。神經球含有神經元及神經元祖細胞兩者。處於培養物中10天後，用來那度胺處理神經元(以總共73天之時期活體外處理)。影像展示以指定劑量進行來那度胺處理20小時後的YFP螢光。來那度胺以劑量相依方式實質上降低了YFP螢光強度。

圖30A及圖30B為一組圖表，展示CAR19-16GS-HilD標記之來那度胺介導降解。圖30A為用單次劑量之來那度胺處理之經CAR19-HilD標記轉導傑卡特細胞的隨時間推移之一組西方墨點法圖表。測試化合物處理後或清除期後之樣本。圖30B為分析用於西方墨點分析之相同樣本的一組流動式細胞測量術直方圖。抗CD3ζ抗體用於西方墨點分析，且CD19-PE結合物用於流動式細胞測量術分析。

圖31A、圖31B及圖31C為分析不同條件下之CAR表現的一組流動式細胞測量術直方圖。圖31A為展示原代T細胞中之CAR表現的一組流動式細胞測量術直方圖。圖31B展示來那度胺在24小時處對CAR19表現之效應。圖31C展示來那度胺在24或48小時處對CAR19-HilD表現之效應。

圖32A、圖32B及圖32C為展示由CART細胞介導之殺滅%的一組圖表。圖32A為展示對CD19陰性細胞之殺滅百分比的圖表。圖32B及圖32C

為展示CAR19 T細胞(圖32B)或CAR19-HilDT細胞(圖32C)在1μM來那度胺存在或不存在下對CD19陽性細胞之殺滅百分比的圖表。

圖**33A**及圖**33B**為分別展示在1 μM來那度胺存在或不存在下自表現CAR19或CAR19-HilD之T細胞分泌的IFNγ及IL2之含量的圖表。在x軸上，以μM展示來那度胺之濃度。

圖34為展示來那度胺活體內破壞CART19.HilD控制腫瘤生長之能力的圖表。繪製總ROI流量對Nalm6植入後之天數。

圖35為展示來那度胺處理後CAR19-HilD表現之喪失的一組流動式細胞測量術繪圖。

圖36為展示不同治療組中之腫瘤控制量的圖表。繪製總ROI流量對Nalm6植入後之天數。來那度胺之早期注射有效地消除用CART-HilD處理之小鼠中之CART表現，使得此組不存在腫瘤控制。較晚來那度胺處理(CART注射後第5天)亦降低CART之功能，如藉由此組小鼠之腫瘤控制之喪失所示。

圖37A、圖37B、圖37C、圖37D及圖37E為分析來自脾細胞之CD3+細胞中之CAR表現的圖表。圖37A為展示來自用CART-HilD處理之小鼠(第1組)之脾細胞的CD3+細胞中之CAR表現的圖表。圖37B、圖37C及圖37D為展示來自用CART-HilD及來那度胺處理之小鼠(分別為第2組、第3組及第4組)之脾細胞的CD3+細胞中之CAR表現的圖表。圖37A至圖37D中之峰表示個別小鼠之CD3表現量。第1組、CART19.HilD (5x106)。第2組、CART19-HilD (5x106) + Lena，每日一次。第3組、CART19-HilD (5x106) + Lena，每日兩次。第4組、CART19.HilD (5x106) + Lena+第5天。圖37E為總結資料之圖表。

圖38A、圖38B及圖38C為展示化合物I-112對CAR19-CARB標記之表現及活性的影響的圖表。圖38A為用各種劑量之化合物I-112或DMSO處理24小時的表現CAR19-CARB標記之傑卡特NFAT螢光素酶(Jurkat NFAT luciferase；JNL)細胞的西方墨點，展示CAR19-CARB標記之劑量反應性降解。圖38B為一組直方圖，展示在用10 μM 化合物I-112處理後，JNL CAR19-CARB標記細胞相較於未標記CAR19細胞的CAR19表面表現之流動式細胞測量術分析。圖38C為一圖表，以螢光素酶活性之讀數展示用化合物I-112之劑量-反應處理15小時、之後與K562 (CD19-)或Nalm6 (CD19+)細胞共處理的表現CAR19-CARB標記之JNL螢光素酶細胞的JNL分析結果。

圖39為經CARB標記-MITF-FLAG短暫轉染且用10 μM、1 μM、0.1 μM或0.01 μM 化合物I-112或來那度胺或DMSO處理的HEK293T細胞之西方墨點，展示經CARB標記之MITF之I-112特異性降解。

圖40A及圖40B為分析來那度胺對BCMACAR-HilD標記之表現及活性的影響的圖表。圖40A為一組直方圖，展示經BCMACAR HilD標記感染、用來那度胺之劑量-反應處理24小時的JNL細胞之流動式細胞測量術分析結果，展示BCMACAR之來那度胺劑量相依降解。圖40B為一圖表，用螢光素酶活性之讀數展示用來那度胺之劑量-反應處理15小時、之後與KMS11細胞共處理的表現BCMA-HilD標記之傑卡特NFAT螢光素酶細胞之JNL分析結果。

【實施方式】

【0253】

相關申請案

本申請案主張2017年10月18日提交之美國第62/574,188號之優先權，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0254】

序列表

本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式、以電子方式提交且以全文引用之方式併入本文中。2018年10月17日創建之該ASCII複本稱為N2067-7136WO_SL.txt且大小為2,052,554個位元組。

【0255】 本發明至少部分提供一種用於靶蛋白不活化之融合多肽，其包含式(I)化合物(COF1)/CRBN結合多肽、式(II)化合物(COF2)/CRBN結合多肽或式(III)化合物(COF3)/CRBN結合多肽。在一些實施例中，該融合多肽包括一或多種COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽，及一或多個異源多肽，例如異源哺乳動物、細菌或病毒多肽，例如一或多種相關多肽。該COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽可例如經由連接子與異源多肽可操作地連接。在一些實施例中，在COF1或COF2 (諸如沙立度胺及其衍生物(例如，來那度胺、泊利度胺及沙立度胺))存在下，或在COF3 (例如，揭示於表29中之化合物)存在下，COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽增加融合多肽之降解，例如泛素化介導降解；及/或改變融合多肽之含量及/或活性。在一些實施例中，融合多肽之降解係泛素相依的。

【0256】 不希望受理論所束縛，在一些實施例中，COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽提供如下胺基酸序列及/或結構模體，其在COF1或COF2 (諸如沙立度胺及其衍生物(例如，來那度胺、泊利度胺及沙立度胺))存在下或在COF3 (例如，揭示於表29中之化合物)存

在下促成融合多肽之轉譯後修飾(例如，泛素化)，得到經修飾、例如經泛素化融合多肽。舉例而言，融合多肽中之一或多個胺基酸、例如離胺酸或甲硫胺酸可在COF1、COF2或COF3存在下經泛素化。在一些實施例中，經泛素化融合多肽選擇性地經降解。在一些實施例中，融合多肽之轉譯後修飾增加融合多肽(例如，所有或一部分異源多肽)之降解(例如，增加降解之量及/或比率)。在一些實施例中，該降解量及/或比率比參考蛋白之降解量及/或比率增加至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、200%、500%、10倍、100倍、1000倍或更高，該參考蛋白例如為：在無COF1、COF2或COF3存在下之融合多肽，異源多肽，無COF1/CRBN、COF2 CRBN或COF3/CRBN結合多肽之異源多肽之融合體，或具有除COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽外之部分的異源多肽之融合體。

【0257】 不希望受理論所束縛，融合多肽之降解可包括一個、兩個或所有以下步驟：(1)COF1或COF2 (例如，沙立度胺及其衍生物(例如，來那度胺))或COF3(例如，揭示於表29中之化合物)與泛素接合酶複合物(例如，E3泛素接合酶複合物)之一或多個次單元結合，例如與CUL4、RBX1、DDBI及/或CRBN(亦稱為CRL4(CRBN))、通常與DDB1-CRBN複合物結合，藉此形成COF1接合酶或COF2接合酶複合物；

(2)COF1接合酶、COF2接合酶或COF3接合酶複合物與融合多肽中之一或多個胺基酸(例如離胺酸或甲硫胺酸)結合且增加該一或多個胺基酸之泛素化，藉此形成經泛素化融合多肽，例如單泛素化或聚泛素化融合多肽；及

(3)經泛素化融合多肽為降解之標靶，例如融合多肽選擇性地為例如蛋白酶體降解之標靶。

【0258】 在一些實施例中，COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽包含IKZF1 (例如，SEQ ID NO: 20)或IKZF3 (例如，SEQ ID NO: 19)之約10至約95個胺基酸殘基、約15至約90個胺基酸殘基、約20至約85個胺基酸殘基、約25至約80個胺基酸殘基、約30至約75個胺基酸殘基、約35至約70個胺基酸殘基、約40至約65個胺基酸殘基、約45至約65個胺基酸殘基、約50至約65個胺基酸殘基或約55至約65個胺基酸殘基。

【0259】 在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含IKZF2 (例如，SEQ ID NO: 21)之約10至約95個胺基酸殘基、約15至約90個胺基酸殘基、約20至約85個胺基酸殘基、約25至約80個胺基酸殘基、約30至約75個胺基酸殘基、約35至約70個胺基酸殘基、約40至約65個胺基酸殘基、約45至約65個胺基酸殘基、約50至約65個胺基酸殘基或約55至約65個胺基酸殘基。

【0260】 在一些實施例中，COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽包含β轉折(例如，IKZF3之β轉折)。在一些實施例中，COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽包含β轉折(例如，IKZF3之β轉折)及α螺旋(例如，IKZF3之α螺旋)。在一些實施例中，COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽包含IKZF3之胺基酸殘基136至170或136至180及/或236-249 (根據SEQ ID NO: 19編號)或與其基本上一致(例如，與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致)之胺基酸序列。在一些實施例中，COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽包含選自由SEQ ID NO: 1-6、11-15、40、41-43、77、78、84-86及100組成之群的胺基酸序列或與其基本

上一致(例如，與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致)之胺基酸序列。

【0261】在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含β轉折(例如，IKZF2之β轉折)。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含β轉折(例如，IKZF2之β轉折)及α螺旋(例如，IKZF2之α螺旋)。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含IKZF2之胺基酸殘基130-174及/或230-243(根據SEQ ID NO: 21編號)或與其基本上一致(例如，與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致)之胺基酸序列。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含選自由SEQ ID NO: 109、113及114組成之群的胺基酸序列或與其基本上一致(例如，與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致)之胺基酸序列。

【0262】在一些實施例中，COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽包含β轉折(例如，IKZF1之β轉折)。在一些實施例中，COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽包含β轉折(例如，IKZF1之β轉折)及α螺旋(例如，IKZF1之α螺旋)。

【0263】在一些實施例中，融合多肽之異源多肽在COF1或COF2(例如，沙立度胺及其衍生物，例如來那度胺、泊利度胺及沙立度胺)存在下或在COF3 (例如，揭示於表29中之化合物)存在下易於進行轉譯後修飾(例如，一或多個殘基處之泛素化)及降解。

【0264】視情況，COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及異源多肽可例如經由連接子以可操作方式連接，該連接子例如甘胺酸-絲胺酸連接子(例如，SEQ ID NO:28、37、38、39或99)。舉例而言，融合多肽可包括三個要素：COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結

合多肽，例如降解胺基酸序列(例如，降解決定子)之一部分；待降解之相關異源多肽；及分隔二者之連接子。異源多肽可為胞溶質蛋白、細胞核蛋白、跨膜蛋白(例如，包括一或多個跨膜域)或分泌之蛋白。舉例而言，相關之異源多肽可包括例如嵌合抗原受體(CAR)、CRISPR相關蛋白、CD8、CD19、CD22、轉錄因子(例如，STAT3、STAT5、NF-κB、β-連環蛋白、Notch、GLI或c-JUN)，例如如本文所描述。

【0265】 在一些實施例中，本發明之融合多肽進一步包含降解域。在一些實施例中，降解域具有與該融合多肽之第一表現量相關的第一狀態及與該融合多肽之第二表現量相關的第二狀態，其中該第二量相對於在穩定化合物存在下之該第一量增加例如至少2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍或30倍。在一些實施例中，降解域藉由異源裂解位點與COF1/CRBN結合多肽及異源多肽分隔開。在一些實施例中，降解域藉由異源裂解位點與COF2/CRBN結合多肽及異源多肽分隔開。在一些實施例中，降解域藉由異源裂解位點與COF3/CRBN結合多肽及異源多肽分隔開。

【0266】 在一些實施例中，融合多肽包含第一域及第二域，其中第一域包含降解域，且第二域包含COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及異源多肽。在一些實施例中，第一域及第二域由異源裂解位點分隔開。不希望受理論所束縛，融合多肽之表現量可藉由穩定化合物及COF1、COF2或COF3調節。在一些實施例中，在無穩定化合物存在下，降解域不能獲得適當構形且為與剩餘融合多肽一起藉由胞內降解路徑降解之標靶。在一些實施例中，在穩定化合物存在下，降解域採取適當構形且較不易藉由胞內降解路徑降解。在一些實施例中，在穩定化合物存在下，降解域之適當摺疊暴露異源裂解位點，引起異源裂解位點之裂

解及降解域自剩餘融合多肽之移除。融合多肽之含量可如上文所描述藉由COF1、COF2或COF3進一步調節。

【0267】在一些實施例中，降解域係選自雌激素受體(ER)域、FKB蛋白(FKBP)域或二氫葉酸還原酶(DHFR)域。在一些實施例中，降解域為雌激素受體(ER)域，例如降解域包含與SEQ ID NO: 46或48至少90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列，例如降解域包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列。在一些實施例中，降解域為雌激素受體(ER)域，且穩定化合物為巴多昔芬或4-羥基他莫昔芬(4-OHT)。在一些實施例中，降解域為FKB蛋白(FKBP)域，例如降解域包含與SEQ ID NO: 50至少90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列，例如降解域包含SEQ ID NO: 50之胺基酸序列。在一些實施例中，降解域為FKB蛋白(FKBP)域，且穩定化合物為Shield-1。在一些實施例中，降解域為二氫葉酸還原酶(DHFR)域，例如降解域包含與SEQ ID NO: 51至少90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列，例如降解域包含SEQ ID NO: 51之胺基酸序列。在一些實施例中，降解域為二氫葉酸還原酶(DHFR)域，且穩定化合物為甲氧苄啶。

【0268】因此，本文揭示融合多肽，其包括：異源多肽，COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽，及/或降解域，例如針對選擇性蛋白降解相關之多肽，以及編碼融合多肽之核酸分子、載體及細胞，例如包括前述融合多肽之宿主細胞。本文中所揭示之融合多肽及相關組合物可用於活化或不活化(例如降解)多種用於調節療法(例如分泌、細胞或跨膜療法(例如，CAR療法))、調節基因表現(例如，經由調節CRISPR/CAS系統之組分之表現及/或活性)、驗證標靶以及篩選文庫的靶

蛋白。另外揭示路用於選擇性調節(例如，降解)該等用於例如治療個體之融合多肽的方法。

【0269】 本文揭示之組合物及方法提供優於本領域已知調節系統之新穎及創新特徵，包括：COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽對蛋白質含量起作用(與mRNA相反)且引起對細胞中之現有及新生蛋白的有效降解(與阻斷初生蛋白之產生相反)。另外，COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽可具有較短長度，且COF1、COF2及COF3通常具有低分子量。

【0270】 不希望受理論所束縛，如實例16中所描述，COF1或COF2(例如，沙立度胺及其衍生物(例如，來那度胺、泊利度胺及沙立度胺))不會引起或實質上不會引起包含本文所描述之COF3/CRBN結合多肽之融合多肽(例如，包含本文所描述之CARB標記之融合多肽，例如包含含有選自由SEQ ID NO: 109、113及114組成之群的胺基酸序列之CARB標記的融合多肽)之降解。在一些實施例中，包含本文所描述之COF3/CRBN結合多肽之融合多肽在COF1或COF2存在下之降解不超過該融合多肽於相同條件下在COF3存在下之降解的1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%或20%。

【0271】 類似地，COF3 (例如，揭示於表29中之化合物)不會引起或實質上不會引起包含本文所描述之COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽之融合多肽(例如，包含本文所描述之HilD標記之融合多肽，例如包含含有選自由以下組成之群的胺基酸序列之HilD標記的融合多肽：SEQ ID NO: 1-6、11-15、40、41-43、77、78、84-86及100)的降解。在一些實施例中，包含本文所描述之COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽之融合

多肽在COF3存在下之降解不超過該融合多肽於相同條件下在COF1或COF2存在下之降解的1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%或20%。

【0272】因此，可使用COF1或COF2及COF3分別調節兩種靶多肽，一種經COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽(例如，本文中所描述之HilD標記)標記，另一種經COF3/CRBN結合多肽(例如，本文所描述之CARB標記)標記。舉例而言，表現經HilD標記之蛋白及經CARB標記之蛋白的細胞可經調節以僅表現經HilD標記之蛋白(例如，藉由使細胞與COF3接觸)，僅表現經CARB標記之蛋白(例如，藉由使細胞與COF1或COF2接觸)，或不表現任何蛋白(例如，藉由使細胞與COF1或COF2及COF3接觸)。

【0273】

定義

除非另作定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有與由一般熟習本發明所屬之技術者通常所理解相同的含義。

【0274】如本文所用，術語「式(I)化合物(COF1)/CRBN結合多肽」係指與COF1結合之多肽、與COF1及CRBN之複合物結合之多肽或在COF1存在下與CRBN結合之多肽。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽以低於10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、10^{-6}、10^{-7}或10^{-8} M (例如如藉由此項技術中公認之方法、例如Biacore所量測)之親和力(K_D)與COF1結合。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽以低於10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、10^{-6}、10^{-7}或10^{-8} M (例如如藉由此項技術中公認之方法、例如Biacore所量測)之親和力(K_D)與COF1及CRBN之複合物結合。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽以

低於10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、10^{-6}、10^{-7}或10^{-8} M (例如如藉由此項技術中公認之方法、例如Biacore所量測)之親和力(K_D)在COF1存在下與CRBN結合。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽在存在於融合多肽(例如，與異源多肽可操作地連接(例如，如本文所描述之融合多肽))中時會導致融合多肽之泛素化之增加。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽在存在於融合多肽(例如，與異源多肽可操作地連接(例如，如本文所描述之融合多肽))中時會導致融合多肽之降解之增加。在一些實施例中，COF1/CRBN結合多肽在存在於融合多肽(例如，與異源多肽可操作地連接(例如，如本文所描述之融合多肽))中時會導致融合多肽之不活化之增加。在一些實施例中，泛素化、降解及/或不活化之增加在COF1及泛素化接合酶複合物(例如，CRBN)之一或多種組分存在下發生。在一些實施例中，泛素化、降解及/或不活化相比於參考多肽之泛素化、降解及/或不活化增加至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、200%、500%、10倍、100倍、1000倍或更高，該參考多肽例如為：在無COF1存在下之具有COF1/CRBN結合多肽之參考融合多肽或無COF1/CRBN結合多肽之參考多肽。在一些實施例中，含有COF1/CRBN結合多肽之融合多肽之降解為泛素相依的。舉例而言，具有COF1/CRBN結合多肽之融合多肽中之一或多個胺基酸(例如離胺酸或甲硫胺酸)在COF1存在下經泛素化。

【0275】 如本文所用，術語「式(II)化合物(COF2)/CRBN結合多肽」係指與COF2結合之多肽、與COF2及CRBN之複合物結合之多肽或在COF2存在下與CRBN結合之多肽。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽以低於10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、10^{-6}、10^{-7}或10^{-8} M (例如如藉由此項技術中公

認之方法、例如Biacore所量測)之親和力(K_D)與COF2結合。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽以低於10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、10^{-6}、10^{-7}或10^{-8} M(例如如藉由此項技術中公認之方法、例如Biacore所量測)之親和力(K_D)與COF2及CRBN之複合物結合。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽以低於10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、10^{-6}、10^{-7}或10^{-8} M (例如如藉由此項技術中公認之方法、例如Biacore所量測)之親和力(K_D)在COF2存在下與CRBN結合。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽在存在於融合多肽(例如，與異源多肽可操作地連接(例如，如本文所描述之融合多肽))中時會導致融合多肽之泛素化之增加。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽在存在於融合多肽(例如，與異源多肽可操作地連接(例如，如本文所描述之融合多肽))中時會導致融合多肽之降解之增加。在一些實施例中，COF2/CRBN結合多肽在存在於融合多肽(例如，與異源多肽可操作地連接(例如，如本文所描述之融合多肽))中時會導致融合多肽之不活化之增加。在一些實施例中，泛素化、降解及/或不活化之增加在COF2及泛素化接合酶複合物(例如，CRBN)之一或多種組分存在下發生。在一些實施例中，泛素化、降解及/或不活化相比於參考多肽之泛素化、降解及/或不活化增加至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、200%、500%、10倍、100倍、1000倍或更高，該參考多肽例如為：在無COF2存在下之具有COF2/CRBN結合多肽之參考融合多肽或無COF2/CRBN結合多肽之參考多肽。在一些實施例中，含有COF2/CRBN結合多肽之融合多肽之降解為泛素相依的。舉例而言，具有COF2/CRBN結合多肽之融合多肽中之一或多個胺基酸(例如離胺酸或甲硫胺酸)在COF2存在下經泛素化。

【0276】如本文所用，術語「式(III)化合物(COF3)/CRBN結合多肽」係指與COF3結合之多肽、與COF3及CRBN之複合物結合之多肽或在COF3存在下與CRBN結合之多肽。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽以低於10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、10^{-6}、10^{-7}或10^{-8} M (例如如藉由此項技術中公認之方法、例如Biacore所量測)之親和力(K_D)與COF3結合。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽以低於10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、10^{-6}、10^{-7}或10^{-8} M (例如如藉由此項技術中公認之方法、例如Biacore所量測)之親和力(K_D)與COF3及CRBN之複合物結合。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽以低於10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、10^{-6}、10^{-7}或10^{-8} M (例如如藉由此項技術中公認之方法、例如Biacore所量測)之親和力(K_D)在COF3存在下與CRBN結合。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽在存在於融合多肽(例如，與異源多肽可操作地連接(例如，如本文所描述之融合多肽))中時會導致融合多肽之泛素化之增加。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽在存在於融合多肽(例如，與異源多肽可操作地連接(例如，如本文所描述之融合多肽))中時會導致融合多肽之降解之增加。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽在存在於融合多肽(例如，與異源多肽可操作地連接(例如，如本文所描述之融合多肽))中時會導致融合多肽之不活化之增加。在一些實施例中，泛素化、降解及/或不活化之增加在COF3及泛素化接合酶複合物(例如，CRBN)之一或多種組分存在下發生。在一些實施例中，泛素化、降解及/或不活化相比於參考多肽之泛素化、降解及/或不活化增加至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、200%、500%、10倍、100倍、1000倍或更高，該參考多肽例如為：在無COF3存在下之具

有COF3/CRBN結合多肽之參考融合多肽或無COF3/CRBN結合多肽之參考多肽。在一些實施例中，含有COF3/CRBN結合多肽之融合多肽之降解為泛素相依的。舉例而言，具有COF3/CRBN結合多肽之融合多肽中之一或多個胺基酸(例如離胺酸或甲硫胺酸)在COF3存在下經泛素化。

【0277】 如本文所用，「泛素化」係指泛素分子之增加，例如單一泛素(單泛素化)或超過一種泛素(例如，泛素分子鏈，或聚泛素化)。泛素化可藉由酶機制進行，該酶機制包括泛素活化酶(E1)、泛素結合酶(E2)及泛素接合酶(E3)中之一或多者。

【0278】 如本文所用，術語「CRBN」係指在人體內由*CRBN*基因或其片段或變異體(例如，與其基本上一致、例如與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列)編碼的蛋白質。Swiss-Prot寄存編號Q96SW2提供例示性人類CRBN胺基酸序列。

【0279】 如本文所用，「IKZF多肽」係指IKZF或其片段或變異體(例如，與其基本上一致、例如與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列)。

【0280】 如本文所用，術語「IKZF3」係指在人體內由*IKZF3*基因編碼之蛋白質。Swiss-Prot寄存編號Q9UKT9提供例示性人類IKZF3胺基酸序列。例示性人類IKZF3胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 19中。術語「IKZF3多肽」係指IKZF3或其片段或變異體(例如，與其基本上一致、例如與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列)。

【0281】 如本文所用，術語「IKZF1」係指在人體內由*IKZF1*基因編碼之蛋白質。Swiss-Prot寄存編號Q13422提供例示性人類IKZF1胺基酸

序列。例示性人類IKZF1胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 20中。術語「IKZF1多肽」係指IKZF1或其片段或變異體(例如，與其基本上一致、例如與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列)。

【0282】 如本文所用，術語「IKZF2」係指在人體內由IKZF2基因編碼之蛋白質。Swiss-Prot寄存編號Q9UKS7提供例示性人類IKZF2胺基酸序列。例示性人類IKZF2胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 21中。術語「IKZF2多肽」係指IKZF2或其片段或變異體(例如，與其基本上一致、例如與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列)。

【0283】 如本文所用，術語「IKZF4」係指在人體內由IKZF4基因編碼之蛋白質。Swiss-Prot寄存編號Q9H2S9提供例示性人類IKZF4胺基酸序列。例示性人類IKZF4胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 22中。術語「IKZF4多肽」係指IKZF4或其片段或變異體(例如，與其基本上一致、例如與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列)。

【0284】 如本文所用，術語「IKZF5」係指在人體內由IKZF5基因編碼之蛋白質。Swiss-Prot寄存編號Q9H5V7提供例示性人類IKZF5胺基酸序列。例示性人類IKZF5胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 23中。術語「IKZF5多肽」係指IKZF5或其片段或變異體(例如，與其基本上一致、例如與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列)。

【0285】 如本文所用，「融合多肽」或「嵌合多肽」係指單一連續

多肽中包括兩個或更多個異源胺基酸序列及/或蛋白域的多肽。在一些實施例中，兩個或更多個異源蛋白域直接地或例如經由連接子間接地共價連接。

【0286】 如本文所用，術語「雌激素受體(ER)」係指在人體內由*ESR1*基因編碼之蛋白質。Swiss-Prot寄存編號P03372提供例示性人類雌激素受體(ER)胺基酸序列。「雌激素受體(ER)域」係指雌激素受體或其片段或變異體(例如，與其基本上一致、例如與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致之胺基酸序列)。例示性雌激素受體(ER)域胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 44、46及48中。例示性雌激素受體(ER)域核苷酸序列提供於SEQ ID NO: 45、47及49中。

【0287】 如本文所用，「FKB蛋白(FKBP)域」係指FKBP或其片段或變異體。例示性FKB蛋白(FKBP)域胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 50中。

【0288】 如本文所用，術語「二氫葉酸還原酶(DHFR)」係指在人體內由*DHFR*基因編碼之蛋白質。Swiss-Prot寄存編號P00374提供例示性人類二氫葉酸還原酶(DHFR)胺基酸序列。「二氫葉酸還原酶(DHFR)域」係指DHFR或其片段或變異體。例示性二氫葉酸還原酶(DHFR)域胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 51中。

【0289】 如本文所用，術語「降解域」係指融合多肽之當在穩定化合物存在下表現時採取穩定構形的域。在當表現於相關細胞中時不存在穩定構形的情況下，大部分降解域(，通常與其融合之任何蛋白)將由內源細胞機制降解。值得注意的是，降解域並非蛋白質之天然存在域，而是經工程改造成在不與穩定化合物接觸時為不穩定的。因此，可藉由以下特徵鑑

別降解域：(1)並非天然存在；(2)其表現經由增加或減少降解比率而以共轉譯方式或在轉譯後經調節；(3)降解比率在穩定化合物存在下實質上減少。在一些實施例中，在不存在穩定化合物之情況下，融合多肽之降解域或其他域在細胞中或細胞上實質上不可偵測。在一些實施例中，降解域在無穩定化合物存在下處於去穩定狀態。在一些實施例中，降解域在無穩定化合物存在下不會自締合，例如不會均二聚合。在一些實施例中，降解域與異源蛋白酶裂解位點融合，其中在穩定化合物存在下，異源蛋白酶裂解位點之裂解比無穩定化合物存在下更高效。

【0290】 降解域並非如PCT申請案第PCT/US2017/027778號中所定義之聚集域。

【0291】「穩定化合物(stabilization compound或stabilizing compound)」意謂如下化合物：當添加至表現降解域之細胞時，其使降解域及與其融合之任何蛋白質穩定且降低其隨後降解之比率。穩定化合物可為天然存在或合成的。

【0292】 術語「異源多肽」意謂如下胺基酸序列(例如，蛋白域)，其不同於COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽(例如，至少一個胺基酸不同)且並非活性螢光素酶域或具有螢光素酶序列。在一些實施例中，異源多肽並非報導子多肽，例如螢光素酶、綠色螢光蛋白或β-半乳糖。在一些實施例中，異源多肽包含來自或來源於哺乳動物多肽、細菌多肽、病毒多肽、植物多肽、酵母菌多肽、真菌多肽、古菌多肽或魚(例如斑馬魚)多肽之胺基酸序列。在一些實施例中，異源多肽包含表2中之多肽，例如細胞質及/或細胞核多肽、分泌性多肽或如表2中所描述之跨膜多肽。

【0293】 此外，「異源蛋白酶裂解位點」意謂如下蛋白酶裂解位點，其具有不同於與其融合之一或多個蛋白域的來源(例如，其並非天然地與其他參考域中之至少一者融合)。

【0294】 「蛋白酶」意謂基於待裂解蛋白中存在裂解位點而裂解另一蛋白質的蛋白質。

【0295】 「胞內蛋白酶」意謂本身表現於相關細胞內部的蛋白酶。

【0296】 「胞外蛋白酶」意謂本身表現於生物體(例如，哺乳動物)中且在細胞外部分泌或暴露於細胞外部(例如，血液中或皮膚表面)的蛋白酶。

【0297】 如本文所用，術語「裂解」係指諸如核酸分子之主鏈中之共價鍵之斷裂或肽鍵之水解。裂解可藉由多種方法，包括(但不限於)磷酸二酯鍵之酶或化學水解引發。單股裂解及雙股裂解兩者皆可能。雙股裂解可因兩個相異單股裂解事件而發生。

【0298】 本文在下文中描述額外術語。

【0299】 術語「一(a及an)」係指冠詞之一個或超過一個(亦即，至少一個)語法對象。舉例而言，「一元素」意謂一個元素或超過一個元素。

【0300】 當涉及諸如量、時距及其類似物之可量測值時，術語「約」意欲涵蓋相較於指定值±20%，或在一些情況下±10%，或在一些情況下±5%，或在一些情況下±1%，或在一些情況下±0.1%之變化，因為此類變化適合於進行所揭示之方法。

【0301】 如本文所用之術語「抗體」係指蛋白質或來源於與抗原特異性結合之免疫球蛋白分子的多肽序列。抗體可為多株或單株、多鏈或單鏈或完整之免疫球蛋白，且可來源於天然來源或重組來源。抗體可為免疫

球蛋白分子之四聚體。

【0302】 術語「抗體片段」係指保留與抗原之抗原決定基特異性相互作用(例如，藉由結合、位阻、穩定化/去穩定化、空間分佈)之能力之抗體的至少一部分。抗體片段之實例包括(但不限於)Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv片段、scFv抗體片段、二硫鍵連接之Fvs (sdFv)、由VH及CH1域組成之Fd片段、線性抗體、諸如sdAb之單域抗體(VL或VH)、駱駝科VHH域、由諸如二價片段之抗體片段形成的多特異性抗體(包含在鉸鏈區經二硫橋鍵連接之兩個Fab片段)，及經分離CDR或抗體之其他抗原決定基結合片段。抗原結合片段亦可併入單域抗體、最大抗體(maxibody)、微型抗體(minibody)、奈米抗體(nanobody)、胞內抗體(intrabody)、雙功能抗體(diabody)、三功能抗體(triabody)、四功能抗體(tetrabody)、v-NAR及雙-scFv中(參見例如Hollinger及Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005)。抗原結合片段亦可接枝至基於多肽之骨架，諸如III型纖維結合蛋白(Fn3) (參見美國專利第6,703,199號，其描述纖維結合蛋白多肽微型抗體)。

【0303】 術語「抗體重鏈」係指以天然存在之構形存在於抗體分子中且通常決定抗體所屬類別的兩種類型之多肽鏈中之較大者。

【0304】 術語「抗體輕鏈」係指以其天然存在之構形存在於抗體分子中之兩種類型之多肽鏈中之較小者。卡帕(κ)及拉姆達(λ)輕鏈係指兩種主要抗體輕鏈同型。

【0305】 術語「抗原」、「Ag」或「抗原分子」係指引起免疫反應之分子。此免疫反應可涉及抗體產生或特異免疫勝任細胞之活化或兩者。在一些實施例中，抗原為任何大分子，包括所有蛋白質或肽。在其他實施例

中，抗原來源於重組或基因組DNA。因此，包含編碼引發免疫反應之蛋白質之核苷酸序列或部分核苷酸序列的任何DNA編碼「抗原」(當在本文中使用彼術語時)。

【0306】 抗原不必僅由基因之全長核苷酸序列編碼。在實施例中，抗原包括(但不限於)使用超過一個基因之部分核苷酸序列及以不同組合排列此等核苷酸序列以編碼引發所需免疫反應之多肽。在一實施例中，抗原完全不必由「基因」編碼。在一個實施例中，抗原可經合成產生或可來源於生物樣本，或可為除多肽外的大分子。此生物樣本可包括(但不限於)組織樣本、腫瘤樣本、細胞或具有其他生物組分之流體。在實施例中，抗原包括例如碳水化合物(例如，單醣、雙醣、寡醣及多醣)。

【0307】 術語「抗原呈現細胞」或「APC」係指在表面上呈現與主要組織相容複合物(MHC's)複合之外來抗原的免疫系統細胞，諸如輔助細胞(例如B細胞、樹突狀細胞及其類似物)。T細胞可使用其T細胞受體(TCR)識別此等複合體。APC處理抗原且將其呈現給T細胞。

【0308】 術語「嵌合抗原受體」或者「CAR」係指一組多肽，在最簡單實施例中通常為兩種多肽，當在免疫效應細胞中時，其向細胞提供針對靶細胞(通常為癌細胞)之特異性及胞內信號產生。在一些實施例中，CAR包含至少一個胞外抗原結合域、跨膜域及細胞質信號傳導域(在本文中亦稱為「胞內信號傳導域」)，其包含來源於如下文所定義之刺激分子及/或共刺激分子的功能性信號傳導域。在一些實施例中，該組多肽在相同多肽鏈中(例如包含嵌合融合蛋白)。在一些實施例中，該組多肽彼此不相鄰，例如在不同多肽鏈中。在一些實施例中，該組多肽彼此不相鄰，例如在不同多肽鏈中。在一些實施例中，該組多肽包括二聚合開關，其在存

在二聚合分子時可使多肽彼此偶合，例如可使抗原結合域偶合至胞內信號傳導域。在一個態樣中，刺激分子為與T細胞受體複合物締合之ξ鏈。在一個態樣中，細胞質信號傳導域包含主要信號傳導域(例如，CD3-ξ之主要信號傳導域)。在一個態樣中，細胞質信號傳導域進一步包含一或多個來源於至少一個如下所定義之共刺激分子的功能性信號傳導域。在一個態樣中，CAR之共刺激分子係選自本文所描述之共刺激分子，例如4-1BB (亦即，CD137)、CD27、ICOS及/或CD28。在一個態樣中，CAR包含嵌合融合蛋白，其包含胞外抗原結合域、跨膜域及包含來源於刺激分子之功能性信號傳導域的胞內信號傳導域。在一態樣中，CAR包含嵌合融合蛋白，其包含胞外抗原結合域、跨膜域及包含來源於刺激分子之功能性信號傳導域及來源於刺激分子之功能性信號傳導域的胞內信號傳導域。在一個態樣中，CAR包含嵌合融合蛋白，其包含胞外抗原結合域、跨膜域及包含來源於一或多個共刺激分子之兩個功能性信號傳導域及來源於刺激分子之功能性信號傳導域的胞內信號傳導域。在一個態樣中，CAR包含嵌合融合蛋白，其包含胞外抗原結合域、跨膜域及包含來源於一或多個共刺激分子之至少兩個功能性信號傳導域及來源於刺激分子之功能性信號傳導域的胞內信號傳導域。在一個態樣中，CAR在CAR融合蛋白之胺基端(N端)包含視情況存在之前導序列。在一個態樣中，CAR在胞外抗原結合域之N端進一步包含前導序列，其中該前導序列視情況在細胞加工期間自抗原結合域(例如scFv)裂解且使CAR定位至細胞膜。

【0309】 術語「癌症」係指特徵為異常細胞之不受控生長的疾病。癌細胞可局部擴散或經由血流及淋巴系統擴散至身體其他部分。本文描述各種癌症之實例且其包括(但不限於)乳癌、前列腺癌、卵巢癌、宮頸癌、

皮膚癌、胰臟癌、結腸直腸癌、腎癌、肝癌、腦癌、淋巴瘤、白血病、肺癌及類似癌症。術語「腫瘤」與「癌症」在本文中可互換使用，例如兩個術語涵蓋實體及液體，例如瀰漫性或循環腫瘤。如本文所用，術語「癌症」或「腫瘤」包括惡化前以及惡性癌症及腫瘤。

【0310】視上下文而定，「CAR分子」係指CAR (例如，CAR多肽)、編碼CAR之核酸或兩者。

【0311】包含靶向特定腫瘤抗原X (諸如本文所描述之彼等抗原)之抗原結合域(例如，scFv或TCR)之CAR亦稱為XCAR。舉例而言，包含靶向CD19或BCMA之抗原結合域的CAR分別被稱為CD19CAR或BCMACAR。

【0312】如本文所用，術語「BCMA」係指B細胞成熟抗原。BCMA(亦稱為TNFRSF17、BCM或CD269)為腫瘤壞死受體(TNFR)家族之成員且主要表現在末端分化之B細胞，例如記憶B細胞及漿細胞上。其配位體被稱為TNF家族之B細胞活化因子(BAFF)及增殖誘導配位體(APRIL)。BCMA參與調節漿細胞之存活以維持長期體液免疫性。BCMA之基因在染色體16上編碼，產生長度為994個核苷酸之主要mRNA轉錄物(NCBI寄存NM_001192.2)，該轉錄物編碼184個氨基酸之蛋白質(NP_001183.2)。已描述來源於BCMA基因座之第二反義轉錄物，其可在調節BCMA表現中起作用。(Laabi Y.等人，Nucleic Acids Res., 1994, 22:1147-1154)。額外轉錄物變異體已經描述具有未知的意義(Smirnova AS等人Mol Immunol., 2008, 45(4):1179-1183。A 已鑑別第二同功異型物，亦稱為TV4 (Uniprot標識符Q02223-2) 如本文所用，「BCMA」包括包含全長野生型BCMA之突變(例如點突變)、片段、插入、缺失及剪接變

異體之蛋白質。

【0313】 如本文所用，術語「CD19」係指分化簇19蛋白，其為白血病前驅體細胞上可偵測之抗原決定子。人類及鼠類胺基酸及核酸序列可見於諸如GenBank、UniProt及Swiss-Prot之公共資料庫中。舉例而言，人類CD19之胺基酸序列可作為UniProt/Swiss-Prot寄存編號P15391被找到，且編碼人類CD19之核苷酸序列可見於寄存編號NM_001178098。如本文所用，「CD19」包括包含全長野生型CD19之突變(例如，點突變)、片段、插入、缺失及剪接變異體之蛋白質。

【0314】 CD19表現於大部分B譜系癌症上，包括例如急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴細胞白血病及非霍奇金淋巴瘤。表現CD19之其他細胞提供於下文「與CD19之表現相關之疾病」之定義中。其亦為B細胞祖細胞之早期標記物。參見例如Nicholson等人 Mol. Immun. 34(16-17):1157-1165 (1997)。在一個態樣中，CART之抗原結合部分識別且結合CD19蛋白之胞外域內之抗原。在一個態樣中，CD19蛋白表現於癌細胞上。

【0315】 如本文所用，術語「CD20」係指已知在B細胞上可偵測之抗原決定子。人類CD20亦稱作跨膜4-域，子族A，成員1 (MS4A1)。人類及鼠類胺基酸及核酸序列可見於諸如GenBank、UniProt及Swiss-Prot之公共資料庫中。舉例而言，人類CD20之胺基酸序列可見於寄存編號NP_690605.1及NP_068769.2，且編碼人類CD20之轉錄變異體1及3之核苷酸序列可分別見於寄存編號NM_152866.2及NM_021950.3。在一個態樣中，CAR之抗原結合部分識別且結合CD20蛋白之胞外域內之抗原。在一個態樣中，CD20蛋白表現於癌細胞上。如本文所用，「CD20」包括包

含全長野生型CD20之突變(例如點突變)、片段、插入、缺失及剪接變異體之蛋白質。

【0316】 如本文所用，術語「CD22」係指已知在白血病前驅體細胞上可偵測之抗原決定子。人類及鼠類胺基酸及核酸序列可見於諸如GenBank、UniProt及Swiss-Prot之公共資料庫中。舉例而言，同功異型物1-5人類CD22之胺基酸序列可分別見於寄存編號NP 001762.2、NP 001172028.1、NP 001172029.1、NP 001172030.1及NP 001265346.1，且編碼人類CD22之變異體1-5之核苷酸序列可分別見於寄存編號NM 001771.3、NM 001185099.1、NM 001185100.1、NM 001185101.1及NM 001278417.1。在一個態樣中，CAR之抗原結合部分識別且結合CD22蛋白之胞外域內之抗原。在一個態樣中，CD22蛋白表現於癌細胞上。如本文所用，「CD22」包括包含全長野生型CD22之突變(例如點突變)、片段、插入、缺失及剪接變異體之蛋白質。

【0317】 如本文所用，術語「CD123」係指已知在一些惡性血液癌細胞，例如白血病細胞上可偵測之抗原決定子。人類及鼠類胺基酸及核酸序列可見於諸如GenBank、UniProt及Swiss-Prot之公共資料庫中。舉例而言，人類CD123之胺基酸序列可見於寄存編號NP_002174.1 (同功異型物1前驅體)、NP_001254642.1 (同功異型物2前驅體)，且編碼其之mRNA序列可見於寄存編號NM_002183.3 (變異體1)、NM_001267713.1 (變異體2)。在一個態樣中，CAR之抗原結合部分識別且結合CD123蛋白之胞外域內之抗原。在一個態樣中，CD123蛋白表現於癌細胞上。如本文所用，「CD123」包括包含全長野生型CD123之突變(例如點突變)、片段、插入、缺失及剪接變異體之蛋白質。

【0318】 包含抗體或其抗體片段之CAR之部分可以多種形式存在，其中抗原結合域表現為相鄰多肽鏈之一部分，包括例如單域抗體片段(sdAb)、單鏈抗體(scFv)、人類化抗體或雙特異性抗體(Harlow等人，1999, 於: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY中；Harlow等人，1989, 於: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York中；Houston等人，1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883；Bird等人，1988, Science 242:423-426)。在一個態樣中，本發明之CAR組合物之抗原結合域包含抗體片段。在另一態樣中，CAR包含含有scFv之抗體片段。

【0319】 術語「同源抗原分子」係指本文所描述之任何抗原。在一個實施例中，其係指藉由CAR分子、例如本文所描述之任何CAR識別、例如靶向之抗原。在另一實施例中，其係指本文所描述之癌症相關抗原。在一個實施例中，同源抗原分子為重組分子。

【0320】 術語「保守序列修飾」係指胺基酸修飾不顯著影響或改變含有該胺基酸序列之抗體或抗體片段之結合特徵。此類保守修飾包括胺基酸取代、添加及缺失。修飾可藉由此項技術中已知之標準技術(諸如定點突變誘發及PCR介導之突變誘發)引入本發明之抗體或抗體片段中。保守胺基酸取代為胺基酸殘基經具有類似側鏈之胺基酸殘基置換之取代。此項技術中已定義具有類似側鏈之胺基酸殘基家族。此等家族包括具有鹼性側鏈(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電極性側鏈(例如甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸、色胺酸)、非極性側鏈(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸)、β分支鏈側鏈(例如蘇胺

酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)之胺基酸。因此，本文所描述之相關多肽(例如，CAR)內之一或多個胺基酸殘基可經來自相同側鏈家族之其他胺基酸殘基置換，且可使用本文所描述之功能性分析測試改變之相關多肽(例如，CAR)。

【0321】 術語「共刺激分子」係指T細胞上之同源結合搭配物，其與共刺激配位體特異性結合，進而藉由T細胞介導共刺激反應，諸如(但不限於)增殖。共刺激分子為除抗原受體或其配位體以外的細胞表面分子，其為有效免疫反應所需。共刺激分子包括(但不限於)MHC I類分子、TNF受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞介素受體、整合素、信號傳導淋巴球性活化分子(SLAM蛋白)、活化NK細胞受體、BTLA、鐸配位體受體、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、4-1BB (CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ 、IL2Rγ 、IL7Rα 、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、

LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a及與CD83特異性結合之配位體。共刺激胞內信號傳導域係指共刺激分子之胞內部分。胞內信號傳導域可包含其所源自之分子的整個胞內部分或整個原生胞內信號傳導域，或其功能片段。胞內信號傳導域可包含其所源自之分子的整個胞內部分或整個原生胞內信號傳導域，或其功能片段。

【0322】 當在本文中使用「來源於」時，該術語指示第一與第二分子之間的關係。其一般係指第一分子與第二分子之間的結構相似性，且不涵蓋或包括對來源於第二分子之第一分子的方法或來源限制。舉例而言，在來源於CD3ζ分子之胞內信號傳導域之情況下，胞內信號傳導域保留足夠滿足以下之CD3ζ結構：具有所需功能，亦即在適當條件下產生信號之能力。其不涵蓋或包括對產生胞內信號傳導域之特定方法之限制，例如其並不意謂，為提供胞內信號傳導域，吾人必須以CD3ζ序列開始且刪除不必要序列，或施加突變以達成胞內信號傳導域。

【0323】 如本文所描述之片語「與腫瘤抗原之表現相關之疾病」包括(但不限於)如本文所描述之與腫瘤抗原之表現相關之疾病或如本文所描述之與表現腫瘤抗原之細胞相關之病況，包括例如增生性疾病，諸如癌症或惡性病或癌變前病況，諸如骨髓發育不良、骨髓發育不良症候群或白血病前驅症；或如本文所描述之與表現腫瘤抗原之細胞相關之非癌症相關適應症。在一個實施例中，如本文所描述的與腫瘤抗原之表現相關之癌症為血液癌。在一個實施例中，如本文所描述的與腫瘤抗原之表現相關之癌症為實體癌症。如本文所描述的與腫瘤抗原之表現相關之其他疾病包括(但不限於)例如如本文所描述的與腫瘤抗原之表現相關的非常型及/或非典型癌症、惡性腫瘤、癌變前病況或增生性疾病。如本文所描述的與腫瘤抗原

之表現相關之非癌症相關適應症包括(但不限於)例如自體免疫疾病(例如，狼瘡)、發炎性病症(過敏及哮喘)及移植。在一些實施例中，表現腫瘤抗原之細胞表現或在任何時間表現編碼腫瘤抗原之mRNA。在一實施例中，表現腫瘤抗原之細胞產生腫瘤抗原蛋白(例如，野生型或突變型)，且腫瘤抗原蛋白可以正常含量或降低之含量存在。在一實施例中，表現腫瘤抗原之細胞在某一時刻產生可偵測含量之腫瘤抗原蛋白，且隨後實質上不產生可偵測之腫瘤抗原蛋白。

【0324】片語「與CD19之表現相關之疾病」包括(但不限於)與表現CD19 (例如，野生型或突變CD19)之細胞相關之疾病或與表現或在任何時間表現CD19 (例如，野生型或突變CD19)之細胞相關之病況，包括例如增生性疾病，諸如癌症或惡性腫瘤或癌變前病況，諸如骨髓發育不良、骨髓發育不良症候群或白血病前驅症；或與表現CD19之細胞相關之非癌症相關適應症。為避免疑問，與CD19之表現相關之疾病可包括與當前不表現CD19之細胞相關之病況，例如因為CD19表現已下調，例如由於用靶向CD19之分子(例如，CD19 CAR)處理，但其在同一時間表現CD19。在一個態樣中，與CD19之表現相關之癌症為血液癌。在一個態樣中，血液癌為白血病或淋巴瘤。在一個態樣中，與CD19之表現相關之癌症包括癌症及惡性腫瘤，包括(但不限於)例如一或多種急性白血病，包括(但不限於)例如急性骨髓白血病(AML)、B細胞急性淋巴白血病(BALL)、T細胞急性淋巴白血病(TALL)、急性淋巴白血病(ALL)；一或多種慢性白血病，包括(但不限於)例如慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴白血病(CLL)。與CD19之表現相關之額外癌症或血液病況包含(但不限於)例如B細胞前淋巴球性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突狀細胞腫瘤、勃奇氏淋巴瘤、彌漫性

大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴增生病況、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤(MCL)、邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良及骨髓發育不良症候群、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、漿母細胞淋巴瘤、漿細胞樣樹突狀細胞腫瘤、華氏巨球蛋白血症、骨髓增生性腫瘤；組織細胞病症(例如，肥大細胞病症或母細胞性漿細胞樣樹突狀細胞腫瘤)；肥大細胞病症，例如全身性肥大細胞增多症或肥大細胞白血病；B細胞前淋巴球性白血病、漿細胞骨髓瘤及「白血病前驅症」(其為由骨髓血細胞無效產生(或發育不良)聯合之血液病況的不同集合)及類似者。

【0325】 與表現CD19表現相關之其他疾病包括(但不限於)例如與CD19之表現相關的非常型及/或非典型癌症、惡性腫瘤、癌變前病況或增生性疾病。與CD19之表現相關之非癌症相關適應症包括(但不限於)例如自體免疫疾病(例如，狼瘡)、發炎性病症(過敏及哮喘)及移植。在一些實施例中，表現CD19之細胞表現或在任何時間表現CD19 mRNA。在一實施例中，表現CD19之細胞產生CD19蛋白(例如，野生型或突變型)，且CD19蛋白可以正常含量或降低之含量存在。在實施例中，表現CD19之細胞在某一時刻產生可偵測含量之CD19蛋白，且隨後實質上不產生可偵測之CD19蛋白。

【0326】 在一些實施例中，表現腫瘤抗原之細胞表現或在任何時間表現編碼腫瘤抗原之mRNA。在一實施例中，表現腫瘤抗原之細胞產生腫瘤抗原蛋白(例如，野生型或突變型)，且腫瘤抗原蛋白可以正常含量或降低之含量存在。在一實施例中，表現腫瘤抗原之細胞在某一時刻產生可偵測含量之腫瘤抗原蛋白，且隨後實質上不產生可偵測之腫瘤抗原蛋白。在

其他實施例中，疾病為CD19陰性癌症，例如CD19陰性復發性癌症。在一些實施例中，表現腫瘤抗原(例如，CD19)之細胞表現或在任何時間表現編碼腫瘤抗原之mRNA。在一個實施例中，表現腫瘤抗原(例如，CD19)之細胞產生腫瘤抗原蛋白(例如野生型或突變型)，且腫瘤抗原蛋白可以正常含量或降低含量存在。在一實施例中，表現腫瘤抗原(例如，CD19)之細胞在某一時刻產生可偵測含量之腫瘤抗原蛋白，且隨後實質上不產生可偵測腫瘤抗原蛋白。

【0327】 術語「效應功能」係指細胞之特殊功能。T細胞之效應功能例如可為溶胞活性或輔助活性，包括分泌細胞介素。術語「編碼」係指諸如基因、cDNA或mRNA之聚核苷酸中之核苷酸之特異性序列在生物過程中充當合成其他聚合物及大分子之模板的固有特性，該等聚合物及大分子具有已確定之核苷酸序列(例如rRNA、tRNA及mRNA)或已確定之胺基酸序列及由其獲得之生物特性。因此，若與基因相對應之mRNA之轉錄及轉譯在細胞或其他生物系統中產生蛋白質，則基因、cDNA或RNA編碼該蛋白質。核苷酸序列與mRNA序列一致且通常提供於序列表中的編碼股與用作基因或cDNA轉錄之模板的非編碼股均可稱為編碼基因或cDNA之蛋白質或其他產物。

【0328】 術語「內源性」係指來自或在生物體、細胞、組織或系統內部產生之任何物質。

【0329】 術語「外源性」係指自生物體、細胞、組織或系統外部引入或產生之任何物質。

【0330】 術語「表現」係指啟動子驅動之特定核苷酸序列之轉錄及/或轉譯。

【0331】 術語「4-1BB」係指如GenBank寄存編號AAA62478.2提供之具有胺基酸序列之TNFR超家族的成員或來自非人類物種(例如，小鼠、嚙齒動物、猴、猿及類似者)之等效殘基；且「4-1BB共刺激域」定義為GenBank寄存編號AAA62478.2之胺基酸殘基214-255或來自非人類物種(例如，小鼠、嚙齒動物、猴、猿及類似者)之等效殘基。在一個態樣中，「4-1BB共刺激域」為以SEQ ID NO: 158形式提供之序列或來自非人類物種(例如，小鼠、嚙齒動物、猴、猿及類似者)之等效殘基。

【0332】 術語「表現載體」係指包含重組聚核苷酸之載體，該重組聚核苷酸包含與待表現之核苷酸序列可操作地連接之表現控制序列。表現載體包含足夠順式作用元素用於表現；用於表現之其他元素可由宿主細胞供應或在活體外表現系統中。表現載體包括此項技術中已知之全部，包括併入重組聚核苷酸之黏質體、質體(例如裸露或含於脂質體中)及病毒(例如慢病毒、反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)。

【0333】 術語「同源」或「一致性」係指在兩個聚合分子之間，例如在諸如兩個DNA分子或兩個RNA分子之兩個核酸分子之間，或在兩個多肽分子之間的次單元序列一致性。當兩個分子中之次單元位置由相同單體次單元佔據時；例如若兩個DNA分子中之每一者中之位置均由腺嘌呤佔據，則其在彼位置處為同源或一致的。兩個序列之間的同源性為匹配或同源位置數目之直接函數；例如若兩個序列中之位置有一半(例如長度為十個次單元之聚合物中之五個位置)同源，則該兩個序列為50%同源；若90%之位置(例如10個中之9個)匹配或同源，則該兩個序列為90%同源。

【0334】 本發明之組合物及方法涵蓋具有指定序列，或與其基本上一致或類似之序列，例如與指定序列具有至少85%、90%、95%一致性或

更高一致性之序列的多肽及核酸。在胺基酸序列之上下文中，術語「基本上一致」在本文中用於指第一胺基酸含有足夠或最小數目之i)與第二胺基酸序列中之所比對胺基酸殘基一致或ii)為第二胺基酸序列中之所比對胺基酸殘基之保守取代的胺基酸殘基，使得第一及第二胺基酸序列可具有共同結構域及/或共同功能活性。舉例而言，胺基酸序列含有與參考序列(例如本文所提供之序列)具有至少約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的共同結構域。

【0335】 在核苷酸序列之上下文中，術語「基本上一致」在本文中用於指第一核酸序列含有足夠或最小數目的與第二核酸序列中之所比對核苷酸一致之核苷酸，使得第一及第二核苷酸序列編碼具有共同功能活性之多肽，或編碼共同的結構多肽域或共同的功能多肽活性。舉例而言，核苷酸序列與參考序列(例如本文所提供之序列)具有至少約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性。

【0336】 術語「變異體」係指具有與天然存在之序列基本上一致之胺基酸序列或由基本上一致之核苷酸序列編碼的多肽。在一些實施例中，變異體為功能變異體。

【0337】 術語「功能變異體」係指具有與天然存在之序列基本上一致之胺基酸序列或由基本上一致之核苷酸序列編碼且能夠具有天然存在之序列之一或多個活性的多肽。

【0338】 術語序列X之「COF1/CRBN結合變異體」係指如下多肽：(1)具有與序列X基本上一致之胺基酸序列，及(2)與COF1結合、與COF1及CRBN之複合物結合或在COF1存在下與CRBN結合。

【0339】 術語序列X之「COF2/CRBN結合變異體」係指如下多

肽：(1)具有與序列X基本上一致之胺基酸序列，及(2)與COF2結合、與COF2及CRBN之複合物結合或在COF2存在下與CRBN結合。

【0340】術語序列X之「COF3/CRBN結合變異體」係指如下多肽：(1)具有與序列X基本上一致之胺基酸序列，及(2)與COF3結合、與COF3及CRBN之複合物結合或在COF3存在下與CRBN結合。

【0341】當在本文中使用術語「免疫效應細胞」時，其係指參與免疫反應，例如促進免疫效應反應之細胞。免疫效應細胞之實例包括T細胞，例如α/β T細胞及γ/δ T細胞、B細胞、自然殺手(NK)細胞、自然殺手T(NKT)細胞、肥大細胞及骨髓衍生吞噬細胞。

【0342】當在本文中使用術語「免疫效應功能或免疫效應反應」時，其係指例如免疫效應細胞之增強或促進靶細胞之免疫侵襲的功能或反應。例如，免疫效應功能或反應係指T或NK細胞促進靶細胞之殺滅或生長或增殖之抑制的特性。在T細胞之情況下，主要刺激及共刺激為免疫效應功能或反應之實例。

【0343】術語「抑制」或「抑制劑」包括給定分子，例如CD19、CD20、CD10、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b、間皮素或CD79a之某一參數，例如活性之減小。舉例而言，此術語包括CD20、CD10、CD19、CD22、CD34、CD123、FLT-3、ROR1、CD79b、CD179b、間皮素或CD79a之活性之至少5%、10%、20%、30%、40%或更多之活性抑制。因此，抑制無需為100%。可如本文所描述或藉由此項技術中已知之分析測定抑制劑之活性。

【0344】當在本文中使用術語「胞內信號傳導域」時，其係指分子之胞內部分。胞內信號傳導域可產生促進含有細胞(例如CART細胞)之

CAR之免疫效應功能的信號。免疫效應功能之實例(例如在CART細胞中)包括溶胞活性及輔助活性，包括細胞介素分泌。在實施例中，胞內信號傳導域為轉導效應功能信號及導引細胞執行特殊功能的蛋白質之部分。儘管可採用整個胞內信號傳導域，但在多數情況下，不必使用整條鏈。就使用胞內信號傳導域之截短部分而言，此類截短部分只要轉導效應功能信號即可用於替代完整鏈。術語胞內信號傳導域因此意欲包括足以轉導效應功能信號之胞內信號傳導域的截短部分。

【0345】 在一實施例中，胞內信號傳導域可包含主要胞內信號傳導域。例示性主要胞內信號傳導域包括來源於負責主要刺激或抗原相依模擬之分子的主要胞內信號傳導域。在實施例中，胞內信號傳導域可包含共刺激胞內域。例示性共刺激胞內信號傳導域包括來源於負責共刺激信號或抗原獨立刺激之分子的共刺激胞內信號傳導域。舉例而言，在CART之情況下，主要胞內信號傳導域可包含T細胞受體之細胞質序列，且共刺激胞內信號傳導域可包含來自共受體或共刺激分子之細胞質序列。

【0346】 主要胞內信號傳導域可包含已知為基於免疫受體酪胺酸之活化模體或ITAM的信號傳導模體。含有ITAM之主要細胞質信號傳導序列之實例包括(但不限於)來源於以下之彼等序列：CD3 ξ、FcR γ、FcR β、CD3 γ、CD3 δ、CD3 ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b、CD278(「ICOS」)、FcεRI、CD66d、CD32、DAP10及DAP12。

【0347】 術語「經分離」意謂自天然狀態改變或移除。舉例而言，天然存在於活動物中之核酸或肽並非「經分離的」，但自其天然狀態之共存物質部分或完全分離之相同核酸或肽為「經分離的」。經分離之核酸或蛋白質可以實質上純化形式存在，或可存在於諸如宿主細胞之非原生環境

中。

【0348】 如本文所用，術語「間皮素」係指40 kDa蛋白質(間皮素)，其藉由糖基磷脂醯肌醇(GPI)鍵及胺基端31 kDa脫落片段(稱作巨核細胞增強因子(MPF))錨定於細胞膜。兩個片段含有N-糖基化位點。該術語亦指具有40 kDa羧基端片段之可溶性剪接變異體，亦稱為「可溶性間皮素/MPF相關」。較佳地，該術語係指GenBank寄存編號AAH03512.1之人類間皮素及其天然裂解部分，例如表現於細胞膜、例如癌細胞膜上之部分。如本文所用，「間皮素」包括包含全長野生型間皮素之突變(例如點突變)、片段、插入、缺失及剪接變異體之蛋白質。

【0349】 除非另外指定，否則「編碼胺基酸序列之核苷酸序列」包括為彼此之簡併型式且編碼相同胺基酸序列之所有核苷酸序列。片語編碼蛋白質或RNA之核苷酸序列亦可包括內含子，其達到編碼蛋白質之核苷酸序列可在一些型式中含有內含子之程度。

【0350】 在本發明之上下文中，使用以下通常出現之核酸鹼基之縮寫。「A」係指腺苷，「C」係指胞嘧啶，「G」係指鳥苷，「T」係指胸苷且「U」係指尿苷。

【0351】 術語「核酸」或「聚核苷酸」係指去氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)或其DNA或RNA之組合，及其單股或雙股形式之聚合物。術語「核酸」包括基因、cDNA或mRNA。在一個實施例中，核酸分子為合成(例如，化學合成)或重組的。除非特定限制，否則該術語涵蓋含有天然核苷酸之類似物或衍生物的核酸，其與參考核酸具有類似結合特性且以類似於天然存在之核苷酸的方式代謝。除非另外指示，否則特定核酸序列亦隱含地涵蓋其經保守修飾之變異體(例如，簡併密碼子取代)、對偶

基因、直系同源物、SNP及互補序列以及明確指示之序列。特定而言，簡併密碼子取代可藉由產生一或多個所選(或所有)密碼子之第三位置經混合鹼基及/或去氧肌苷殘基取代之序列來達成(Batzer等人，Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991)；Ohtsuka等人，J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985)；Rossolini等人，Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994))。

【0352】 術語「肽」、「多肽」及「蛋白質」可互換使用，且係指由藉由肽鍵共價連接之胺基酸殘基組成之化合物。蛋白質或肽必須含有至少兩個胺基酸，且對於可包含蛋白質或肽之序列的胺基酸之最大數目無限制。多肽包括包含兩個或更多個藉由肽鍵彼此接合之胺基酸之任何肽或蛋白質。如本文所用，該術語係指短鏈(其在此項技術中通常亦稱為例如肽、寡肽及寡聚物)及長鏈(其在此項技術中一般稱為蛋白質，其存在多種類型)。「多肽」包括例如生物活性片段、實質上同源多肽、寡肽、均二聚體、雜二聚體、多肽變異體、經修飾多肽、衍生物、類似物、融合蛋白以及其他物質。多肽包括天然肽、重組肽或其組合。

【0353】 術語「可操作地連接」或「轉錄控制」係指調節序列與異源核酸序列之間的功能鍵，其使得異源核酸序列得以表現。舉例而言，當第一核酸序列與第二核酸序列處於功能性關係時，第一核酸序列可操作地連接第二核酸序列。舉例而言，若啟動子影響編碼序列之轉錄或表現，則啟動子可操作地連接至編碼序列。可操作地連接之DNA序列可彼此相鄰，且例如若接合兩個蛋白編碼區時必要，則處於同一閱讀框中。

【0354】 術語免疫原性組合物之「非經腸」投與包括例如皮下(subcutaneous/s.c.)、靜脈內(intravenous/i.v.)、肌肉內(intramuscular/i.m.)或胸骨內注射、瘤內或輸注技術。

【0355】 術語「啟動子」係指由細胞合成機制或引入之合成機制識別，引發聚核苷酸序列之特異性轉錄所需之DNA序列。

【0356】 術語「啟動子/調節序列」係指表現與啟動子/調節序列可操作地連接之基因產物所必需的核酸序列。在一些情況下，此序列可為核心啟動子序列，且在其他情況下，此序列亦可包括強化子序列及表現基因產物所必需的其他調節元素。啟動子/調節序列可例如為以組織特異性方式表現基因產物之各者。

【0357】 術語「信號傳導域」係指藉由在細胞內傳輸資訊以藉由產生第二信使或藉由回應於此類信使充當效應子而經由所定義信號傳導路徑調節細胞活性來起作用之蛋白質功能部分。

【0358】 術語「scFv」係指包含至少一個包含輕鏈可變區之抗體片段及至少一個包含重鏈可變區之抗體片段的融合蛋白，其中輕鏈及重鏈可變區例如經由合成連接子(例如短可撓性多肽連接子)連續地連接且能夠表達為單鏈多肽，且其中scFv保持其所源自之完整抗體之特異性。除非指定，否則如本文所用，scFv可例如關於融合多肽之N端及C端末端具有任何順序之VL及VH可變區，scFv可包含VL-連接子-VH或可包含VH-連接子-VL。

【0359】 包含抗體或其抗體片段之CAR之部分可以多種形式存在，其中抗原結合域表現為相鄰多肽鏈之一部分，包括例如單域抗體片段(sdAb)、單鏈抗體(scFv)及人類化抗體(Harlow等人，1999, 於: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY中；Harlow等人，1989, 於: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York中；Houston等人，1988, Proc.

Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883；Bird等人，1988, Science 242:423-426)。在一個實施例中，CAR之抗原結合域包含抗體片段。在另一實施例中，CAR包含含有scFv之抗體片段。如本文所用，術語「結合域」或「抗體分子」係指包含至少一個免疫球蛋白可變域序列之蛋白質，例如免疫球蛋白鏈或其片段。術語「結合域」或「抗體分子」涵蓋抗體及抗體片段。在一個實施例中，抗體分子為多特異性抗體分子，例如其包含複數個免疫球蛋白可變域序列，其中該複數個中之第一免疫球蛋白可變域序列對第一抗原決定基具有結合特異性且該複數個中之第二免疫球蛋白可變域序列對第二抗原決定基具有結合特異性。在一實施例中，多特異性抗體分子為雙特異性抗體分子。雙特異性抗體對不超過兩個抗原具有特異性。雙特異性抗體分子之特徵為對於第一抗原決定基具有結合特異性之第一免疫球蛋白可變域序列及對於第二抗原決定基具有結合特異性之第二免疫球蛋白可變域序列。

【0360】 術語「刺激」係指藉由刺激分子(例如，TCR/CD3複合物或CAR)與其同源配位體(例如，抗原分子)結合，進而介導信號轉導事件所誘導之主要反應，信號轉導事件諸如(但不限於)經由TCR/CD3複合物之信號轉導或經由適當NK受體或CAR信號傳導域之信號轉導。刺激可介導某些分子之經改變表現。

【0361】 術語「刺激分子」係指由免疫細胞(例如T細胞、NK細胞、B細胞)表現之分子，該分子提供針對免疫細胞信號傳導路徑之至少一些態樣以刺激方式調節免疫細胞活化之細胞質信號傳導序列。在一個態樣中，信號為藉由例如TCR/CD3複合物與負載有肽之MHC分子結合所引發且導致介導T細胞反應，包括(但不限於)增殖、活化、分化及類似者的主

要信號。以刺激方式起作用之主要細胞質信號傳導序列(亦稱作「主要信號傳導域」)可含有稱為基於免疫受體酪胺酸之活化模體或ITAM的信號傳導模體。特定用於本發明之含有ITAM之細胞質信號傳導序列的實例包括(但不限於)源自以下者：CD3 ξ、常見FcR γ (FCER1G)、Fc γ RIIa、FcR β (Fc ε R1b)、CD3 γ、CD3 δ、CD3 ε、CD79a、CD79b、DAP10及DAP12。在本發明之特異性CAR中，任何一或多種本發明之CAR中的胞內信號傳導域包含胞內信號傳導序列，例如CD3-ξ之主要信號傳導序列。在本發明之特異性CAR中，CD3-ζ之主要信號傳導序列為如SEQ ID NO: 163提供之序列，或來自非人類物種，例如小鼠、嚙齒動物、猴、猿及類似者之等效殘基。在本發明之特異性CAR中，CD3-ζ之主要信號傳導序列為如SEQ ID NO: 166提供之序列，或來自非人類物種，例如小鼠、嚙齒動物、猴、猿及類似者之等效殘基。

【0362】 術語「轉移載體」係指包含經分離核酸且可用於將經分離核酸傳遞至細胞內部之物質組合物。許多載體為此項技術中已知，包括(但不限於)線性聚核苷酸、與離子性或兩親媒性化合物相關之聚核苷酸、質體及病毒。因此，術語「轉移載體」包括自主複製質體或病毒。該術語亦應解釋為進一步包括促進核酸轉移至細胞中之非質體及非病毒化合物，諸如聚離胺酸化合物、脂質體及類似物。病毒轉移載體之實例包括(但不限於)腺病毒載體、腺相關病毒載體、反轉錄病毒載體、慢病毒載體及類似物。

【0363】 術語「ξ」或替代地「ξ鏈」、「CD3-ξ」或「TCR-ξ」定義為如Genbank寄存編號BAG36664.1提供之蛋白質或來自非人類物種(例如，小鼠、嚙齒動物、猴、猿及類似者)之等效殘基，且「ξ刺激域」或替

代地「CD3-ξ刺激域」或「TCR-ξ刺激域」定義為來自ξ鏈之細胞質域的胺基酸殘基，其足以在功能上傳輸T細胞活化所必需之初始信號。在一個態樣中，ξ之細胞質域包含Genbank寄存編號BAG36664.1之殘基52至164或為其功能直系同源物之來自非人類物種(例如小鼠、嚙齒動物、猴、猿及類似者)之等效殘基。在一個態樣中，「ζ刺激域」或「CD3-ζ刺激域」為如SEQ ID NO: 163提供之序列(突變CD3 ζ)。在一個態樣中，「ζ刺激域」或「CD3-ζ刺激域」為如SEQ ID NO: 166提供之序列(野生型人類CD3 ζ)。

【0364】 術語「組成性」啟動子係指當與編碼或特異於基因產物之聚核苷酸可操作地連接時，在細胞之大多數或全部生理學條件下引起基因產物在細胞中產生之核苷酸序列。

【0365】 術語「誘導性」啟動子係指當與編碼或特異於基因產物之聚核苷酸可操作地連接時，僅當細胞中存在對應於啟動子之誘導劑時才引起基因產物在細胞中實質上產生之核苷酸序列。

【0366】 術語「組織特異性」啟動子係指當與編碼或特異於基因之聚核苷酸可操作地連接時，僅當細胞為對應於啟動子之組織類型的細胞時才引起基因產物在細胞中實質上產生之核苷酸序列。

【0367】 術語「癌症相關抗原」、「腫瘤抗原」、「過度增生性病症抗原」及「與過度增生性病症相關之抗原」可互換地指代特定過度增生性病症共同之抗原。在一些實施例中，該等術語係指全部或以片段形式(例如，MHC/肽)表現於癌細胞表面上且適用於藥劑對癌細胞之優先靶向的分子(通常為蛋白質、碳水化合物或脂質)。在一些實施例中，腫瘤抗原為正常細胞與癌細胞所表現之標記物，例如譜系標記物，例如B細胞上之

CD19。在一些實施例中，腫瘤抗原為相較於正常細胞在癌細胞中過度表現之細胞表面分子，例如相較於正常細胞1倍過度表現、2倍過度表現、3倍或超過3倍過度表現。在一些實施例中，腫瘤抗原為癌細胞中不適當合成之細胞表面分子，例如相較於正常細胞上表現之分子含有缺失、添加或突變之分子。在一些實施例中，腫瘤抗原將全部或以片段形式(例如，MHC/肽)排他地表現於癌細胞之細胞表面上且不在正常細胞之表面上合成或表現。在某些態樣中，本發明之過度增生性病症抗原來源於癌症，包括(但不限於)原發性或轉移性黑素瘤、胸腺瘤、淋巴瘤、肉瘤、肺癌、肝癌、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、白血病、子宮癌、宮頸癌、膀胱癌、腎癌及腺癌，諸如乳癌、前列腺癌(例如去勢抵抗性或治療抵抗性前列腺癌或轉移性前列腺癌)、卵巢癌、胰臟癌及其類似病症，或漿細胞增生性病症，例如無征狀骨髓瘤(鬱積型多發性骨髓瘤或惰性骨髓瘤)、意義不明的單株γ球蛋白症(MGUS)、華氏巨球蛋白血症、漿細胞瘤(例如漿細胞惡病質、孤立性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤及多發性漿細胞瘤)、全身性澱粉狀蛋白輕鏈澱粉樣變性及POEMS症候群(亦稱為克羅-富克斯症候群、高槻病及PEP症候群)。在一些實施例中，本發明之CAR包括包含與MHC呈現肽結合之抗原結合域(例如抗體或抗體片段)的CAR。通常，來源於內源蛋白之肽填充主要組織相容複合物(MHC) I類分子之凹穴，且由CD8 + T淋巴細胞上之T細胞受體(TCR)識別。MHC I類複合物由所有成核細胞組成性表現。在癌症中，病毒特異性及/或腫瘤特異性肽/MHC複合物表示免疫療法之獨特類別之細胞表面標靶。已描述在人類白血球抗原(HLA)-A1或HLA-A2之情況下靶向來源於病毒或腫瘤抗原的肽之TCR樣抗體(參見例如Sastry 等人，J Virol. 2011 85(5):1935-

1942；Sergeeva等人，Blood, 2011 117(16):4262-4272；Verma等人，J Immunol 2010 184(4):2156-2165；Willemsen等人，Gene Ther 2001 8(21) :1601-1608；Dao等人，Sci Transl Med 2013 5(176) :176ra33；Tassev等人，Cancer Gene Ther 2012 19(2):84-100)。舉例而言，TCR樣抗體可自篩選文庫(諸如人類scFv噬菌體呈現庫)鑑別。

【0368】 所用之術語「可撓性多肽連接子」或「連接子」係指包含單獨或組合用於將兩種多肽(例如COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及異源多肽)或可變重鏈區及可變輕鏈區連接在一起的諸如甘胺酸及/或絲胺酸殘基之胺基酸或由該等胺基酸組成的肽連接子。在一個實施例中，可撓性多肽連接子為Gly/Ser連接子且包含胺基酸序列(Gly-Gly-Gly-Ser)n (SEQ ID NO: 173)，其中n為等於或大於1之正整數。舉例而言，n=1、n=2、n=3、n=4、n=5、n=6、n=7、n=8、n=9及n=10。在一個實施例中，可撓性多肽連接子包括(但不限於)(Gly4 Ser)4 (SEQ ID NO: 141)或(Gly4 Ser)3 (SEQ ID NO: 142)。在另一實施例中，連接子包括多個重複序列(Gly2Ser)、(GlySer)或(Gly3Ser) (SEQ ID NO: 143)。本發明之範疇內亦包括以引用的方式併入本文中之WO2012/138475中所描述之連接子。

【0369】 如本文所用，「短暫」係指表現非整合轉殖基因幾小時、幾天或幾週之時段，其中該表現時間段小於當基因整合至基因組中或含於細胞中之穩定質體複製子內時的表現時間段。在實施例中，CAR分子在細胞(例如，宿主細胞)中短暫表現有限時間段或細胞複製次數，例如少於50天(例如，少於40、30、25、20、15、10、5、4、3、2天或更少天數)。在一個實施例中，短暫表現係使用活體外轉錄RNA實現。

【0370】 如本文所用，「穩定」係指轉殖基因之表現比短暫表現持續更長時段。在實施例中，轉殖基因整合至細胞(例如，宿主細胞)之基因組中，或含於細胞中之穩定質體複製子內。在一個實施例中，轉殖基因使用載基因傳遞體(例如反轉錄病毒載體，諸如慢病毒載體)整合至細胞基因組中。

【0371】 如本文所用，術語「治療(treat/treatment/treating)」係指由投與一或多種療法(例如一或多種治療劑，諸如本發明之CAR)促使增生性病症之進展、嚴重度及/或持續時間減少或改善，或增殖性病症之一或多種症狀(例如，一或多種可辨別症狀)改善。在特定實施例中，術語「治療」係指改善增生性病症之患者不一定可辨別之至少一種可量測物理參數，諸如腫瘤生長。在其他實施例中，術語「治療」係指在物理上藉由例如穩定可辨別症狀、在生理上藉由例如穩定物理參數或兩者來抑制增生性病症之進展。在其他實施例中，術語「治療」係指降低或穩定腫瘤大小或癌細胞計數。治療不必為100%，且在一些實施例中，疾病或病症之至少一種症狀減少或延遲至少50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%足以被視為在此等術語內。

【0372】 術語「個體」意欲包括可引發免疫反應之活的生物體(例如哺乳動物，例如人類)。個體之實例包括人類、猴、黑猩猩、狗、貓、小鼠、大鼠及其轉殖基因物種。T細胞可獲自許多來源，包括周邊血液單核細胞、骨髓、淋巴結組織、臍帶血、胸腺組織、來自感染位點之組織、腹水、肋膜積液、脾組織及腫瘤。

【0373】 術語「轉染」或「轉化」或「轉導」係指外源核酸藉以轉移或引入至宿主細胞中的過程。「轉染」或「轉化」或「轉導」細胞為已

經外源核酸轉染、轉化或轉導之細胞。該細胞包括原代個體細胞及其後代。

【0374】術語「特異性結合」係指經樣本中存在之同源結合搭配物蛋白識別及結合之抗體或配位體，但該抗體或配位體不實質上識別或結合樣本中之其他分子。

【0375】範圍：在本發明通篇中，本發明之各種態樣可以範圍格式呈現。應理解，範圍格式中的描述僅為了方便及簡潔起見且不應解釋為對本發明範疇的固定限制。因此，範圍之描述應視為已特定揭示所有可能的子範圍以及彼範圍內之個別數值。舉例而言，諸如1至6之範圍之描述應視為已特定揭示子範圍，諸如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等，以及彼範圍內之個別數值，例如1、2、2.7、3、4、5、5.3及6。作為另一實例，諸如95-99%一致性之範圍包括具有95%、96%、97%、98%或99%一致性之某範圍，且包括諸如96-99%、96-98%、96-97%、97-99%、97-98%及98-99%一致性之子範圍。不管範圍之寬度如何，此均適用。

【0376】下文更詳細地描述特定官能基及化學術語之定義。化學元素係根據Handbook of Chemistry and Physics第75版內封面之元素週期表(CAS版)來鑑別，且特定官能基大體上如其中所描述來定義。另外，有機化學之一般原理以及特定官能部分及反應性描述於以下中：Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999；Smith及March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001；Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989；及Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 第3版,

Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

【0377】 如本文所用，術語「烷基」係指單價飽和直鏈或分支鏈烴，諸如具有1至12、1至10或1至6個碳原子之直鏈或分支鏈基團，在本文中分別稱為C_1-C_{12}烷基、C_1-C_{10}烷基及C_1-C_6烷基。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第二戊基、異戊基、第三丁基、正戊基、新戊基、正己基、第二己基以及類似基團。

【0378】 如本文所用，術語「烯基」及「炔基」分別指長度相似且可能取代上文所描述之烷基但含有至少一個雙鍵或參鍵的不飽和脂族基。例示性烯基包括(但不限於) -CH=CH_2及-CH_2CH=CH_2。

【0379】 如本文所用，術語「烷氧基」係指在鏈中含有「O」端的含有1-12個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴，例如-O(烷基)。烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、第三丁氧基或戊氧基。

【0380】 如本文所用，術語「芳基」係指單環、雙環或多環烴環系統，其中至少一個環為芳族的。代表性芳基包括：完全芳族環系統，諸如苯基(例如，(C_6)芳基)、萘基(例如，(C_{10})芳基)及蒽基(例如，(C_{14})芳基)；以及其中芳族碳環與一或多個非芳族碳環融合之環系統，諸如二氫茚基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘醯亞胺基或四氫萘基及類似基團。

【0381】 如本文所用，術語「碳環基」係指含有3至18個碳原子的單環或融合、螺融合及/或橋連雙環或多環烴環系統，其中各環完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但其中環不為芳族的。代表性碳環基包括環烷基(例如環戊基、環丁基、環戊基、環己基以及類似基團)及環烯基(例

如環戊烯基、環己烯基、環戊二烯基以及類似基團)。

【0382】 如本文所用，術語"羰基"係指-C=O。

【0383】 如本文所用，術語「氰基」係指-CN。

【0384】 如本文所用，術語「鹵基」或「鹵素」係指氟(氟基、-F)、氯(氯基、-Cl)、溴(溴基、-Br)或碘(碘基、-I)。

【0385】 如本文所用，術語「鹵烷基」係指其中鏈中之至少一個碳原子經一或多個鹵素原子取代的單價飽和直鏈或分支鏈烷基鏈。在一些實施例中，鹵烷基可包含例如1至12、1至10或1至6個碳原子，在本文中被稱作C_1-C_{12}鹵烷基、C_1-C_{10}鹵烷基及C_1-C_6鹵烷基。鹵烷基之實例包括(但不限於)三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、三氯甲基等。

【0386】 術語「鹵烷氧基」係指在鏈中含有「O」端的含有1至12個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴，其中鏈中之至少一個碳原子經一或多個鹵素取代。鹵烷氧基之實例包括(但不限於)三氟甲氧基、二氟甲氧基、五氟乙氧基、三氯甲氧基等。

【0387】 如本文所用，術語「雜烷基」係指其中鏈中之至少一個碳原子經諸如O、S或N之雜原子置換的單價飽和直鏈或分支鏈烷基鏈，其限制條件為在取代後，該鏈包含至少一個碳原子。在一些實施例中，雜烷基可包含例如1至12、1至10或1至6個碳原子，在本文中被稱作C_1-C_{12}雜烷基、C_1-C_{10}雜烷基及C_1-C_6雜烷基。在某些情況下雜烷基包含1、2、3或4個獨立選擇之雜原子代替烷基鏈中之1、2、3或4個個別碳原子。代表性雜烷基包括-$CH_2NHC(O)CH_3$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2NHCH_3$、-$CH_2CH_2N(CH_3)CH_3$及類似基團。

【0388】 如本文所用，術語「伸烷基」、「伸烯基」、「伸炔基」及

「伸雜烷基」分別指烷基、烯基、炔基或雜烷基之二價基。單價烷基、烯基、炔基或雜烷基中之任一者可為自烷基、烯基、炔基或雜烷基抽去第二氫原子的伸烷基、伸烯基、伸炔基或伸雜烷基。

【0389】 如本文所用，術語「雜芳基」係指其中至少一個環為芳族的且包含雜原子且其中其他環不為雜環基的單環、雙環或多環環系統(如下所定義)。代表性雜芳基包括如下環系統：(i)各環包含雜原子且為芳族的，例如咪唑基、噁唑基、噻唑基三唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、噠嗪基、嘧啶基、吲哚嗪基、嘌呤基、萘啶基及喋啶基；(ii)各環為芳族的或碳環基，至少一個芳族環包含雜原子且至少一個其他環為烴環或例如吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喏啉基、呔唑基、吖啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮、噻唑并-[4,5-c]-吡啶基、4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶基、5,6-二氫-4H-噻吩并[2,3-*c*]吡咯基、4,5,6,7,8-四氫喹啉基及5,6,7,8-四氫異喹啉基；及(iii)各環為芳族的或碳環基，且至少一個芳族環與另一芳族環(例如4H-喹嗪基)共用橋頭雜原子。在某些實施例中，雜芳基為單環或雙環，其中該等環中之每一者含有5或6個環原子，其中該等環原子中之1、2、3或4個環原子為獨立地選自N、O及S之雜原子。

【0390】 如本文所用，術語「雜環基」係指其中至少一個環為飽和或部分不飽和的(但不為芳族的)且包含雜原子的單環或融合、螺融合及/或橋連雙環及多環環系統。雜環基可在任何促成穩定結構之雜原子或碳原子處連接至其側基，且環原子中之任一者可視情況經取代。代表性雜環基包

括如下環系統，其中(i)各環為非芳族的且至少一個環包含雜原子，例如四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、哌啶基、吡咯啉基、十氫喹啉基、噁唑啶基、哌嗪基、二氧雜環己烷基、二氧戊環基、二氮呯基、噁氮呯基、噻氮呯基、嗎啉基及奎寧環基；(ii)至少一個環為非芳族的且包含雜原子，且至少一個其他環為芳族碳環，例如1,2,3,4-四氫喹啉基；以及(iii)至少一個環為非芳族的且包含雜原子，且至少一個其他環為芳族的且包含雜原子，例如3,4-二氫-1H-哌喃并[4,3-c]吡啶基及1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶基。在某些實施例中，雜環基為單環或雙環，其中該等環中之每一者含有3至7個環原子，其中該等環原子中之1、2、3或4個環原子為獨立地選自N、O及S之雜原子。

【0391】 如本文所描述，本發明化合物可含有「視情況經取代」部分。一般而言，術語「經取代」無論前面是否有術語「視情況」均意指指定部分之一或多個氫經適合的取代基置換。除非另有指示，否則「視情況經取代」之基團可在基團之各可取代位置處具有適合的取代基，且當任何給定結構中之超過一個位置可經超過一個選自指定基團之取代基取代時，在各位置處之取代基可相同或不同。根據本發明所預想之取代基的組合較佳為促使形成穩定或化學可行之化合物的彼等組合。如本文所用，術語「穩定」係指化合物在經受允許其產生、偵測及(在某些實施例中)其回收、純化及用於本文所揭示之一或多種目的之條件時不發生實質性改變。

【0392】 如本文所用，術語"側氧基"係指=O。

【0393】 如本文所用，術語"硫羰基"係指C=S。

【0394】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷之範疇內，適於與人類及低等動物的組織接觸使用而無過度毒性、

刺激、過敏反應及類似情形且與合理效益/風險比相稱的鹽。醫藥學上可接受之鹽為本領域中眾所周知的。舉例而言，Berge等人在以引用之方式併入本文中之*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合無機及有機酸及鹼之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒性酸加成鹽之實例為胺基與無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸，或與有機酸，諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸形成之鹽，或藉由使用此項技術中已知之其他方法，諸如離子交換形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及類似鹽。衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽以及$N^+(C_{1-4}烷基)_4^-$鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包含鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及類似鹽。在適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包含使用諸如鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、低碳數烷基磺酸鹽及芳基磺酸鹽之相對離子形成之無毒銨、四級銨及胺陽離子。

【0395】 術語「溶劑合物」係指通常藉由溶劑分解反應與溶劑締合之化合物之形式。此物理性締合可包括氫結合。習知溶劑包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、二乙醚及類似物。式(I)、式(I-a)及/或式(II)化合物可例如以結晶形式製備且可溶劑化。適合溶劑合物包括醫藥學上可接受之溶劑合物且進一步包括化學計量溶劑合物及非化學計量溶劑合物兩者。在某些情況下，例如當一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格時，溶劑合物將能夠分離。「溶劑合物」涵蓋溶液相基可分離溶劑合物兩者。代表性溶劑合物包括水合物、乙醇合物及甲醇合物。

【0396】 術語「水合物」係指與水締合之化合物。通常，包含於化合物之水合物中的水分子之數目與水合物中之化合物分子之數目處於確切比率。因此，化合物之水合物可例如由通式R·x H_2O表示，其中R為化合物且其中x為大於0之數值。給定化合物可形成超過一種類型之水合物，包括例如單水合物(x為1)、低水合物(x為大於0且小於1之數值，例如半水合物(R·0.5 H_2O))及多水合物(x為大於1之數值，例如二水合物(R·2 H_2O)及六水合物(R·6 H_2O))。

【0397】 應理解，具有相同分子式但在其原子之結合性質或順序或其原子之空間排列方面存在不同的化合物稱為「異構體」。原子空間排列不同之異構體稱為「立體異構體」。

【0398】 彼此不為鏡像之立體異構體稱為「非對映異構體」且彼此為不可重疊之鏡像的異構體稱為「對映異構體」。當化合物具有不對稱中心時，例如，其與四個不同基團結合時，可能存在一對對映異構體。對映異構體的特徵可為其不對稱中心之絕對構形且由Cahn及Prelog之R-定序規則及S-定序規則描述，或藉由分子繞偏振光平面旋轉之方式描述且指定

為右旋或左旋(亦即，分別為(+)-異構體或(-)-異構體)。對掌性化合物可以個別對映異構體形式或以其混合物形式存在。含有相等比例之對映異構體之混合物稱為「外消旋混合物」。

【0399】 術語「互變異構體」係指作為特定化合物結構之可互換形式且在氫原子及電子之位移方面存在變化的化合物。因此，兩個結構可經由π電子及原子(通常為H)之移動保持平衡。舉例而言，烯醇與酮為互變異構體，因為其可藉由用酸或鹼處理而快速互相轉化。互變異構之另一實例為同樣藉由酸或鹼處理形成之苯基硝基甲烷之酸性-及硝基-形式。

【0400】 互變異構形式可與相關化合物之最佳化學反應性及生物活性的達成有關。

【0401】 除非另有說明，否則本文中描繪之結構亦意在包括該結構之所有異構(例如，對映異構、非對映異構及幾何(或構形))形式；舉例而言，各不對稱中心之R及S構形、Z及E雙鍵異構體以及Z及E構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構及幾何(或構形)混合物混合物屬於本發明範疇內。除非另有指示，否則本發明化合物之所有互變異構形式在本發明之範疇內。另外，除非另有說明，否則本文所描繪之結構亦意在包括僅在存在一或多個經同位素增濃之原子的方面不同之化合物。舉例而言，包括氫由氘或氚置換或碳由^{13}C或^{14}C增濃之碳置換、具有本發明結構之化合物屬於本發明之範疇內。在一實施例中，存在於本文所揭示之化合物中之任一者(例如式(I)化合物)內的氫原子在氘中經同位素增濃。此類化合物適用作例如分析工具，用作生物分析中之探針，或用作根據本發明之治療劑。

【0402】 在其中特定對映異構體較佳的情況下，在一些實施例中，

可提供實質上不含對應對映異構體之特定對映異構體，且亦可稱為「光學增濃」。如本文所用之「光學增濃」意謂化合物由比例明顯更大之一種對映異構體製成。在某些實施例中，化合物由至少約90重量%之較佳對映異構體製成。在其他實施例中，化合物由至少約95重量%、98重量%或99重量%之較佳對映異構體製成。較佳對映異構體可藉由熟習此項技術者已知之任何方法(包括對掌性高壓液相層析(HPLC)及對掌性鹽之形成及結晶)而自外消旋混合物分離，或藉由不對稱合成來製備。參見例如Jacques等人，*Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen,等人，*Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)；Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268頁(E.L. Eliel,編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

【0403】 此等及其他例示性取代基更詳細地描述於**實施方式**、**圖式**、**實例**及**申請專利範圍**中。本發明並不意欲以任何方式受取代基之上述例示性清單限制。

【0404】

COF1/CRBN結合多肽、COF2/CRBN結合多肽或COF3/CRBN結合多肽

本文尤其揭示融合多肽，其包括式(I)化合物(COF1)/CRBN結合多肽、式(II)化合物(COF2)/CRBN結合多肽或式(III)化合物(COF3)/CRBN結合多肽。在實施例中，在COF1或COF2 (例如，沙立度胺及其衍生物，例如來那度胺、泊利度胺及沙立度胺)存在下或在COF3 (例如，揭示於表29中之化合物)存在下，融合多肽中之COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽增加融合多肽之轉譯後修飾及/或降解。在一些實施

例中，轉譯後修飾可包括融合多肽(例如，以下中之一者或全部：異源多肽之全部或一部分，及/或COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽)中之一或多個胺基酸殘基(例如離胺酸或甲硫胺酸中之一或多者)的泛素化(例如，單泛素化或多泛素化)。

【0405】 在某些實施例中，融合多肽(例如，異源多肽之全部或一部分及/或COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽)之一或多個離胺酸殘基經泛素化。在一些實施例中，融合多肽(例如，異源多肽之全部或一部分及/或COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽)之一或多個甲硫胺酸殘基經泛素化(例如，單泛素化或多泛素化)。

【0406】 不希望受理論所束縛，在一些實施例中，本文所描述之融合多肽之不活化(例如降解)可包括例如細胞或反應混合物中之以下步驟中之一者、兩者或全部：

(1)包含COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽之融合多肽與泛素接合酶複合物(例如，E3泛素接合酶複合物)之一或多個次單元(例如，CRBN)在COF1或COF2 (例如，沙立度胺及其衍生物(例如，來那度胺))存在下或在COF3 (例如，揭示於表29中之化合物)存在下的締合；

(2)融合多肽之泛素化(例如，異源多肽及/或COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽處之泛素化)，藉此提供泛素化融合多肽；及

(3)泛素化融合多肽之降解。

【0407】 在一些實施例中，本文所描述之任何COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽使融合多肽在COF1、COF2或COF3存在下之轉譯後修飾及/或降解例如相對於在無COF1、COF2或COF3存在

下之修飾及/或降解增加。在一個實施例中，COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽使融合多肽在COF1、COF2或COF3存在下之選擇性泛素化例如相對於在無COF1、COF2或COF3存在下之泛素化增加。

【0408】在一些實施例中，COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽來源於在COF1、COF2或COF3存在下與泛素接合酶複合物(例如，E3泛素接合酶複合物)之一或多種組分結合的胺基酸序列及/或結構模體(例如，域)。在一些實施例中，COF1或COF2為沙立度胺類化合物(例如，來那度胺、泊利度胺及沙立度胺)，例如如本文所描述。在一些實施例中，COF3為揭示於表29中之化合物。在一些實施例中，COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽包含鋅指域(例如，鋅指2域)或其一部分。在一些實施例中，COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽包含β轉折。在一些實施例中，COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽包含轉錄因子之伊卡洛斯家族(例如IKZF1或IKZF3)之β轉折或與其基本上一致(例如，與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致)之序列。在一些實施例中，COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽包含轉錄因子之伊卡洛斯家族(例如IKZF1或IKZF3)之β髮夾或與其基本上一致(例如，與IKZF1或IKZF3之β髮夾至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致，例如如Kronke, J. 等人 (2014) Science 343(6168):301-5中所描述)之序列。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含IKZF2之β轉折或與其基本上一致(例如，與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致)之序列。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含IKZF2之β髮夾，或與其基本上一致(例如，與其至少85%、87%、90%、95%、97%、

98%、99%或100%一致)之序列。

【0409】 在一些實施例中，COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽包含IKZF1 (例如，SEQ ID NO: 20)或IKZF3 (例如，SEQ ID NO: 19)之約10至約95個胺基酸殘基、約15至約90個胺基酸殘基、約20至約85個胺基酸殘基、約25至約80個胺基酸殘基、約30至約75個胺基酸殘基、約35至約70個胺基酸殘基、約40至約65個胺基酸殘基、約45至約65個胺基酸殘基、約50至約65個胺基酸殘基或約55至約65個胺基酸殘基，或與其基本上一致(例如，與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致)之序列。在一些實施例中，COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽包含IKZF1 (例如，SEQ ID NO: 20)或IKZF3 (例如，SEQ ID NO: 19)之至少10個胺基酸、至少15個胺基酸、至少20個胺基酸、至少25個胺基酸、至少30個胺基酸、至少35個胺基酸、至少40個胺基酸、至少45個胺基酸、至少50個胺基酸、至少55個胺基酸、至少60個胺基酸、至少65個胺基酸、至少70個胺基酸、至少75個胺基酸、至少80個胺基酸、至少85個胺基酸、至少90個胺基酸、至少90個胺基酸或至少95個胺基酸，或與其基本上一致(例如，與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致)之序列。在一些實施例中，COF1/CRBN或COF2/CRBN結合多肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列或由該等胺基酸序列組成：SEQ ID NO: 1-6、11-15、40、41-43、77、78、84-86及100。

【0410】 在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含IKZF2 (例如，SEQ ID NO: 21)之約10至約95個胺基酸殘基、約15至約90個胺基酸殘基、約20至約85個胺基酸殘基、約25至約80個胺基酸殘基、約30至約75個胺基酸殘基、約35至約70個胺基酸殘基、約40至約65個胺基酸殘

基、約45至約65個胺基酸殘基、約50至約65個胺基酸殘基或約55至約65個胺基酸殘基，或與其基本上一致(例如，與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致)之序列。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含IKZF2 (例如，SEQ ID NO: 21)之至少10個胺基酸、至少15個胺基酸、至少20個胺基酸、至少25個胺基酸、至少30個胺基酸、至少35個胺基酸、至少40個胺基酸、至少45個胺基酸、至少50個胺基酸、至少55個胺基酸、至少60個胺基酸、至少65個胺基酸、至少70個胺基酸、至少75個胺基酸、至少80個胺基酸、至少85個胺基酸、至少90個胺基酸、至少90個胺基酸或至少95個胺基酸，或與其基本上一致(例如，與其至少85%、87%、90%、95%、97%、98%、99%或100%一致)之序列。在一些實施例中，COF3/CRBN結合多肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列或由該等胺基酸序列組成：SEQ ID NO: 109、113及114。

【0411】在一些實施例中，IKZF1、IKZF2、IKZF3、IKZF4及IKZF5之例示性全長序列或其片段提供於表1中。

表1.例示性IKZF序列、變異體或片段

SEQ ID NO	**註釋**	**序列**
SEQ ID NO: 1	IKZF3 136-180及236-249 (具有N端甲硫胺酸)	MHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNTASAEARHIKAEMG
SEQ ID NO: 3	IKZF3 136-180及236-249 (無N端甲硫胺酸)	HKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNTASAEARHIKAEMG
SEQ ID NO: 2	不含離胺酸之IKZF3 136-180及236-249變異體(具有N端甲硫胺酸)	MHRRSHTGERPFQCNQCGASFTQRGNLLRHIRLHTGERPFRCHLCNTASAEARHIRAEMG
SEQ ID NO: 4	不含離胺酸之IKZF3 136-180及236-249變異體(無N端甲硫胺酸)	HRRSHTGERPFQCNQCGASFTQRGNLLRHIRLHTGERPFRCHLCNTASAEARHIRAEMG

SEQ ID NO: 77	IKZF3 136-180 (具有N端甲硫胺酸)	MHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCN
SEQ ID NO: 5	IKZF3 136-180 (無N端甲硫胺酸)	HKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCN
SEQ ID NO: 41	不含離胺酸之IKZF3 136-180	HRRSHTGERPFQCNQCGASFTQRGNLLRHIRLHTGERPFRCHLCN
SEQ ID NO: 78	IKZF3 136-170 (具有N端甲硫胺酸)	MHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTG
SEQ ID NO: 6	IKZF3 136-170 (無N端甲硫胺酸)	HKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTG
SEQ ID NO: 42	不含離胺酸之IKZF3 136-170	HRRSHTGERPFQCNQCGASFTQRGNLLRHIRLHTG
SEQ ID NO: 79	IKZF3 140-170 (具有N端甲硫胺酸)	MHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTG
SEQ ID NO: 7	IKZF3 140-170 (無N端甲硫胺酸)	HTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTG
SEQ ID NO: 80	IKZF3 140-169 (具有N端甲硫胺酸)	MHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHT
SEQ ID NO: 24	IKZF3 140-169 (無N端甲硫胺酸)	HTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHT
SEQ ID NO: 81	IKZF3 141-163 (具有N端甲硫胺酸)	MTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLR
SEQ ID NO: 8	IKZF3 141-163 (無N端甲硫胺酸)	TGERPFQCNQCGASFTQKGNLLR
SEQ ID NO: 82	IKZF3 145-170 (具有N端甲硫胺酸)	MPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTG
SEQ ID NO: 9	IKZF3 145-170 (無N端甲硫胺酸)	PFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTG
SEQ ID NO: 83	IKZF3 145-155 (具有N端甲硫胺酸)	MPFQCNQCGASF
SEQ ID NO: 10	IKZF3 145-155 (無N端甲硫胺酸)	PFQCNQCGASF
SEQ ID NO: 11	IKZF3 236-249	TASAEARHIKAEMG
SEQ ID NO: 43	不含離胺酸之IKZF3 236-249	TASAEARHIRAEMG
SEQ ID NO: 12	IKZF3 136-180及236-249 K245R (具有N端甲硫胺酸)	MHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNTASAEARHIRAEMG
SEQ ID NO: 84	IKZF3 136-180及236-249 K245R (無N端甲硫胺酸)	HKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNTASAEARHIRAEMG
SEQ ID NO: 13	IKZF3 136-180及236-249 K245S (具有N端	MHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNTASAEARHISAEMG

	甲硫胺酸)	
SEQ ID NO: 100	IKZF3 136-180及236-249 K245S (無N端甲硫胺酸)	HKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNTASAEARHISAEMG
SEQ ID NO: 14	IKZF3 136-180 MALEK (具有N端甲硫胺酸)	MHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNMALEKMALEKMALE
SEQ ID NO: 85	IKZF3 136-180 MALEK (無N端甲硫胺酸)	HKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNMALEKMALEKMALE
SEQ ID NO: 15	IKZF3 136-170 MALEK (具有N端甲硫胺酸)	MHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGMALEKMALEKMALE
SEQ ID NO: 86	IKZF3 136-170 MALEK (無N端甲硫胺酸)	HKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGMALEKMALEKMALE
SEQ ID NO: 16	IKZF3 140-170 MALEK (具有N端甲硫胺酸)	MHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGMALEKMALEKMALE
SEQ ID NO: 87	IKZF3 140-170 MALEK (無N端甲硫胺酸)	HTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGMALEKMALEKMALE
SEQ ID NO: 17	IKZF3 141-163 MALEK (具有N端甲硫胺酸)	MTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRMALEKMALEKMALE
SEQ ID NO: 88	IKZF3 141-163 MALEK (無N端甲硫胺酸)	TGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRMALEKMALEKMALE
SEQ ID NO: 18	IKZF3 145-155 MALEK (具有N端甲硫胺酸)	MPFQCNQCGASFMALEKMALEKMALE
SEQ ID NO: 89	IKZF3 145-155 MALEK (無N端甲硫胺酸)	PFQCNQCGASFMALEKMALEKMALE
SEQ ID NO: 27	IKZF3 136-180 Q147H (具有N端甲硫胺酸)	MHKRSHTGERPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCN
SEQ ID NO: 90	IKZF3 136-180 Q147H (無N端甲硫胺酸)	HKRSHTGERPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCN
SEQ ID NO: 109	IKZF2 130-174及230-243	HKRSHTGERPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCPFCSAGQVMSHHVPPMED
SEQ ID NO: 113	IKZF2 130-174	HKRSHTGERPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCPFCS
SEQ ID NO: 114	IKZF2 230-243	AGQVMSHHVPPMED

SEQ ID NO: 19	IKZF3全長	MEDIQTNAELKSTQEQSVPAESAAVLNDYSLTKSH EMENVDSGEGPANEDEDIGDDSMKVKDEYSERDE NVLKSEPMGNAEEPEIPYSYSREYNEYENIKLERH VVSFDSSRPTSGKMNCDVCGLSCISFNVLMVHKRS HTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPF KCHLCNYACQRRDALTGHLRTHSVEKPYKCEFCG RSYKQRSSLEEHKERCRTFLQSTDPGDTASAEARHI KAEMGSERALVLDRLASNVAKRKSSMPQKFIGEK RHCFDVNYNSSYMYEKESELIQTRMMDQAINNAIS YLGAEALRPLVQTPPAPTSEMVPVISSMYPIALTRA EMSNGAPQELEKKSIHLPEKSVPSERGLSPNNSGH DSTDTDSNHEERQNHIYQQNHMVLSRARNGMPLL KEVPRSYELLKPPPICPRDSVKVINKEGEVMDVYR CDHCRVLFLDYVMFTIHMGCHGFRDPFECNMCGY RSHDRYEFSSHIARGEHRALLK
SEQ ID NO: 20	IKZF1全長	MDADEGQDMSQVSGKESPPVSDTPDEGDEPMPIPE DLSTTSGGQQSSKSDRVVASNVKVETQSDEENGRA CEMNGEECAEDLRMLDASGEKMNGSHRDQGSSA LSGVGGIRLPNGKLKCDICGIICIGPNVLMVHKRSH TGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFK CHLCNYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCGYCGR SYKQRSSLEEHKERCHNYLESMGLPGTLYPVIKEE TNHSEMAEDLCKIGSERSLVLDRLASNVAKRKSSM PQKFLGDKGLSDTPYDSSASYEKENEMMKSHVMD QAINNAINYLGAESLRPLVQTPPGGSEVVPVISPMY QLHKPLAEGTPRSNHSAQDSAVENLLLLSKAKLVP SEREASPSNSCQDSTDTESNNEEQRSGLIYLTNHIAP HARNGLSLKEEHRAYDLLRAASENSQDALRVVSTS GEQMKVYKCEHCRVLFLDHVMYTIHMGCHGFRD PFECNMCGYHSQDRYEFSSHITRGEHRFHMS
SEQ ID NO: 21	IKZF2全長	METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNG QHASPSHMTSTNSVKLEMQSDEECDRKPLSREDEI RGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGEGGIRL PNGKLKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERPFH CNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCPFCSYA CRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCNYCGRSYKQRSS LEEHKERCHNYLQNVSMEAAGQVMSHHVPPMED CKEQEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSS TPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMNLTYEKEAELMQS HMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAP VISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPISL IRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQG HPALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGSLKDI YKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVLFLDHVMYTIHMG CHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH
SEQ ID NO: 22	IKZF4全長	MHTPPALPRRFQGGGRVRTPGSHRQGKDNLERDPS GGCVPDFLPQAQDSNHFIMESLFCESSGDSSLEKEF LGAPVGPSVSTPNSQHSSPSRSLSANSIKVEMYSDE ESSRLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSEPLGYCDGSG PEPHSPGGIRLPNGKLKCDVCGMVCIGPNVLMVH KRSHTGERPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGE

		KPFKCPFCNYACRRRDALTGHLRTHSVSSPTVGKP YKCNYCGRSYKQQSTLEEHKERCHNYLQSLSTEA QALAGQPGDEIRDLEMVPDSMLHSSSERPTFIDRL ANSLTKRKRSTPQKFVGEKQMRFSLSDLPYDVNSG GYEKDVELVAHHSLEPGFGSSLAFVGAEHLRPLRL PPTNCISELTPVISSVYTQMQPLPGRLELPGSREAGE GPEDLADGGPLLYRPRGPLTDPGASPSNGCQDSTD TESNHEDRVAGVVSLPQGPPPQPPPTIVVGRHSPAY AKEDPKPQEGLLRGTPGPSKEVLRVVGESGEPVKA FKCEHCRILFLDHVMFTIHMGCHGFRDPFECNICG YHSQDRYEFSSHIVRGEHKVG
SEQ ID NO: 23	IKZF5全長	MGEKKPEPLDFVKDFQEYLTQQTHHVNMISGSVS GDKEAEALQGAGTDGDQNGLDHPSVEVSLDENSG MLVDGFERTFDGKLKCRYCNYASKGTARLIEHIRIH TGEKPHRCHLCPFASAYERHLEAHMRSHTGEKPY KCELCSFRCSDRSNLSHHRRRKHKMVPIKGTRSSL SSKKMWGVLQKKTSNLGYSRRALINLSPPSMVVQ KPDYLNDFTHEIPNIQTDSYESMAKTTPTGGLPRDP QELMVDNPLNQLSTLAGQLSSLPPENQNPASPDVV PCPDEKPFMIQQPSTQAVVSAVSASIPQSSSPTSPEP RPSHSQRNYSPVAGPSSEPSAHTSTPSIGNSQPSTPA PALPVQDPQLLHHCQHCDMYFADNILYTIHMGCH GYENPFQCNICGCKCKNKYDFACHFARGQHNQH

【0412】

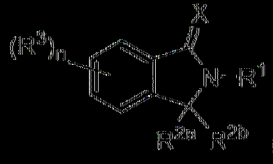
降解化合物

本文尤其揭示降解化合物，其可例如增加包括降解標記之融合蛋白之泛素化及/或降解。

【0413】 在一些實施例中，降解化合物包含沙立度胺類化合物之成員。在一些實施例中，沙立度胺類化合物之成員包括(但不限於)來那度胺(CC-5013)、泊利度胺(CC-4047或ACTIMID)、沙立度胺或其鹽或衍生物。在一些實施例中，降解化合物可為沙立度胺類化合物之一個、兩個、三個或超過三個成員之混合物。沙立度胺類似物及沙立度胺類似物之免疫調節特性描述於Bodera及Stankiewicz, Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2011年9月;5(3):192-6中，該文獻以全文引用之方式併入本文中。沙立度胺類似物及E3泛素之結構複合物描述於Gandhi等人,Br J Haematol. 2014年3月;164(6):811-21中，該文獻以全文引用之方式併入本

文中。藉由沙立度胺類似物調節E3泛素接合酶描述於Fischer等人,Nature. 2014年8月7日;512(7512):49-53中，該文獻以全文引用之方式併入本文中。

[0414] 在一典型實施例中，降解化合物包含式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物或互變異構體，其中：

X為O或S；

R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之每一者獨立地及視情況經一或多個R^4取代；

R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子一起形成羰基或硫羰基；

R^3各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)S(O)_xR^E$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^6取代；

R^4各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、側氧基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)S(O)_xR^E$、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、

炔基、雜烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^7取代；

R^A、R^B、R^C、R^D及R^E各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

R^6各獨立地為C_1-C_6烷基、側氧基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、芳基或雜芳基，其中各芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^8取代；

R^7各獨立地為鹵基、側氧基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)C(O)R^A$；

R^8各獨立地為C_1-C_6烷基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)C(O)R^A$；

n為0、1、2、3或4；且

x為0、1或2。

【0415】在一些實施例中，X為O。

【0416】在一些實施例中，R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之每一者獨立地及視情況經1-12個R^4 (例如，1個R^4、2個R^4、3個R^4、4個R^4、5個R^4、6個R^4、7個R^4、8個R^4、9個R^4、10個R^4、11個R^4或12個R^4)取代。在一些實施例中，R^1為雜環基。在一些實施例中，R^1為6員雜環基或5員雜環基。在一些實施例中，R^1為6員雜環基或5員雜環基，其中之每一者獨立地及視情況經1-6個R^4 (例如，1個R^4、2個R^4、3個R^4、4個R^4、5個R^4或6個R^4)取代。在一些實施例中，R^1為含氮雜環基。在一些實施例中，R^1為哌啶基(例如，哌啶-2,6-二酮基)。

【0417】在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫。在一些實施例

中，R^{2a}及R^{2b}連同其所連接之碳一起形成羰基。

【0418】 在一些實施例中，R^3各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)S(O)_xR^E$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經1-12個R^6 (例如，1個R^6、2個R^6、3個R^6、4個R^6、5個R^6、6個R^6、7個R^6、8個R^6、9個R^6、10個R^6、11個R^6或12個R^6)取代。在一些實施例中，R^3為C_1-C_6烷基、-$N(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)C(O)R^A$。在一些實施例中，R^3為C_1-C_6雜烷基(例如，$CH_2NHC(O)CH_2$-苯基-第三丁基)、-$N(R^C)(R^D)$ (例如，NH_2)或-$N(R^C)C(O)R^A$ (例如，$NHC(O)CH_3$)。在一些實施例中，R^3為視情況經1-6個R^6 (例如，1個R^6、2個R^6、3個R^6、4個R^6、5個R^6或6個R^6)取代之C_1-C_6雜烷基。

【0419】 在一些實施例中，R^4各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、側氧基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)S(O)_xR^E$、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經1-12個R^7 (例如，1個R^7、2個R^7、3個R^7、4個R^7、5個R^7、6個R^7、7個R^7、8個R^7、9個R^7、10個R^7、11個R^7或12個R^7)取代。

【0420】 在一些實施例中，R^6各獨立地為C_1-C_6烷基、側氧基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、芳基或雜芳基，其中各芳基及雜芳基獨立地及視情況經1-6個R^8 (例如，1個R^8、2個

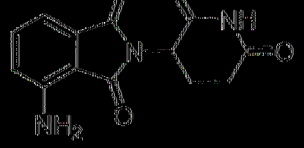
R^8、3個R^8、4個R^8、5個R^8或6個R^8)取代。

[0421] 在一實施例中，X為O。在一實施例中，R^1為雜環基(例如，哌啶-2,6-二酮基)。在一實施例中，R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫。在一實施例中，n為1。在一實施例中，R^3為-N(R^C)(R^D) (例如，-NH_2)。在一實施例中，降解化合物包含來那度胺，例如3-(4-胺基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，降解化合物為例如根據下式之來那度胺：



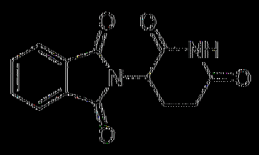
。

[0422] 在一實施例中，X為O。在一實施例中，R^1為雜環基(例如，哌啶基-2,6-二酮基)。在一典實施例中，R^{2a}及R^{2b}連同其所連接之碳一起形成羰基。在一實施例中，n為1。在一實施例中，R^3為-N(R^C)(R^D) (例如，-NH_2)。在一實施例中，降解化合物包含泊利度胺，例如4-胺基-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，降解化合物為例如根據下式之泊利度胺：



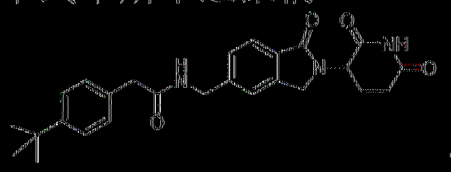
。

[0423] 在一實施例中，X為O。在一實施例中，R^1為雜環基(例如，哌啶基-2,6-二酮基)。在一實施例中，R^{2a}及R^{2b}連同其所連接之碳一起形成羰基。在一實施例中，n為0。在一實施例中，降解化合物包含沙立度胺，例如2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，降解產物為例如根據下式之沙立度胺：



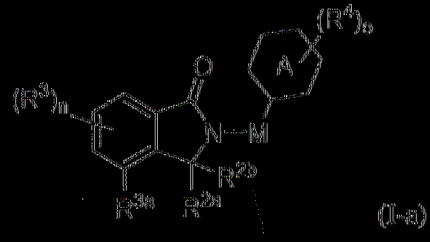
。

[0424] 在一實施例中，X為O。在一實施例中，R^1為雜環基(例如，哌啶-2,6-二酮基)。在一實施例中，R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫。在一實施例中，n為1。在一實施例中，R^3為C_1-C_6雜烷基(例如，$CH_2NHC(O)CH_2$-苯基-第三丁基)。在一實施例中，R^3為經1個R^6 (例如，$CH_2NHC(O)CH_2$-苯基-第三丁基)取代之C_1-C_6雜烷基。在一實施例中，降解化合物包含2-(4-(第三丁基)苯基)-N-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)甲基)乙醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，降解化合物具有如下式中所示之結構：



。

[0425] 在一典實施例中，降解化合物為式(I-a)化合物：



(I-a)

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物或互變異構體，其中：

環A為碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之每一者獨立地及視情況經一或多個R^4取代；

M為不存在的、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或C_1-C_6雜烷基，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^4取代；

R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子一起形成羰基或硫羰基；

R^{3a}為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)S(O)_xR^E$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^6取代；

R^3各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)S(O)_xR^E$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^6取代；

R^4各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、側氧基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)S(O)_xR^E$、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^7取代；

R^A、R^B、R^C、R^D及R^E各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

R^6各獨立地為C_1-C_6烷基、側氧基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、芳基或雜芳基，其中各芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^8取代；

R^7各獨立地為鹵基、側氧基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)C(O)R^A$；

R^8各獨立地為C_1-C_6烷基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-

$C(O)N(R^C)(R^D)$或$-N(R^C)C(O)R^A$；

n為0、1、2或3；

o為0、1、2、3、4或5；且

x為0、1或2。

【0426】 在一些實施例中，X為O。

【0427】 在一些實施例中，M為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或C_1-C_6雜烷基，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經1-6個R^4 (例如，1個R^4、2個R^4、3個R^4、4個R^4、5個R^4或6個R^4)取代。在一些實施例中，M不存在。

【0428】 在一些實施例中，環A為碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之每一者獨立地及視情況經1-6個R^4 (例如，1個R^4、2個R^4、3個R^4、4個R^4、5個R^4或6個R^4)取代。在一些實施例中，環A為雜環基。在一些實施例中，環A為雜環基，例如6員雜環基或5員雜環基。在一些實施例中，環A為含氮雜環基。在一些實施例中，環A為哌啶基(例如，哌啶-2,6-二酮基)。

【0429】 在一些實施例中，M不存在且環A為雜環基(例如，哌啶基，例如哌啶-2,6-二酮基)。

【0430】 在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫。在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}連同其所連接之碳一起形成羰基。

【0431】 在一些實施例中，R^{3a}為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、$-C(O)R^A$、$-C(O)OR^B$、$-OR^B$、$-N(R^C)(R^D)$、$-C(O)N(R^C)(R^D)$、$-N(R^C)C(O)R^A$、$-S(O)_xR^E$、$-S(O)_xN(R^C)(R^D)$或$-N(R^C)S(O)_xR^E$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨

立地及視情況經1-12個R^6 (例如，1個R^6、2個R^6、3個R^6、4個R^6、5個R^6、6個R^6、7個R^6、8個R^6、9個R^6、10個R^6、11個R^6或12個R^6)取代。在一些實施例中，R^{3a}為氫、$-N(R^C)(R^D)$或$-N(R^C)C(O)R^A$。在一些實施例中，R^{3a}為氫。在一些實施例中，R^{3a}為$-N(R^C)(R^D)$ (例如，$-NH_2$)。在一些實施例中，R^{3a}為$-N(R^C)C(O)R^A$ (例如$NHC(O)CH_3$)。

【0432】 在一些實施例中，R^3各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、$-C(O)R^A$、$-C(O)OR^B$、$-OR^B$、$-N(R^C)(R^D)$、$-C(O)N(R^C)(R^D)$、$-N(R^C)C(O)R^A$、$-S(O)_xR^E$、$-S(O)_xN(R^C)(R^D)$或$-N(R^C)S(O)_xR^E$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經1-12個R^6 (例如，1個R^6、2個R^6、3個R^6、4個R^6、5個R^6、6個R^6、7個R^6、8個R^6、9個R^6、10個R^6、11個R^6或12個R^6)取代。在一些實施例中，R^3為C_1-C_6雜烷基(例如，$CH_2NHC(O)CH_2$-苯基-第三丁基)。

【0433】 在一些實施例中，R^4各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、側氧基、$-C(O)R^A$、$-C(O)OR^B$、$-OR^B$、$-N(R^C)(R^D)$、$-C(O)N(R^C)(R^D)$、$-N(R^C)C(O)R^A$、$-S(O)_xR^E$、$-S(O)_xN(R^C)(R^D)$、$-N(R^C)S(O)_xR^E$、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經1-12個R^7 (例如，1個R^7、2個R^7、3個R^7、4個R^7、5個R^7、6個R^7、7個R^7、8個R^7、9個R^7、10個R^7、11個R^7或12個R^7)取代。

【0434】 在一些實施例中，R^6各獨立地為C_1-C_6烷基、側氧基、氰基、$-OR^B$、$-N(R^C)(R^D)$、$-C(O)N(R^C)(R^D)$、$-N(R^C)C(O)R^A$、芳基或雜芳基，其中各芳基及雜芳基獨立地及視情況經1-6個R^8 (例如，1個R^8、2個

R^8、3個R^8、4個R^8、5個R^8或6個R^8)取代。

[0435] 在一典實施例中，n為0或1。在一典實施例中，n為0。在一典實施例中，n為1。

[0436] 在一典實施例中，降解化合物為式(III)化合物：



(III)，

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物或互變異構體，其中：

X_1為CR_3；

---在X_1為CR_3且R_3不存在時視情況為雙鍵；

R_1各獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥基烷基或鹵基，或兩個R_1與其所連接之碳原子一起形成5員或6員雜環，或

當在相鄰原子上時，兩個R_1與其所連接之原子一起形成C_6-C_{10}芳基環或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5或6員雜芳基環；

R_2為氫、C_1-C_6烷基、-C(O)C_1-C_6烷基、-C(O)$(CH_2)_{0-3}$-C_6-C_{10}芳基、-C(O)O$(CH_2)_{0-3}$-C_6-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基，其中該烷基視情況經一或多個R_4取代；且該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一或多個R_5取代，或

當在相鄰原子上時，R_1及R_2與其所連接之原子一起形成5員或6員雜環；

R_3為氫，或當---為雙鍵時，R_3不存在；

R_4各獨立地選自-C(O)OR_6、-C(O)$NR_6R_{6'}$、-$NR_6C(O)R_{6'}$、鹵基、-OH、-NH_2、氰基、C_6-C_{10}芳基、包含1至4個選自O、N及S之雜原子之5

員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一或多個R_7取代；

R_5各獨立地選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6羥基烷基、鹵基、-OH、-NH_2、氰基、C_3-C_7碳環基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基、C_6-C_{10}芳基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基，或

當在相鄰原子上時，兩個R_5與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R_{10}取代的C_6-C_{10}芳基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基，或

當在相鄰原子上時，兩個R_5與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R_{10}取代的C_5-C_7碳環基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基；

R_6及$R_{6'}$各獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_6-C_{10}芳基；

R_7各獨立地選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、-$C(O)R_8$、-$(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$、-$C(O)NR_8R_9$、-$NR_8C(O)R_9$、-$NR_8C(O)OR_9$、-$S(O)_pNR_8R_9$、-$S(O)_pR_{12}$、(C_1-C_6)羥基烷基、鹵基、-OH、-$O(CH_2)_{1-3}CN$、-NH_2、氰基、-$O(CH_2)_{0-3}$-C_6-C_{10}芳基、金剛烷基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子之-$O(CH_2)_{0-3}$-5員或6員雜芳基、C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子之單環或雙環5員至10員雜芳基、C_3-C_7碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基，其中該烷基視情況經一或多個R_{11}取代，且該

芳基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個各獨立地選自鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6烷氧基之取代基取代，或

兩個R_7與其所連接之碳原子一起形成=(O)，或

當在相鄰原子上時，兩個R_7與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R_{10}取代的C_6-C_{10}芳基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基，或

兩個R_7與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R_{10}取代的C_5-C_7碳環基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基；

R^8及R^9各自獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

R_{10}各獨立地選自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6羥基烷基、鹵基、-OH、-NH_2及氰基，或

兩個R_{10}與其所連接之碳原子一起形成=(O)；

R_{11}各獨立地選自氰基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基，其中各芳基及雜環基視情況經一或多個各獨立地選自以下之取代基取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6羥基烷基、鹵基、-OH、-NH_2及氰基；

R_{12}為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_6-C_{10}芳基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基；

R_x為氫或氘；

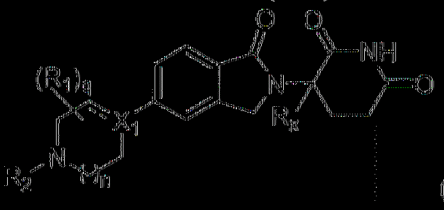
p為0、1或2；

n為0、1或2；

y為1或2，其中$n+y\leq 3$；且

q為0、1、2、3或4。

[0437] 在一些實施例中，式(III)降解化合物為式(III-a)化合物：



(III-a)，

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物或互變異構體，其中：

X_1為CR_3；

----在X_1為CR_3且R_3不存在時視情況為雙鍵；

R_1各獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥基烷基或鹵基；

R_2為氫、C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基，其中該烷基視情況經一或多個R_4取代；及該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一或多個R_5取代；

R_3為氫，或當----為雙鍵時，R_3不存在；

R_4各獨立地選自-C(O)OR_6、-C(O)$NR_6R_{6'}$、-NR_6C(O)$R_{6'}$、C_6-C_{10}芳基、包含1至4個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一或多個R_7取代；

R_5各獨立地選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6羥基烷基、鹵基、-OH、-NH_2、氰基、C_3-C_7碳環基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基、C_6-C_{10}芳基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基，或

當在相鄰原子上時，兩個R_5與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R_{10}取代的C_6-C_{10}芳基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或

6員雜芳基，或

當在相鄰原子上時，兩個R_5與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R_{10}取代的C_5-C_7碳環基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基；

R_6及$R_{6'}$各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

R_7各獨立地選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、-C(O)R_8、-C(O)NR_8R_9、-NR_8C(O)R_9、-NR_8C(O)OR_9、(C_1-C_6)羥基烷基、鹵基、-OH、-NH_2、氰基、C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基、C_3-C_7碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基，或

當在相鄰原子上時，兩個R_7與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R_{10}取代的C_6-C_{10}芳基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基，或

兩個R_7與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R_{10}取代的C_5-C_7碳環基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基；

R^8及R^9各自獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

R_{10}各獨立地選自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6羥基烷基、鹵基、-OH、-NH_2及氰基；

R_x為氫或氘；

n為1或2；且

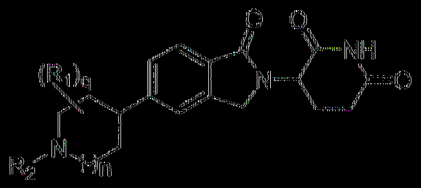
q為0、1、2、3或4。

【0438】 在一實施例中，式(III)化合物為式(III-b)化合物：



(III-b)，或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體及互變異構體，其中X_1、R_1、R_2、n、q及其次變數如針對式(III)所描述而定義。

[0439] 在一實施例中，式(III)化合物為式(III-c)化合物：



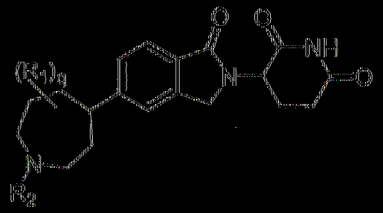
(III-c)，或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體及互變異構體，其中R_1、R_2、n、q及其次變數如針對式(III)所描述而定義。

[0440] 在一實施例中，式(III)化合物為式(III-d)化合物：



(III-d)，或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體及互變異構體，其中R_1、R_2、q及其次變數如針對式(III)所描述而定義。

[0441] 在一實施例中，式(III)化合物為式(III-e)化合物：



(III-e)，或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體及互變異構體，其中R_1、R_2、q及其次變數如針對式(III)所描述而定義。

[0442] 在式(III)之一典實施例中，X_1為CH，n為1。在另一實施例中，X_1為CH，n為1，且q為0。

【0443】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，且q為0或1。在另一實施例中，X_1為CH，n為1，q為0或1，且R_1為C_1-C_6烷基。在另一實施例中，X_1為CH，n為1，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，且R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基。在另一實施例中，X_1為CH，n為1，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，且R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基。

【0444】 在另一實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，且R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基。在另一實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，且R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基。

【0445】 在以上化學式之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，R_2為視情況經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自-C(O)OR_6、C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基，其中芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0446】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自-C(O)OR_6、C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基，其中芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0447】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，R_2為視情況經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環

基，其中芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0448】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基，其中芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0449】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，且R_2為C_6-C_{10}芳基、C_3-C_8碳環基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基，其中該芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_5取代。在另一實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，且R_2為C_6-C_{10}芳基、C_3-C_8碳環基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基。

【0450】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，且R_2為視情況經一至三個R_5取代之C_6-C_{10}芳基。在另一實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，且R_2為視情況經一至三個R_5取代的包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基。在又一實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，且R_2為視情況經一至三個R_5取代之C_3-C_8碳環基。在另一實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，且R_2為視情況經一至三個R_5取代的包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基。

【0451】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，且R_2為C_6-C_{10}芳基、C_3-C_8碳環基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基，其中該芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_5取代。在又一實施例中，X_1為CH，n為1，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，且R_2為C_6-C_{10}芳基、C_3-C_8碳環基或包含1至3個選自O、N及S之

雜原子的5員至7員雜環基。

【0452】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，且R_2為視情況經一至三個R_5取代之C_6-C_{10}芳基。在另一實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，且R_2為視情況經一至三個R_5取代的包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基。在又一實施例中，X_1為CH，n為1，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，且R_2為視情況經一至三個R_5取代之C_3-C_8碳環基。在另一實施例中，X_1為CH，n為1，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，且R_2為視情況經一至三個R_5取代的包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基。

【0453】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，且R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基。在另一實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，且R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基。

【0454】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，R_2為視情況經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自-C(O)OR_6、C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0455】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自-C(O)OR_6、C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0456】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，R_2為

視情況經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自鹵基、-OH、C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0457】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自鹵基、-OH、C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0458】 在以上化學式之一些實施例中，X_1為CH，n為1，n1為1，q為0，R_2為視情況經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自鹵基、-OH、C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0459】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，n1為1，q為0，R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自鹵基、-OH、C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0460】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，R_2為視情況經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該芳基、雜芳

基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0461】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0462】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，R_2為視情況經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自鹵基、-OH、苯基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0463】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自鹵基、-OH、苯基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0464】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，n1為1，q為0，R_2為視情況經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自鹵基、-OH、苯基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0465】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，n1為1，q為0，R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自鹵基、-OH、

苯基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該苯基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0466】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，R_2為視情況經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自苯基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該苯基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0467】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自苯基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該苯基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0468】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，n1為1，q為0，R_2為視情況經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自苯基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該苯基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0469】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，n1為1，q為0，R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自苯基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該苯基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0470】在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，R_2為視情況經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自苯基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基，其中該苯基及雜芳基視情況經一至三個R_7取代。

【0471】在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自苯基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該苯基及雜芳基視情況經一至三個R_7取代。

【0472】在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，n1為1，q為0，R_2為視情況經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自苯基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基，其中該苯基及雜芳基視情況經一至三個R_7取代。

【0473】在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，n1為1，q為0，R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自苯基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該苯基及雜芳基視情況經一至三個R_7取代。

【0474】在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，R_2為視情況經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各為視情況經一至三個R_7取代之苯基。

【0475】在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，q為0，R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各為視情況經一至三個R_7取代之苯

基。

【0476】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，n1為1，q為0，R_2為視情況經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各為視情況經一至三個R_7取代之苯基。

【0477】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為1，n1為1，q為0，R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各為視情況經一至三個R_7取代之苯基。

【0478】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH且n為2。在另一實施例中，X_1為CH，n為2，且q為0。在又一實施例中，X_1為CH，n為2，且q為0或1。在另一實施例中，X_1為CH，n為2，q為0或1，且R_1為C_1-C_6烷基。

【0479】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為2，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，且R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基。在另一實施例中，X_1為CH，n為2，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，且R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基。

【0480】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為2，q為0，且R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基。在另一實施例中，X_1為CH，n為2，q為0，且R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基。

【0481】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為2，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，R_2為視情況經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自-C(O)OR_6、C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取

代。

【0482】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為2，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自-C(O)OR_6、C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0483】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為2，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，R_2為視情況經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

【0484】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為2，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，R_2為經一至三個R_4取代之C_1-C_6烷基，且R_4各獨立地選自C_6-C_{10}芳基、包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基、C_3-C_8碳環基及包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中芳基、雜芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_7取代。

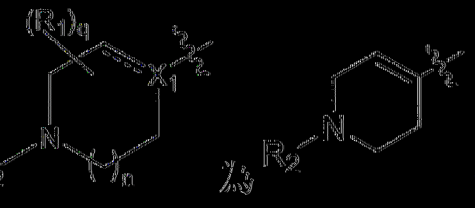
【0485】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為2，q為0，且R_2為C_6-C_{10}芳基、C_3-C_8碳環基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基，其中該芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_5取代。在另一實施例中，X_1為CH，n為2，q為0，且R_2為C_6-C_{10}芳基、C_3-C_8碳環基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子之5員至7員雜環基。

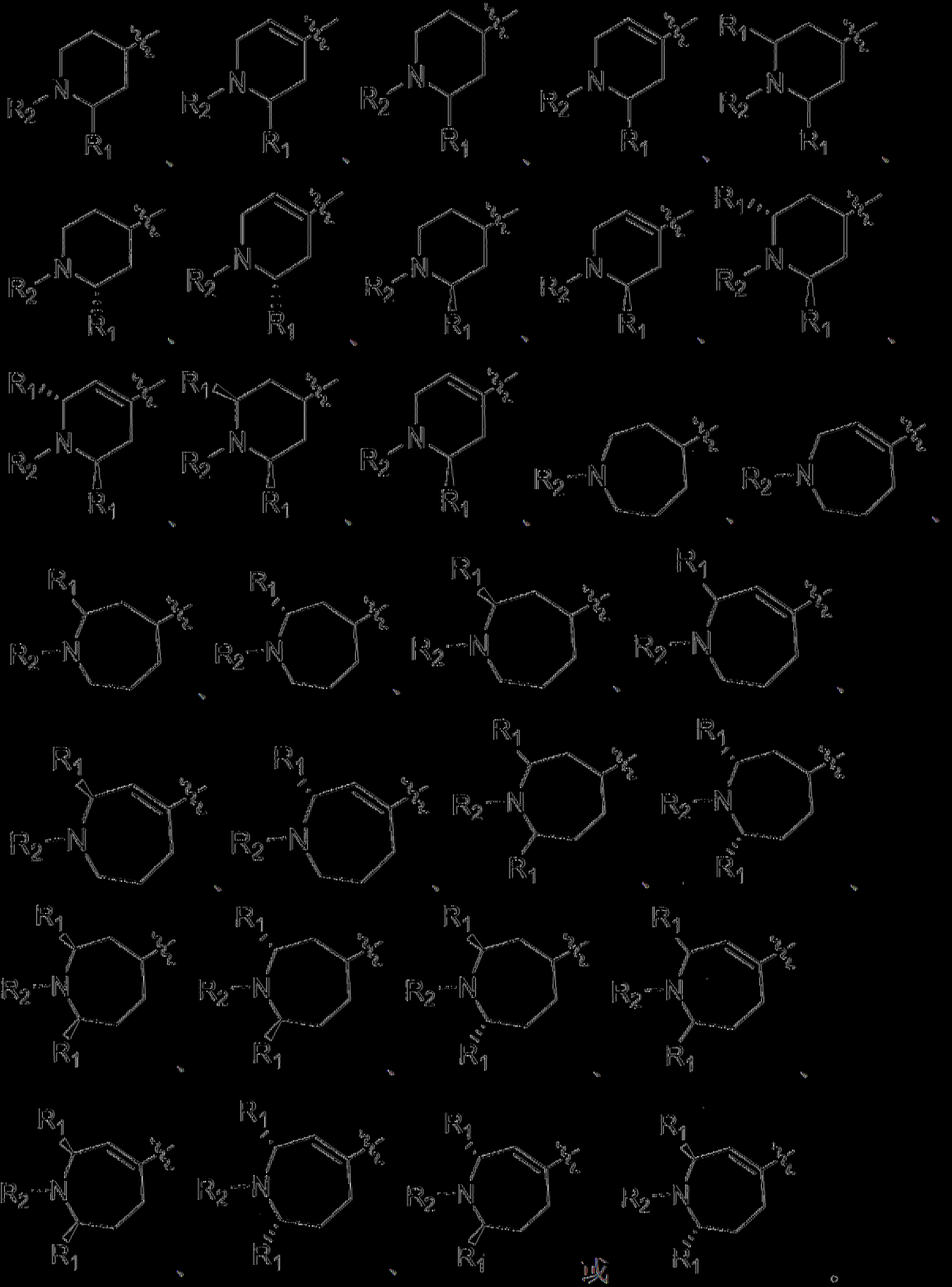
【0486】 在式(III)之一些實施例中，X_1為CH，n為2，q為0，且R_2為視情況經一至三個R_5取代之C_6-C_{10}芳基。在另一實施例中，X_1為CH，n

為2，q為0，且R_2為視情況經一至三個R_5取代的包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基。在又一實施例中，X_1為CH，n為2，q為0，且R_2為視情況經一至三個R_5取代之C_3-C_8碳環基。在另一實施例中，X_1為CH，n為2，q為0，且R_2為視情況經一至三個R_5取代的包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基。

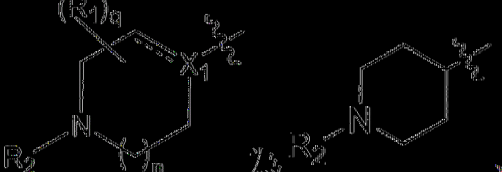
[0487] 在式(III)之一典實施例中，X_1為CH，n為2，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，且R_2為C_6-C_{10}芳基、C_3-C_8碳環基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基，其中該芳基、碳環基及雜環基視情況經一至三個R_5取代。在又一實施例中，X_1為CH，n為2，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，且R_2為C_6-C_{10}芳基、C_3-C_8碳環基或包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基。

[0488] 在式(III)之一典實施例中，X_1為CH，n為2，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，且R_2為視情況經一至三個R_5取代之C_6-C_{10}芳基。在另一實施例中，X_1為CH，n為2，q為0，且R_2為視情況經一至三個R_5取代的包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員或6員雜芳基。在又一實施例中，X_1為CH，n為2，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，且R_2為視情況經一至三個R_5取代之C_3-C_8碳環基。在另一實施例中，X_1為CH，n為2，q為0或1，R_1為C_1-C_6烷基，且R_2為視情況經一至三個R_5取代的包含1至3個選自O、N及S之雜原子的5員至7員雜環基。

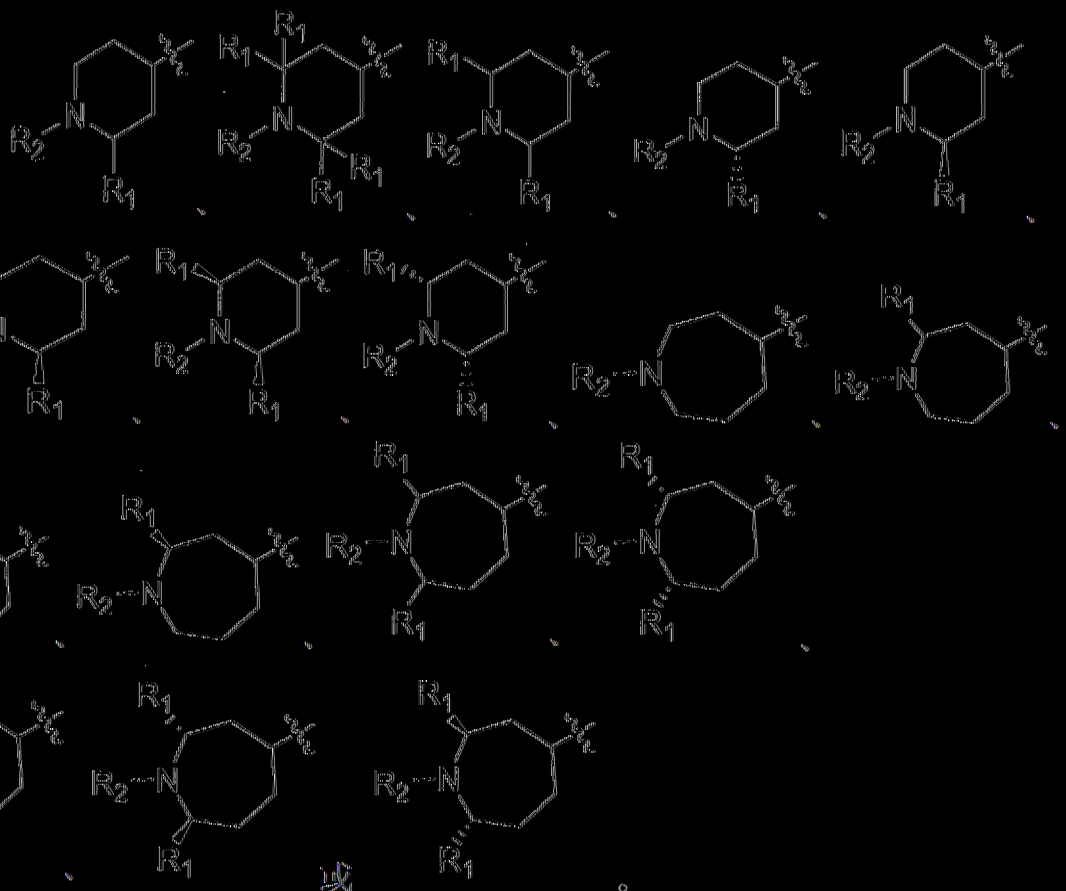
[0489] 在式(III)之一典實施例中，R_2-Y_n為  、。



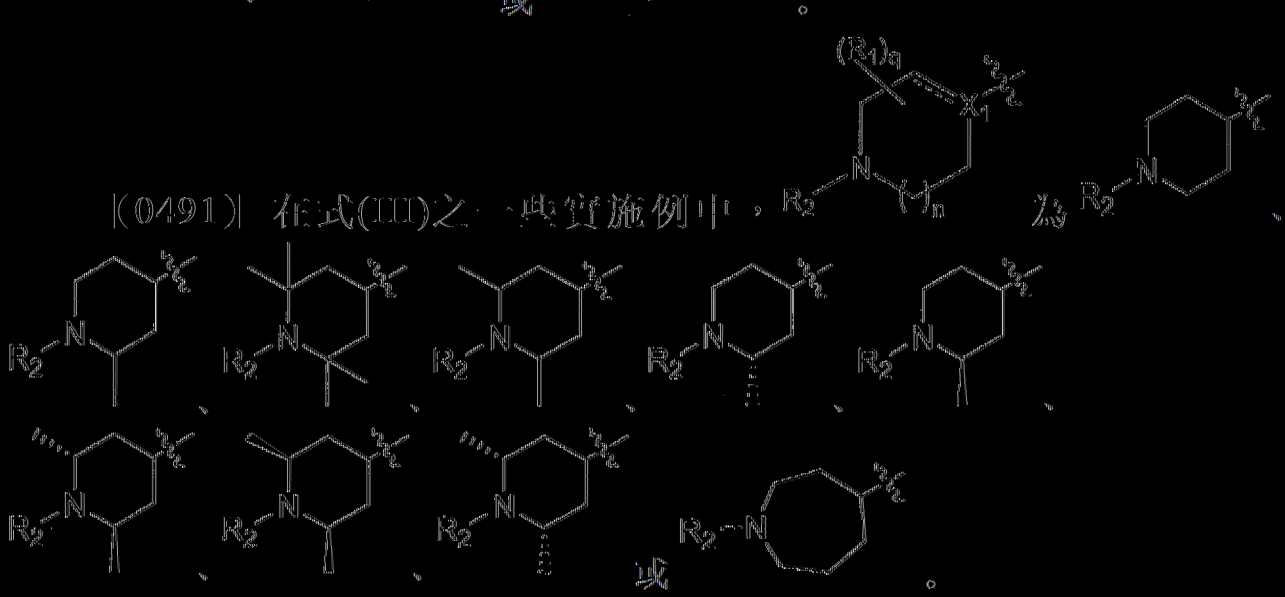
或



[0490] 在式(III)之一典實施例中，R_2 為



或



[0491] 在式(III)之一典實施例中，為

或

[0492] 降解化合物可包含一或多個對掌性中心或以一或多個立體異構體之形式存在。在一典實施例中，降解化合物包含單一對掌性中心且為立體異構體，例如R立體異構體及S立體異構體之混合物。在一典實施例中，混合物包含一定比率之R立體異構體與S立體異構體，舉例而言，R立體異構體與S立體異構體之比率為約1:1(亦即，外消旋混合物)。在一典

實施例中，混合物包含的R立體異構體與S立體異構體之比率為約51:49、約52:48、約53:47、約54:46、約55:45、約60:40、約65:35、約70:30、約75:25、約80:20、約85:15、約90:10、約95:5或約99:1。在一些實施例中，混合物包含的S立體異構體與R立體異構體之比率為約51:49、約52:48、約53:47、約54:46、約55:45、約60:40、約65:35、約70:30、約75:25、約80:20、約85:15、約90:10、約95:5或約99:1。在一些實施例中，降解化合物為單一式(I)或式(I-a)立體異構體，例如單一R立體異構體或單一S立體異構體。

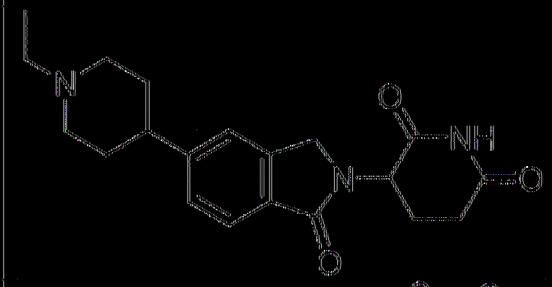
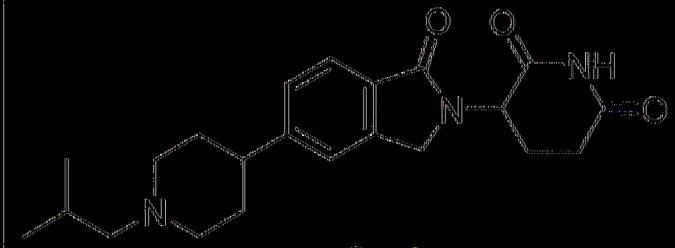
【0493】 在一些實施例中，降解化合物(例如，式(I)、(I-a)、(III)、(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d)或(III-e)化合物)未連接至連接子或連接基團。在一些實施例中，降解化合物(例如，式(I)、(I-a)、(III)、(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d)或(III-e)化合物)不包含另一部分，例如配位體、靶向劑或能夠二聚合之部分。

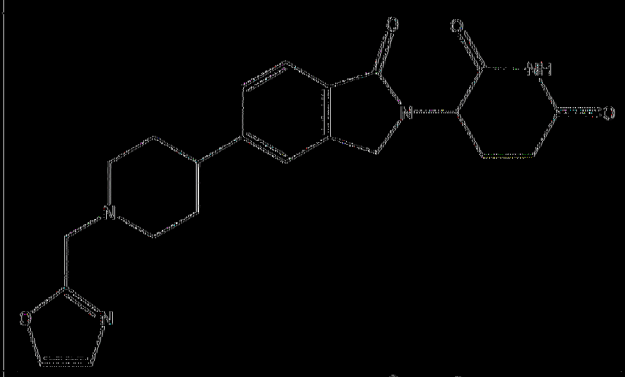
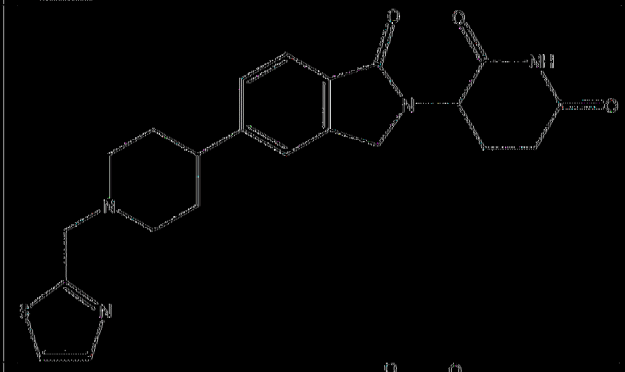
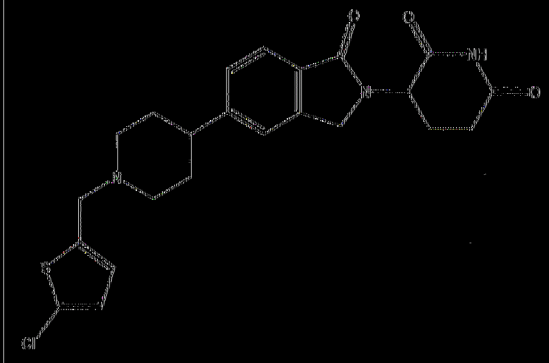
【0494】 在一實施例中，降解化合物為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，降解化合物為式(I-a)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，降解化合物為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，降解化合物為式(III-a)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，降解化合物為式(III-b)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，降解化合物為式(III-c)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，降解化合物為式(III-d)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，降解化合物為式(III-e)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

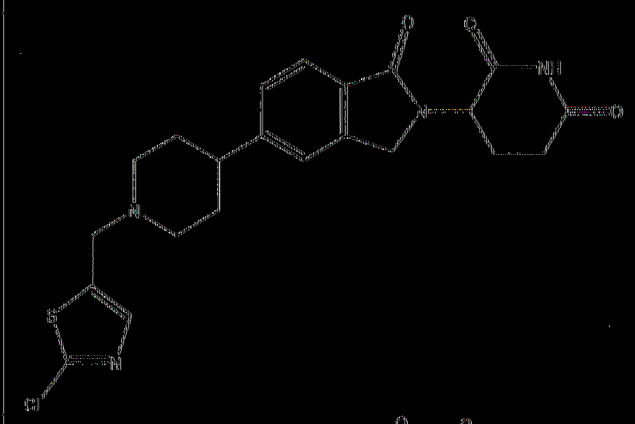
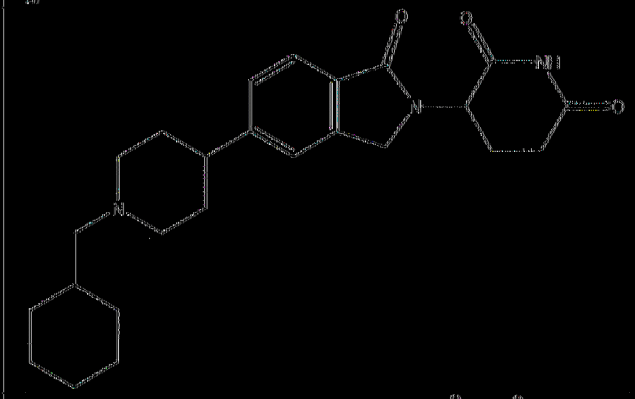
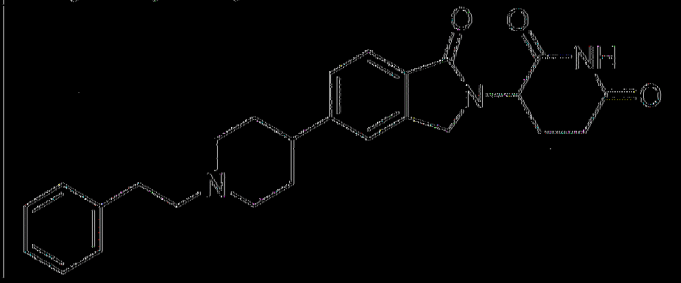
【0495】 本發明之例示性降解化合物(例如，式(III)、(III-a)、(III-

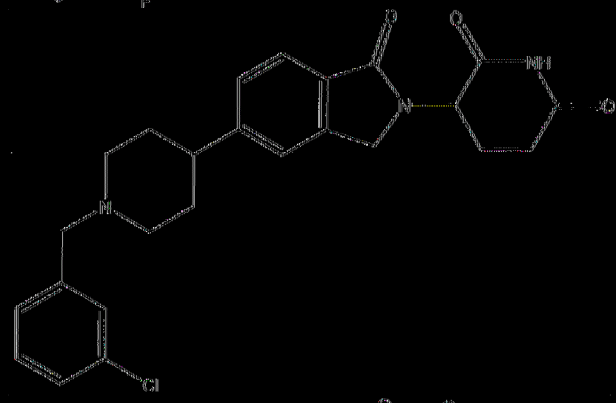
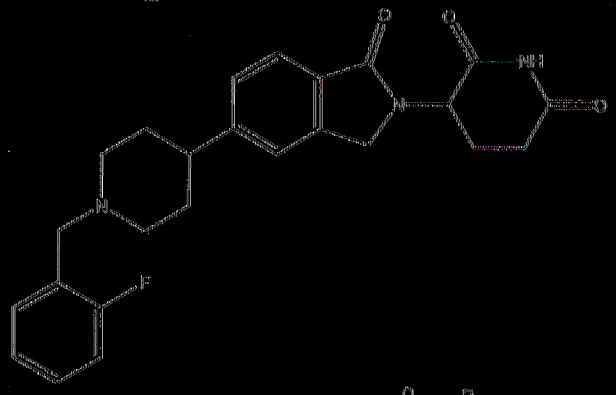
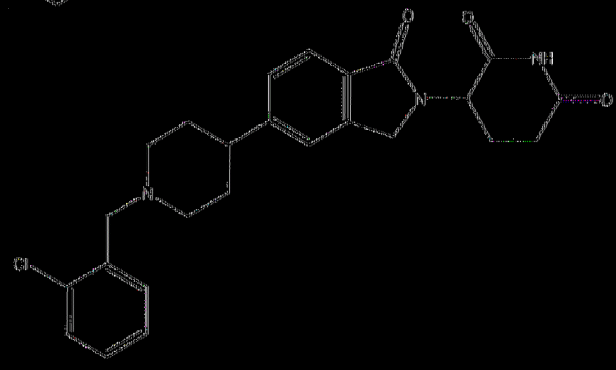
b)、(III-c)、(III-d)或(III-e)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)包括表29中之彼等化合物。

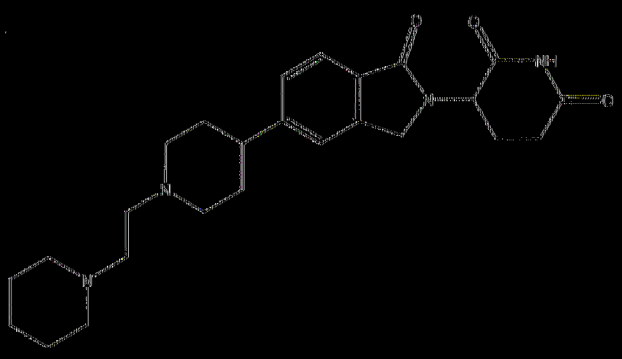
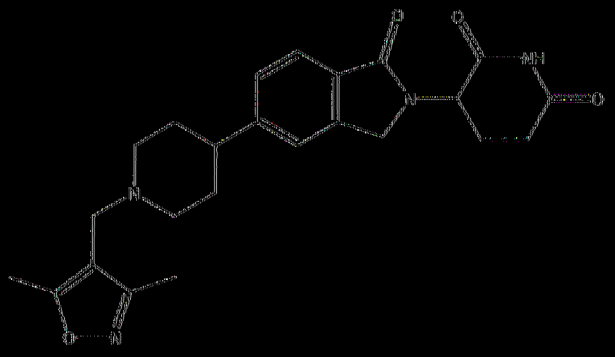
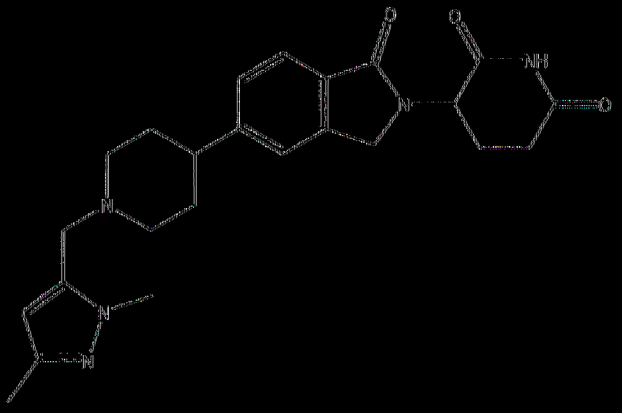
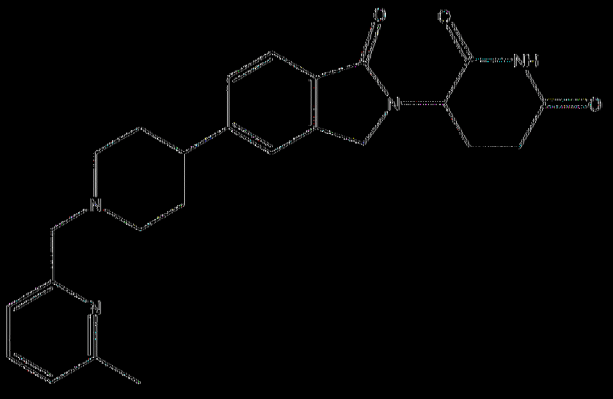
表29.例示性降解化合物

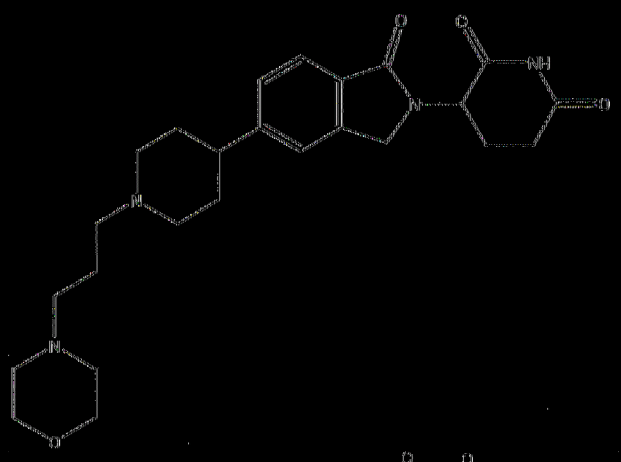
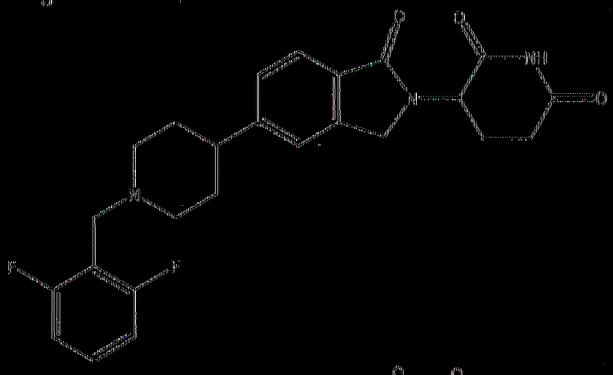
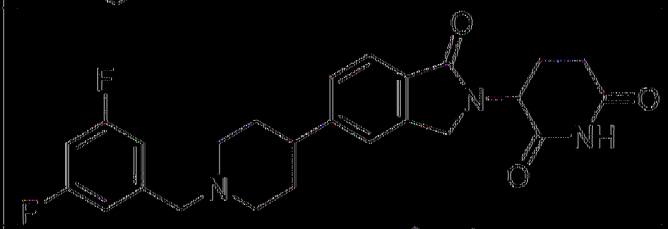
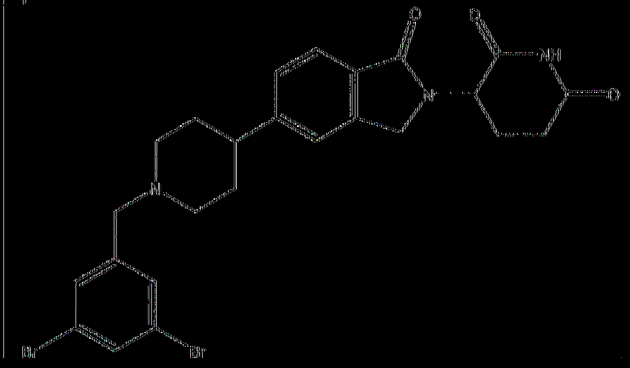
化合物編號	結構	化合物名稱
I-1		3-(5-(1-乙基哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-2		3-(1-側氧基-5-(1-丙基哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-3		3-(5-(1-(環丙基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-4		3-(5-(1-異丁基哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-5		3-(5-(1-(環丁基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

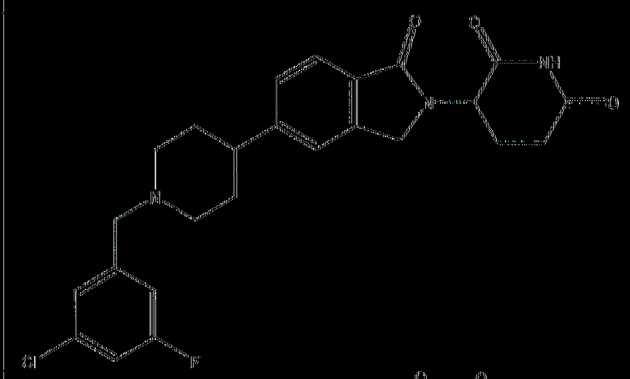
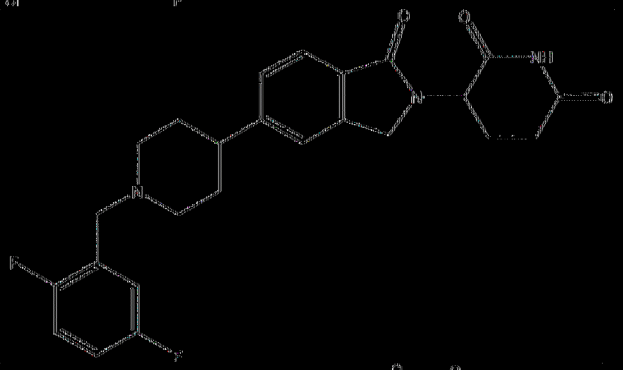
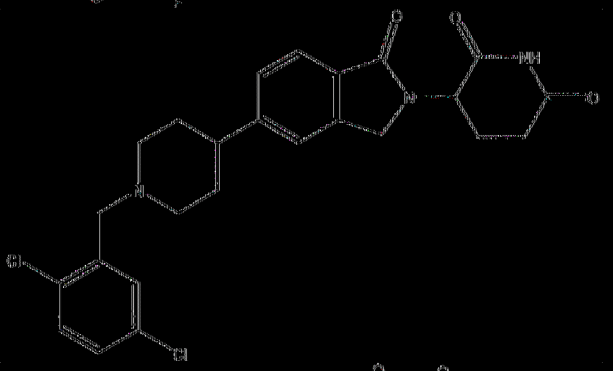
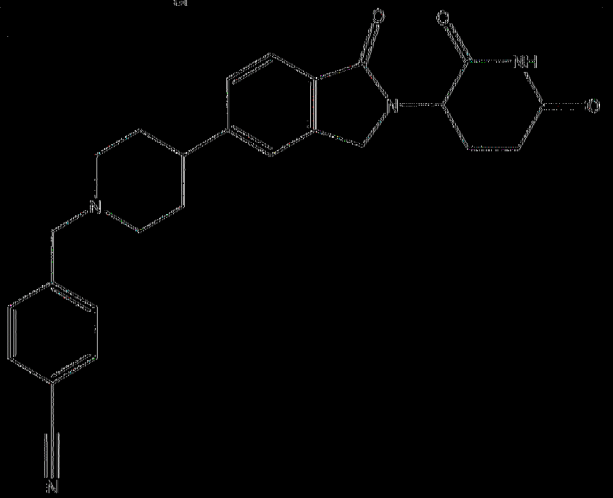
化合物編號	結構	化合物名稱
I-6		3-(5-(1-(噁唑-2-基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-7		3-(1-側氧基-5-(1-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-8		3-(5-(1-(環戊基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-9		3-(5-(1-((5-氯嘧啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

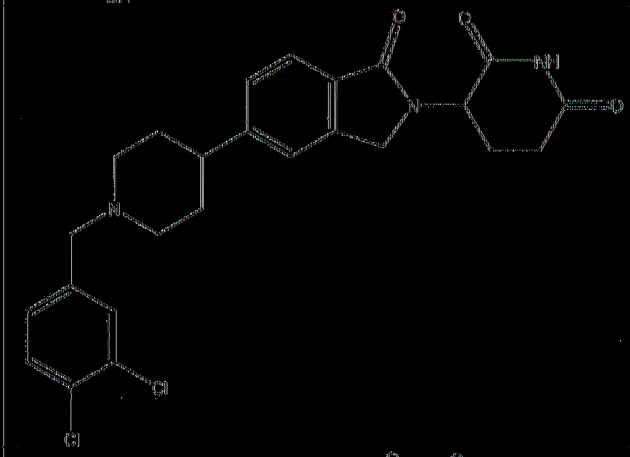
化合物編號	結構	化合物名稱
I-10		3-(5-(1-((2-氯噻唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-11		3-(5-(1-(環己基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-12		3-(1-側氧基-5-(1-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-13		3-(1-側氧基-5-(1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-14		3-(1-側氧基-5-(1-苯乙基哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

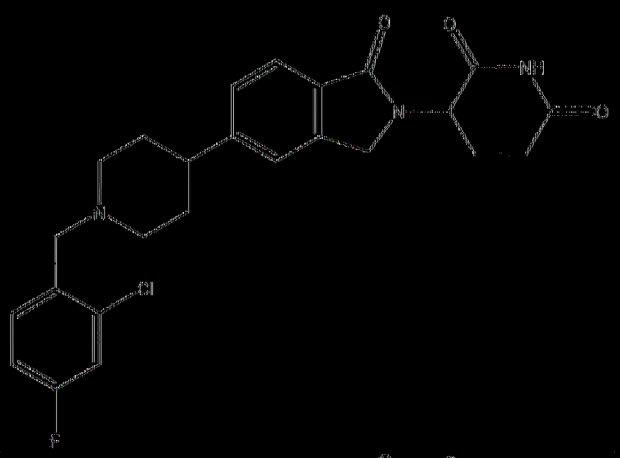
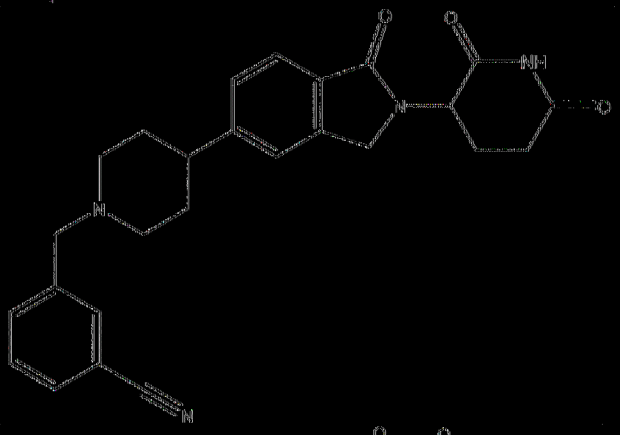
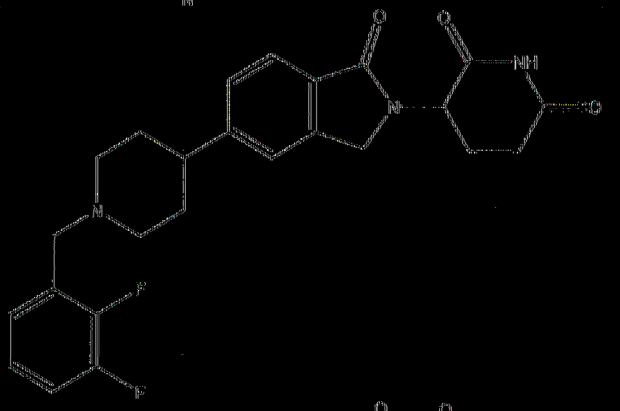
化合物編號	結構	化合物名稱
I-15		3-(5-(1-(3-氟苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-16		3-(5-(1-(3-氯苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-17		3-(5-(1-(2-氟苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-18		3-(5-(1-(2-氯苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

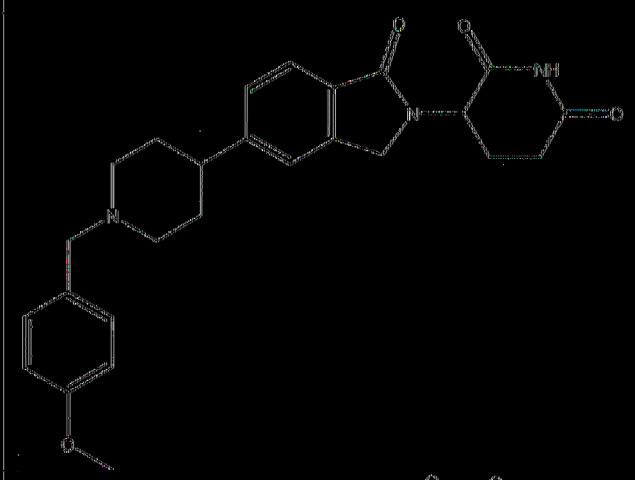
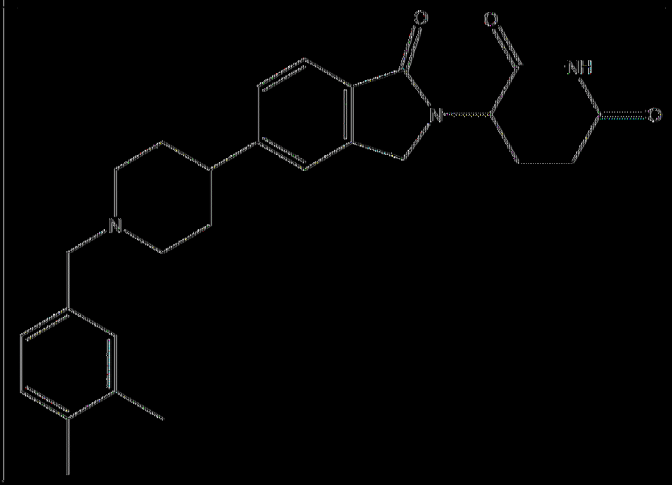
化合物編號	結構	化合物名稱
I-19		3-(1-側氧基-5-(1-(2-(哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-20		3-(5-(1-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-21		3-(5-(1-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-22		3-(5-(1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

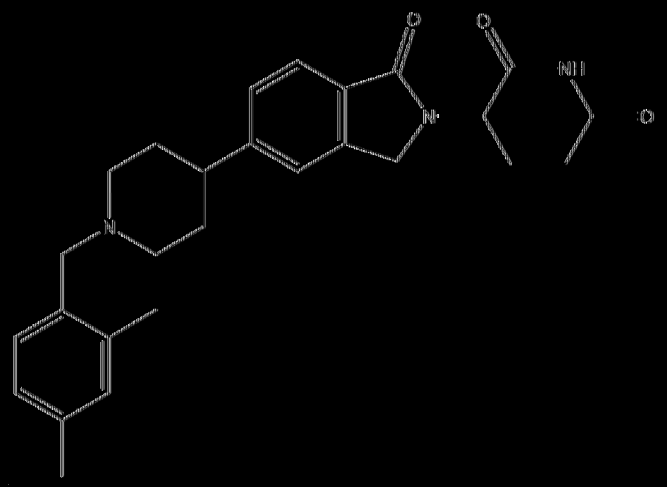
化合物編號	結構	化合物名稱
I-23		3-(5-(1-(3-嗎啉基丙基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-24		3-(5-(1-(2,6-二氟苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-25		3-(5-(1-(2,6-二氯苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-26		3-(5-(1-(3,5-二氟苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-27		3-(5-(1-(3,5-二溴苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

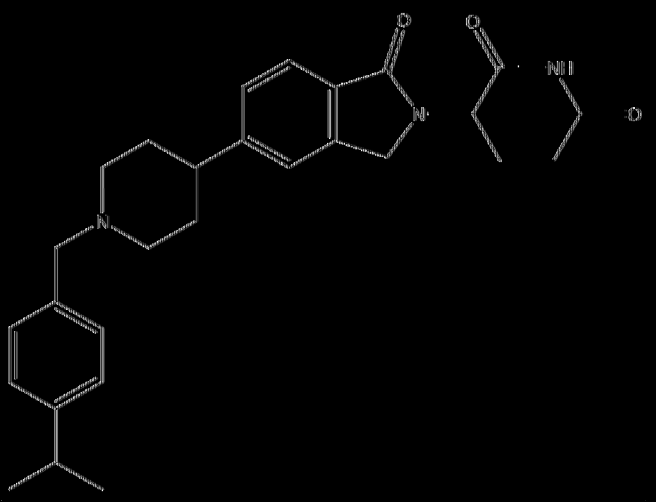
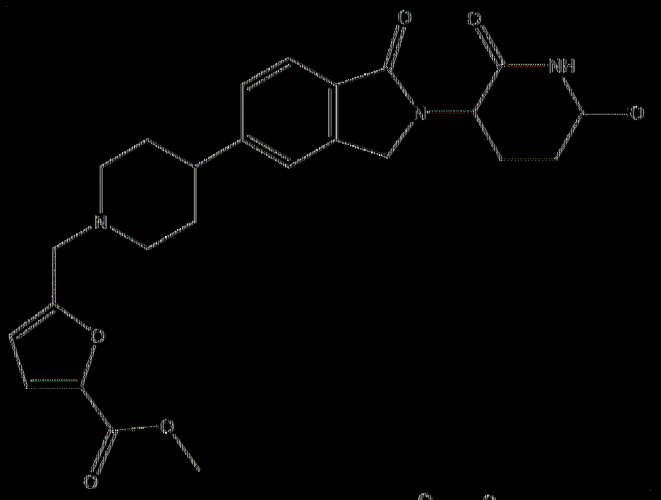
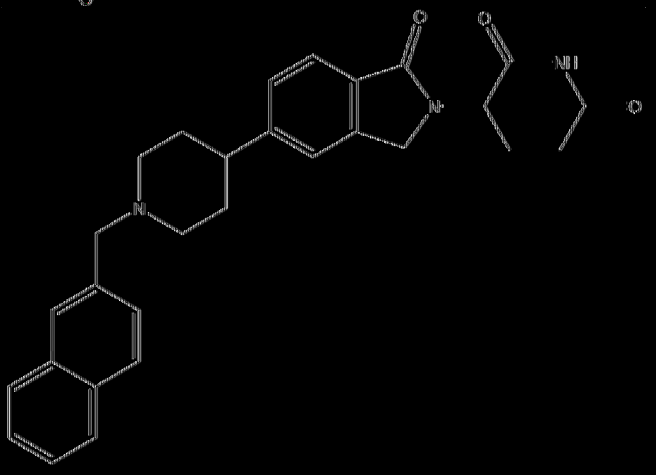
化合物編號	結構	化合物名稱
I-28		3-(5-(1-(3-氯-5-氟苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-29		3-(5-(1-(2,5-二氟苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-30		3-(5-(1-(2,5-二氟苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-31		4-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯甲腈 (或3-(5-(1-(4-腈苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮)

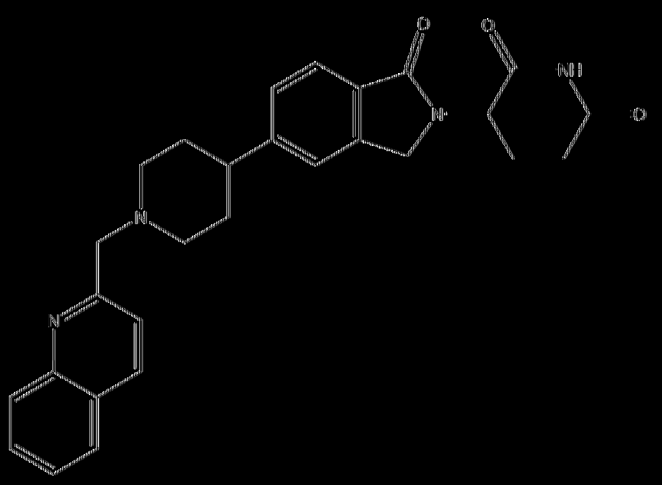
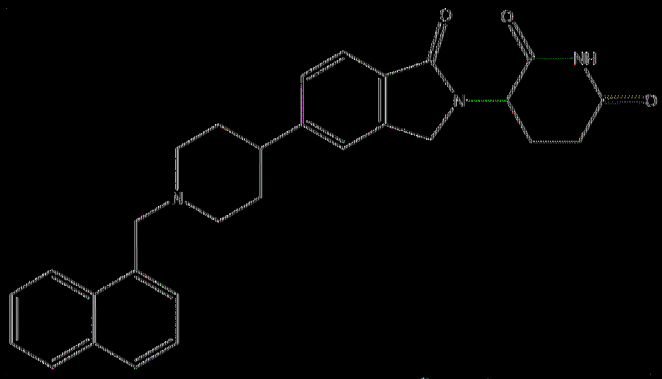
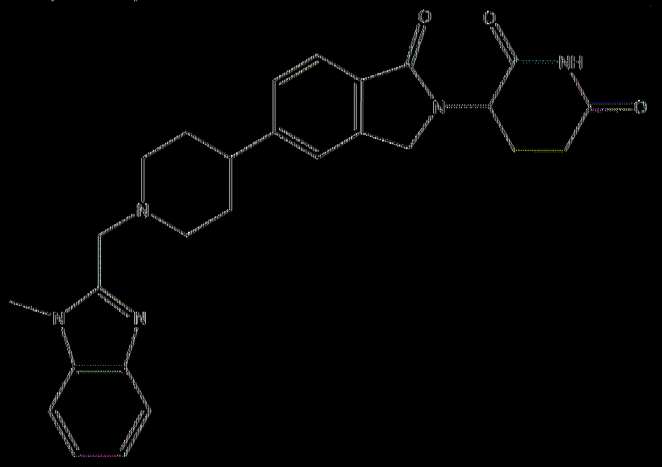
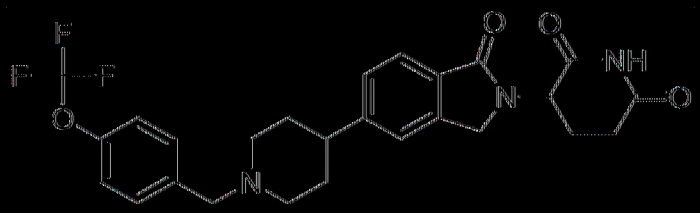
化合物編號	結構	化合物名稱
I-32		3-(5-(1-(4-(羥基甲基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-33		3-(5-(1-(3,4-二氯苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-34		3-(5-(1-(4-氨-2-氟苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

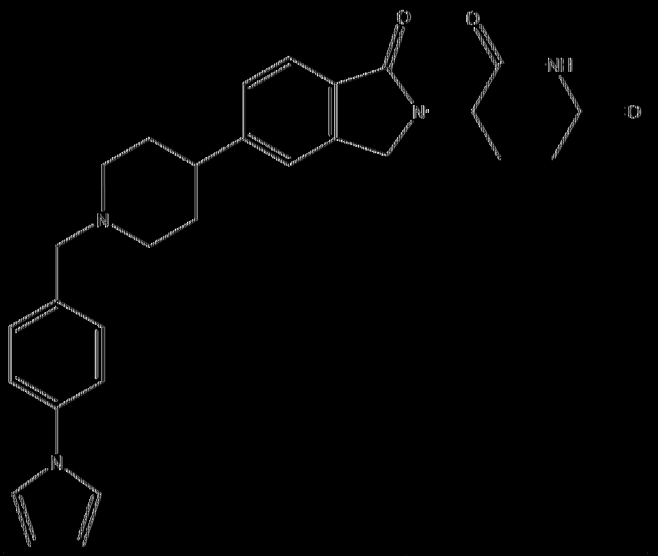
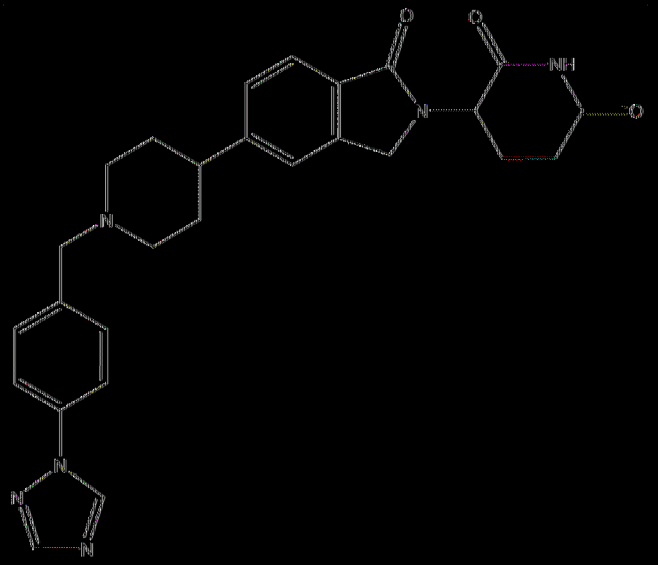
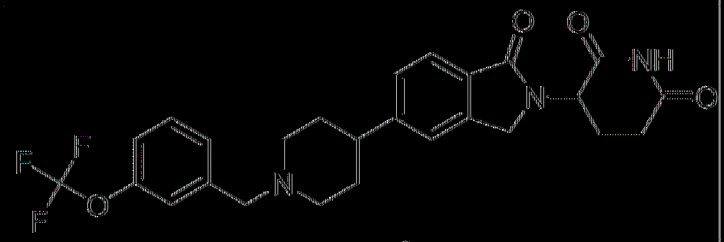
化合物編號	結構	化合物名稱
I-35		3-(5-(1-(2-氯-4-氟苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-36		3-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯甲腈
I-37		3-(5-(1-(2,3-二氟苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-38		2-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯甲腈

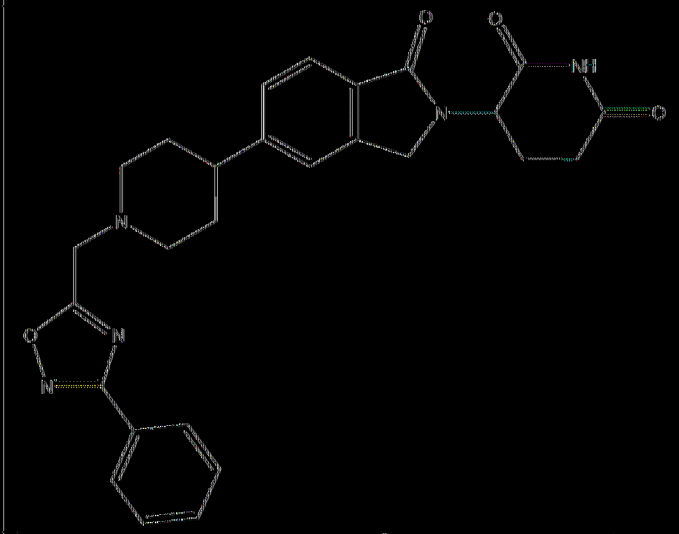
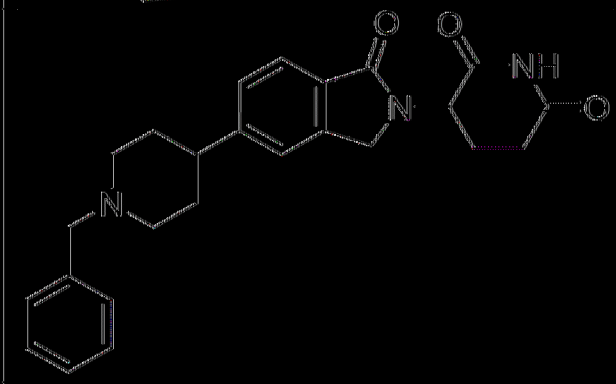
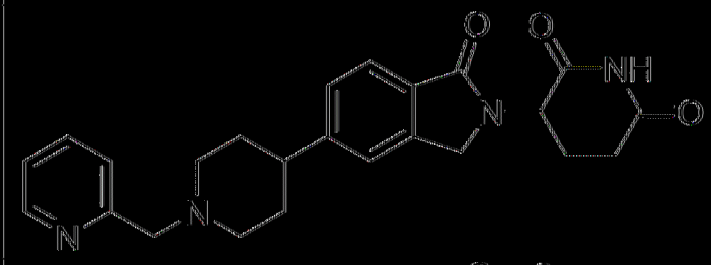
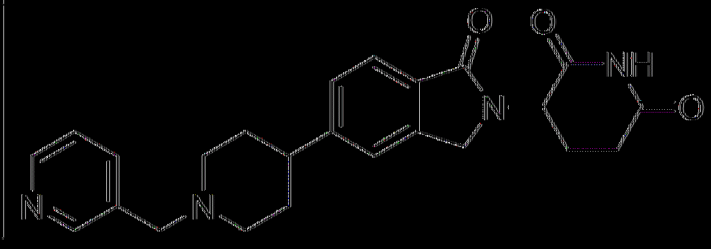
化合物編號	結構	化合物名稱
I-39		3-(5-(1-(4-甲氧基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-40		3-(5-(1-(2,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-41		3-(5-(1-(3,4-二甲基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

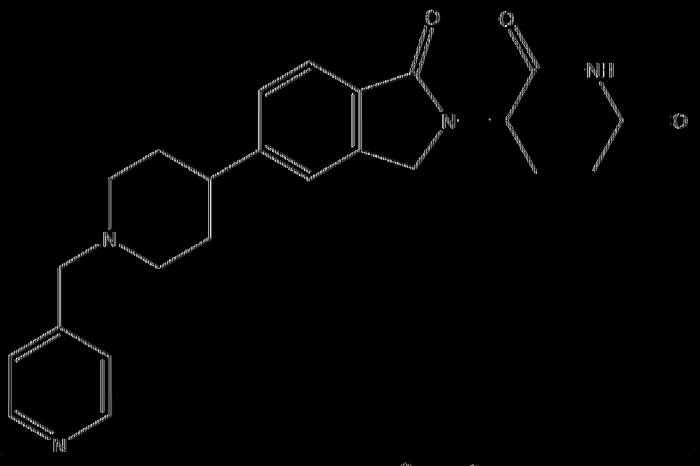
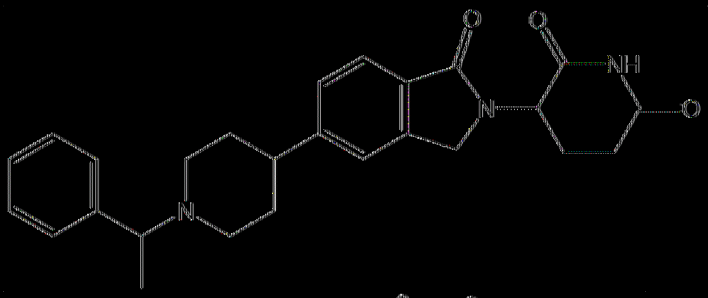
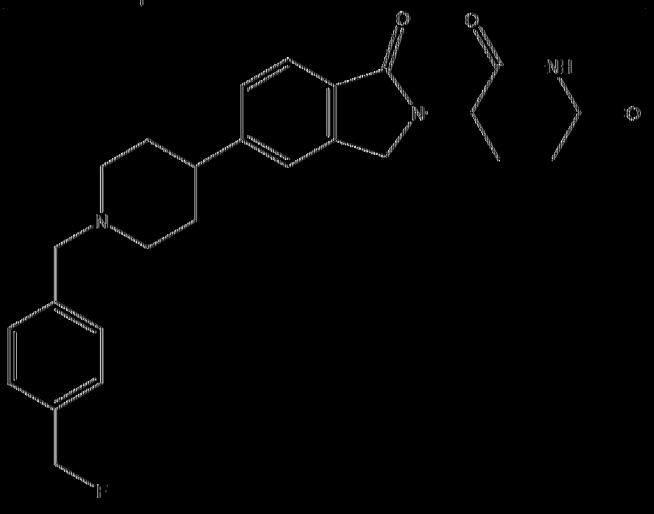
化合物編號	結構	化合物名稱
I-42		3-(5-(1-(2,4-二甲基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-43		3-(5-(1-((1H-吲唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-44		3-(5-(1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

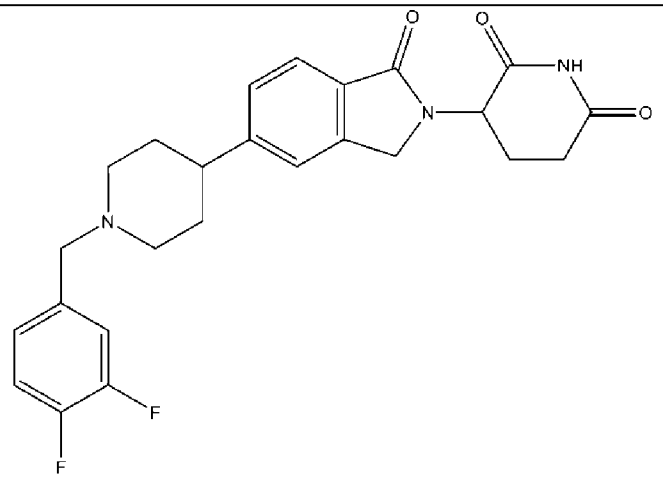
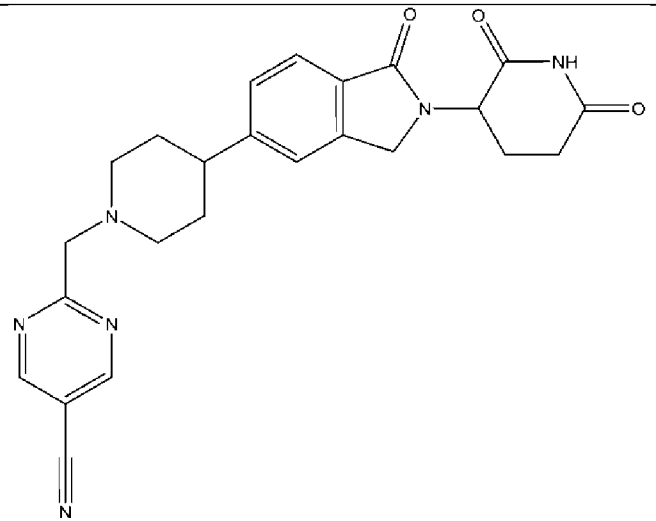
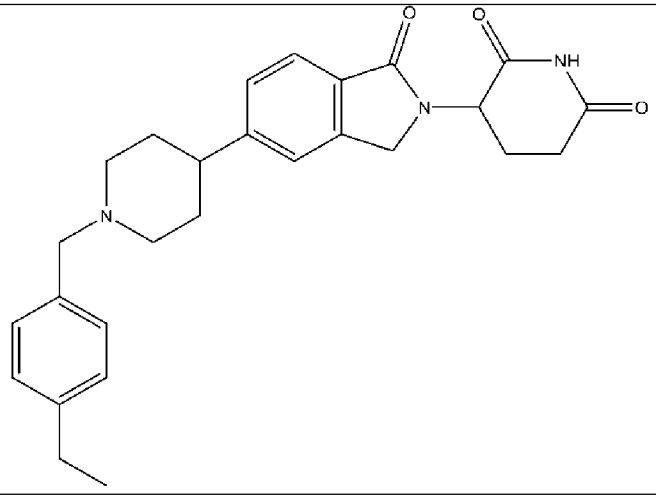
化合物編號	結構	化合物名稱
I-45		3-(5-(1-(4-異丙基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-46		5-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)呋喃-2-甲酸甲酯
I-47		3-(5-(1-(萘-2-基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

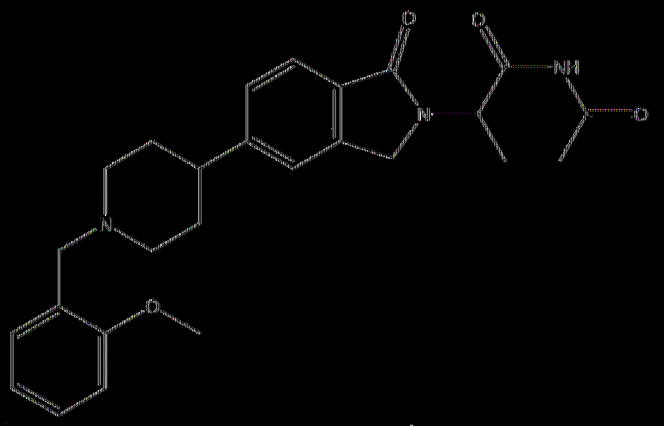
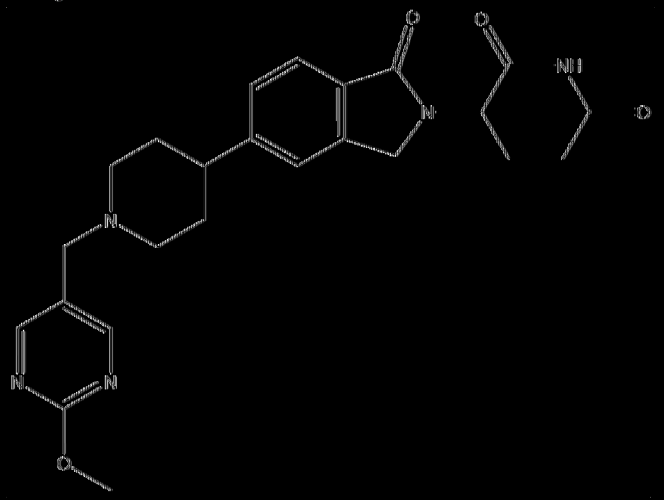
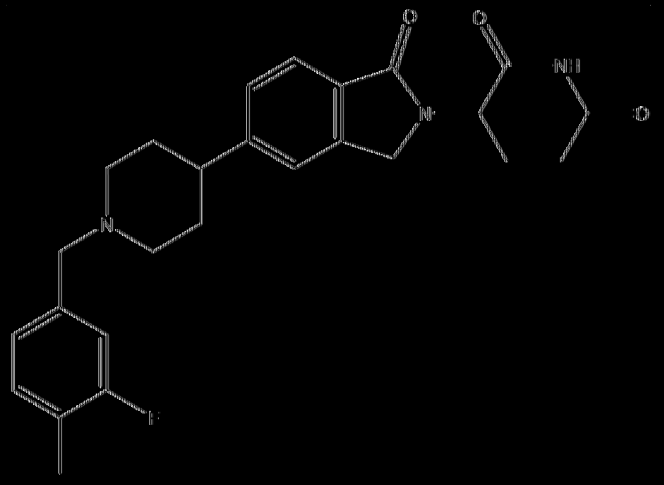
化合物編號	結構	化合物名稱
I-48		3-(1-側氧基-5-(1-(喹啉-2-基甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-49		3-(5-(1-(萘-1-基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-50		3-(5-(1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-51		3-(1-側氧基-5-(1-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

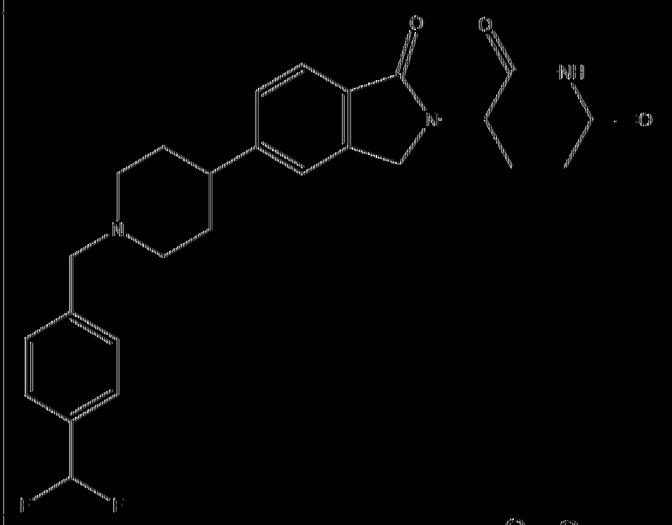
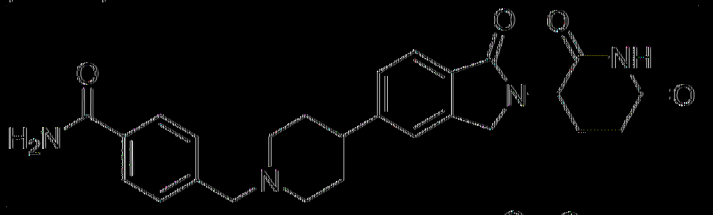
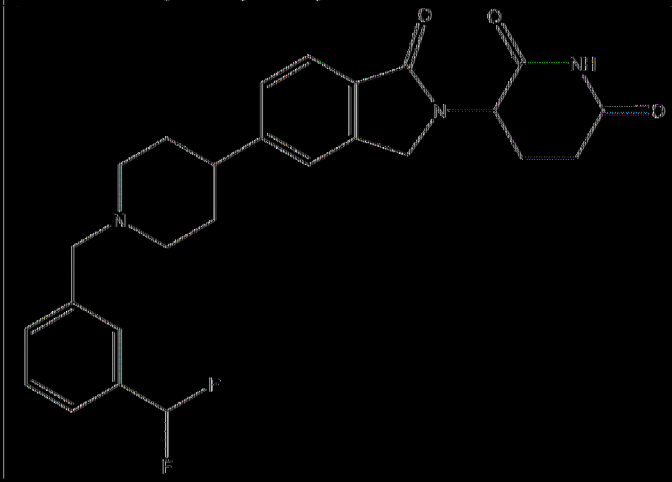
化合物編號	結構	化合物名稱
I-52		3-(5-(1-(4-(1H-吡咯-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-53		3-(5-(1-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-54		3-(1-側氧基-5-(1-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-55		3-(1-側氧基-5-(1-(2-(三氟甲氧基)苯甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

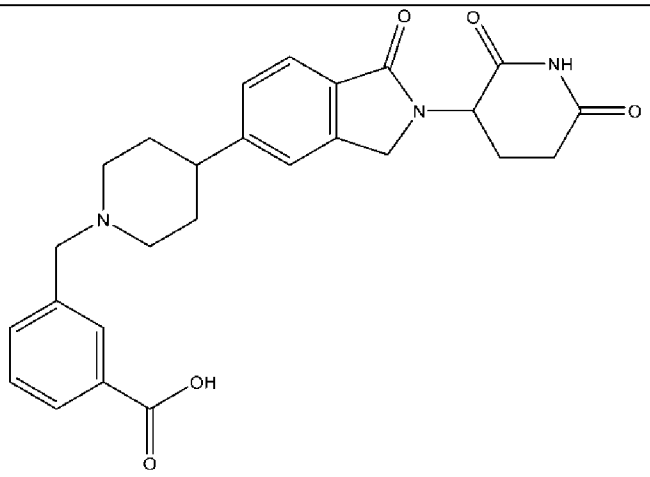
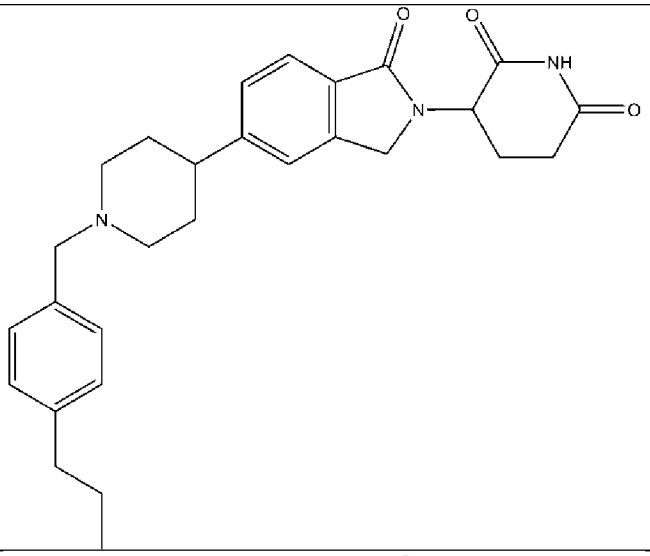
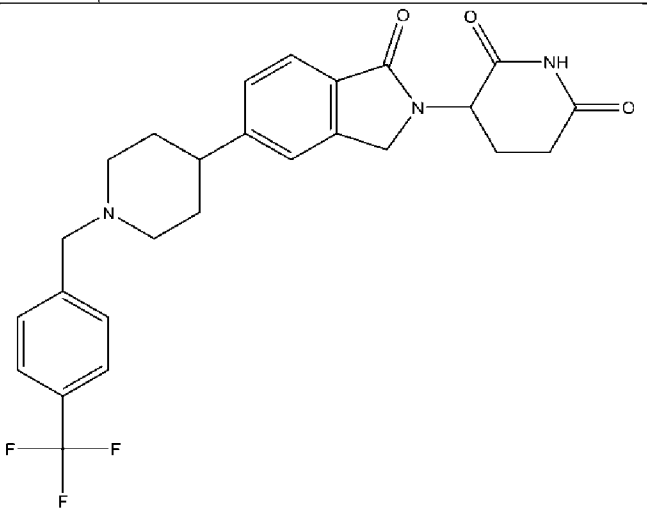
化合物編號	結構	化合物名稱
I-56		3-(1-側氧基-5-(1-((3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-57		3-(5-(1-苯甲基哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-58		3-(1-側氧基-5-(1-(吡啶-2-基甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-59		3-(1-側氧基-5-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

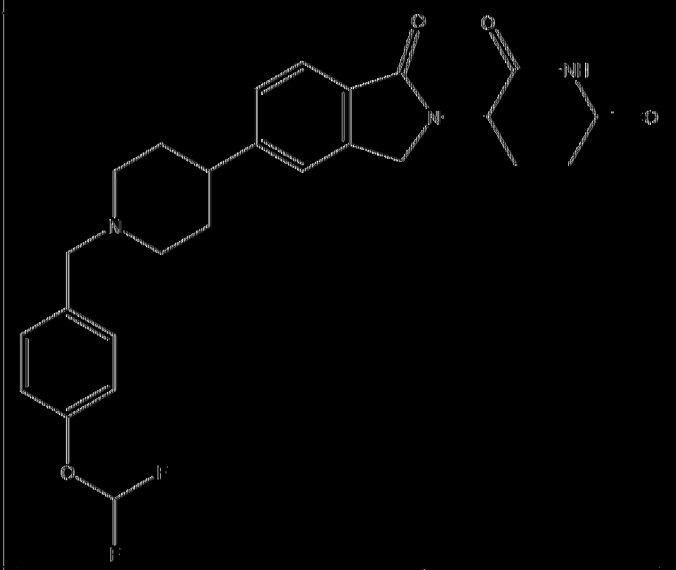
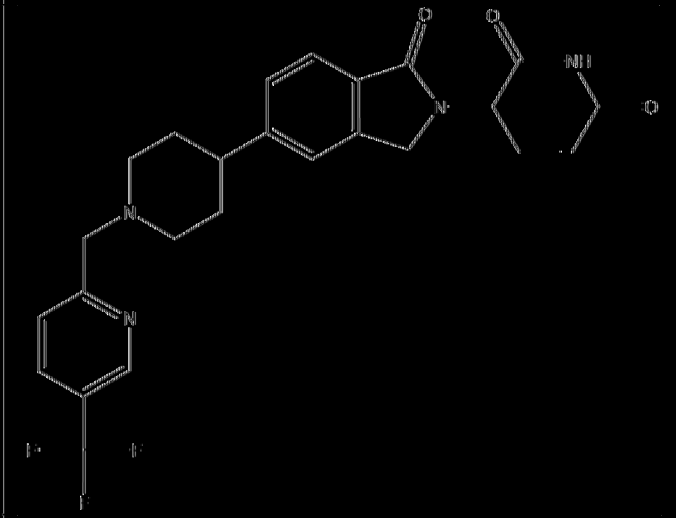
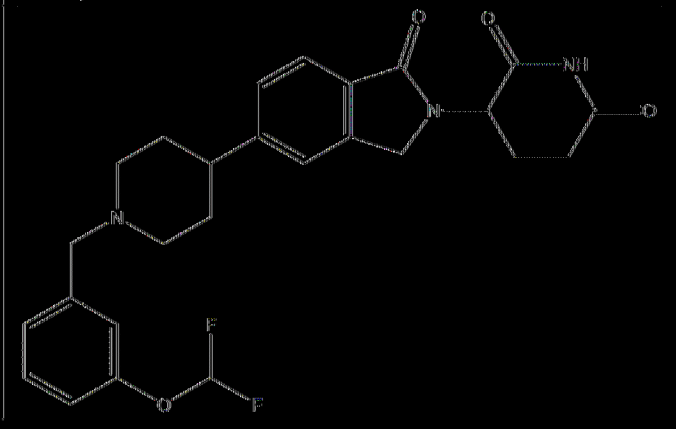
化合物編號	結構	化合物名稱
I-60		3-(1-側氧基-5-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-61		3-(1-側氧基-5-(1-(嘧啶-5-基甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-62		3-(1-側氧基-5-(1-(1-苯乙基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-63		3-(5-(1-(4-(氟甲基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

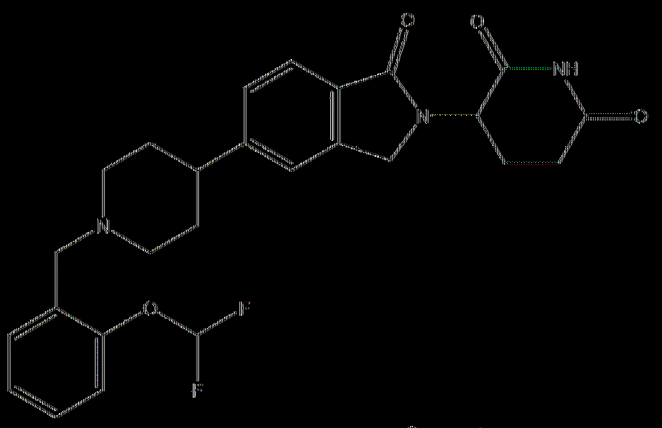
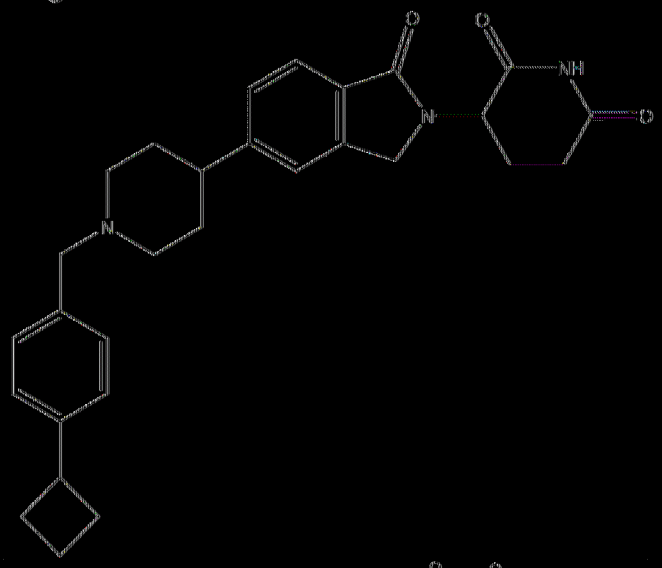
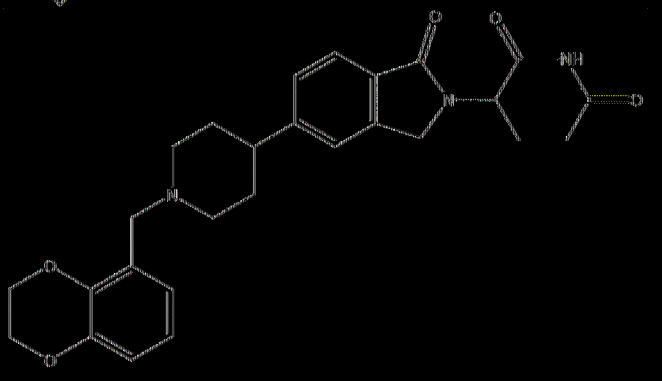
化合物編號	結構	化合物名稱
I-64		3-(5-(1-(3,4-二氟苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-65		2-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌 啶-1-基)甲 基)嘧啶-5-甲腈
I-66		3-(5-(1-(4-乙基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

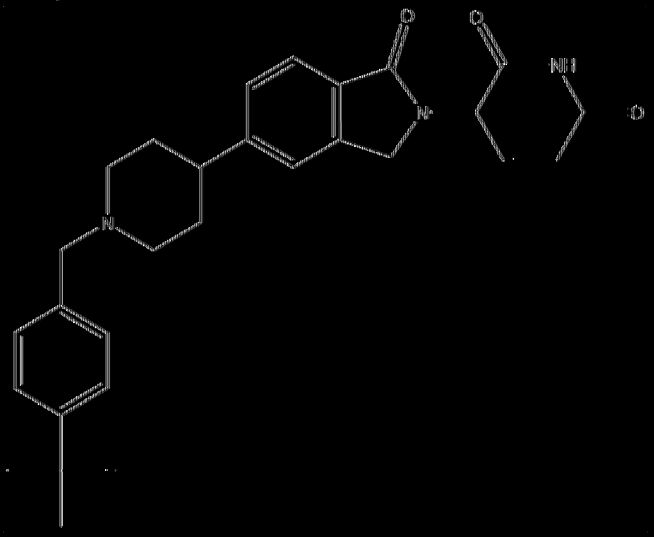
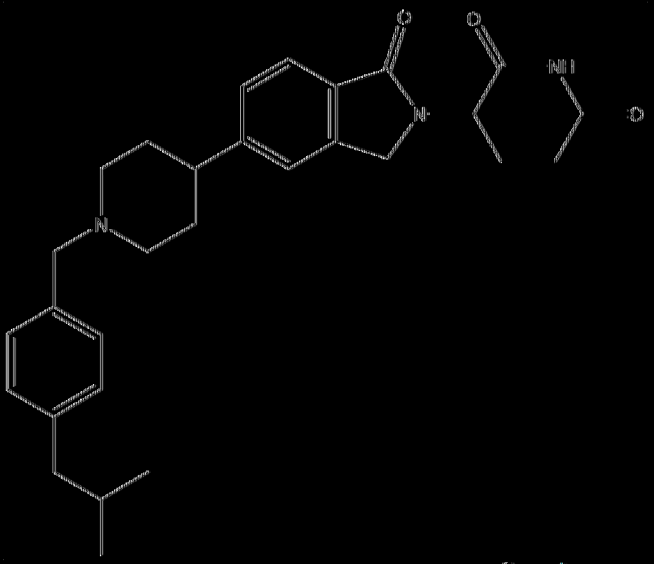
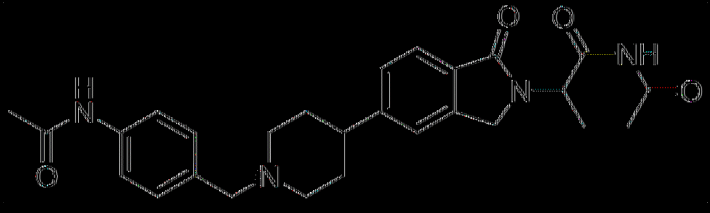
化合物編號	結構	化合物名稱
I-67		3-(5-(1-(2-甲氧基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-68		3-(5-(1-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-69		3-(5-(1-(3-氟-4-甲基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

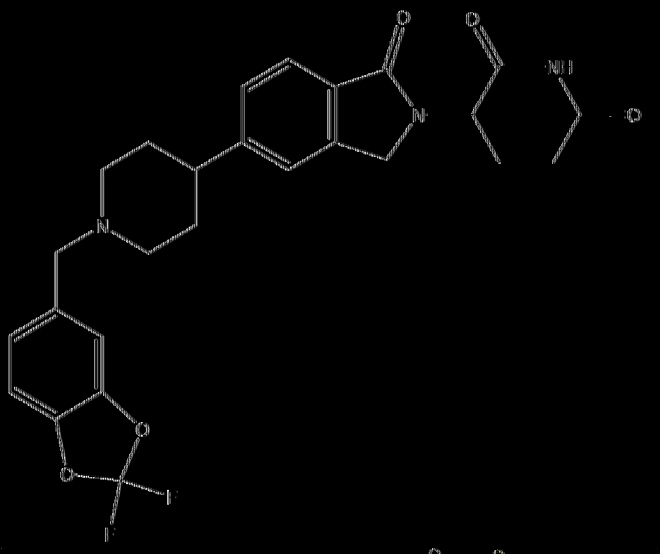
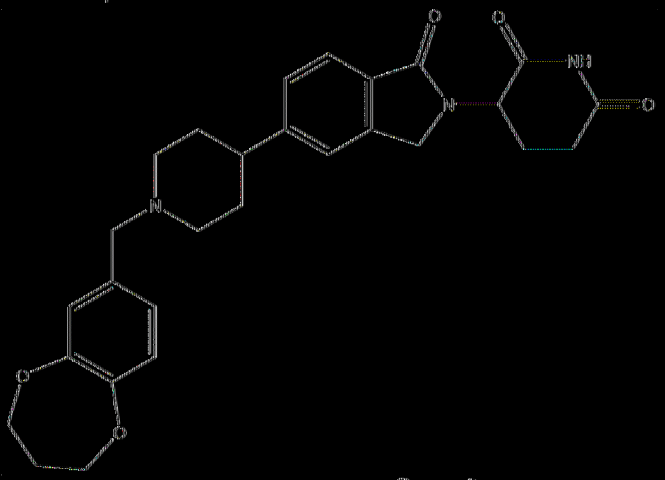
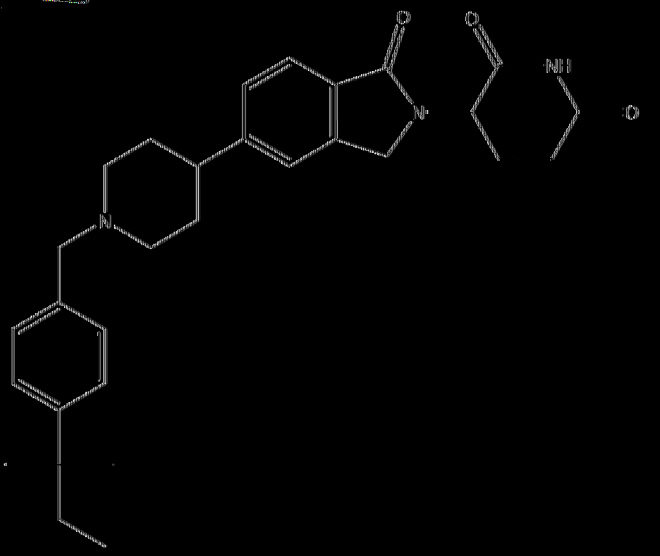
化合物編號	結構	化合物名稱
E-70		3-(5-(1-(4-(二氟甲基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
E-71		4-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯甲醯胺
E-72		4-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸
E-73		3-(5-(1-(3-(二氟甲基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

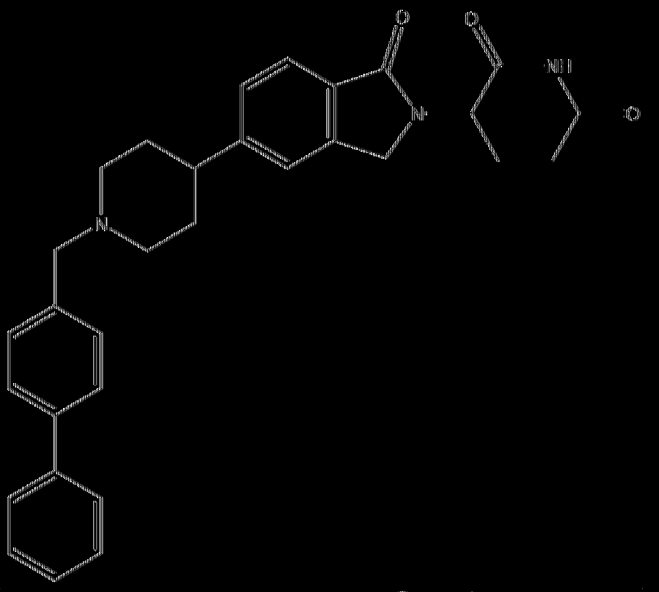
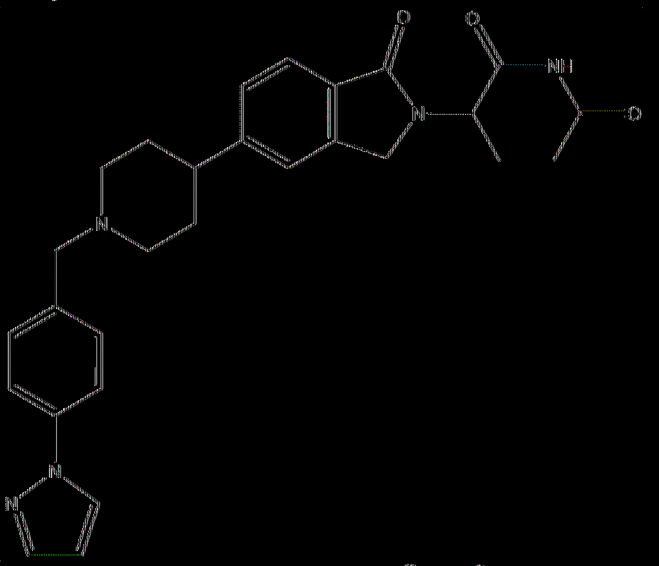
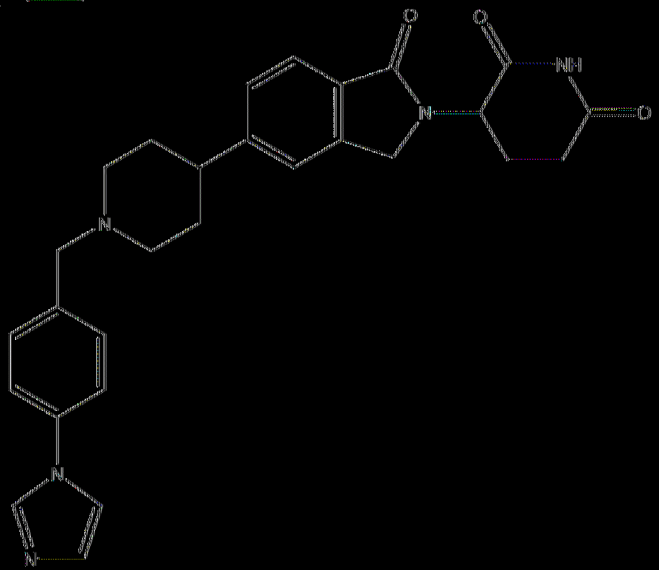
化合物編號	結構	化合物名稱
I-74		3-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌 啶-1-基)甲 基)苯甲酸
I-75		3-(1-側氧基-5-(1-(4-丙基苯甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-76		3-(1-側氧基-5-(1-(4-(三氟甲 基)苯 甲 基)哌 啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

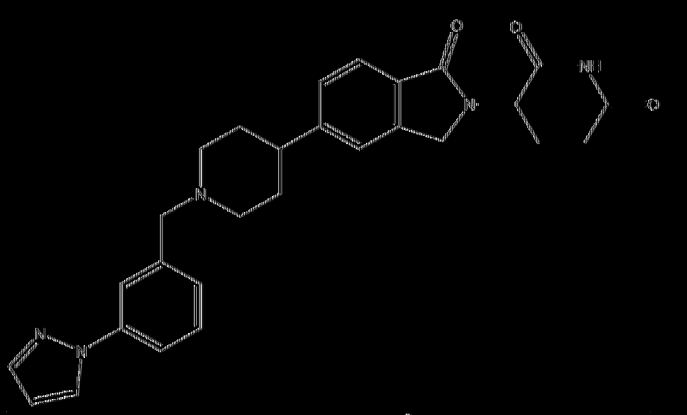
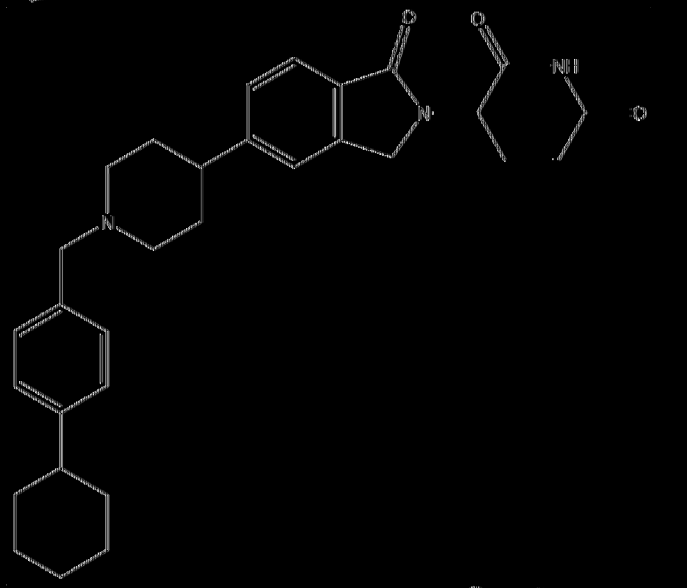
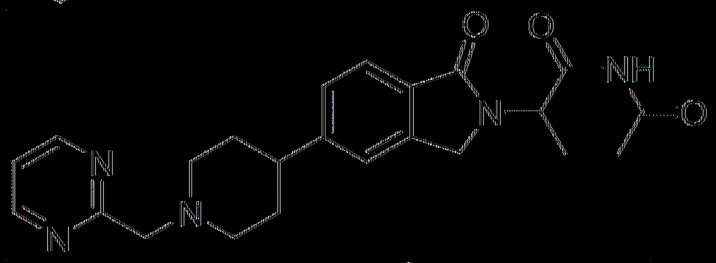
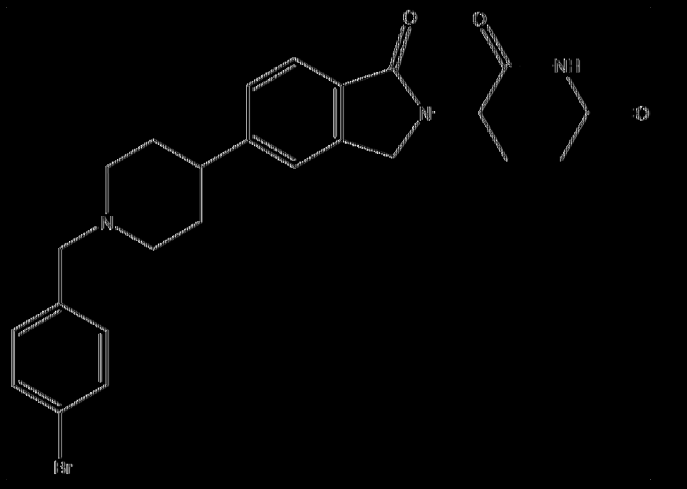
化合物編號	結構	化合物名稱
I-77		3-(5-(1-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-78		3-(1-側氧基-5-(1-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-79		3-(5-(1-(3-(二氟甲氧基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

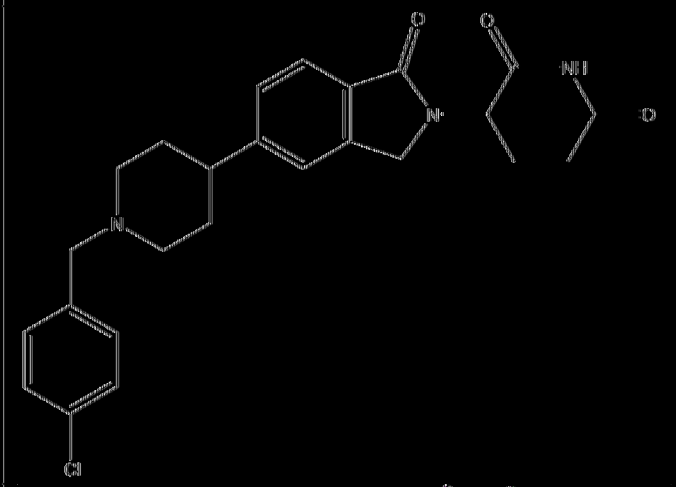
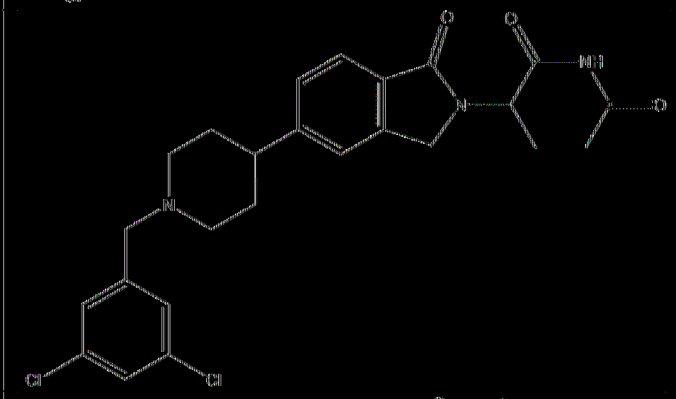
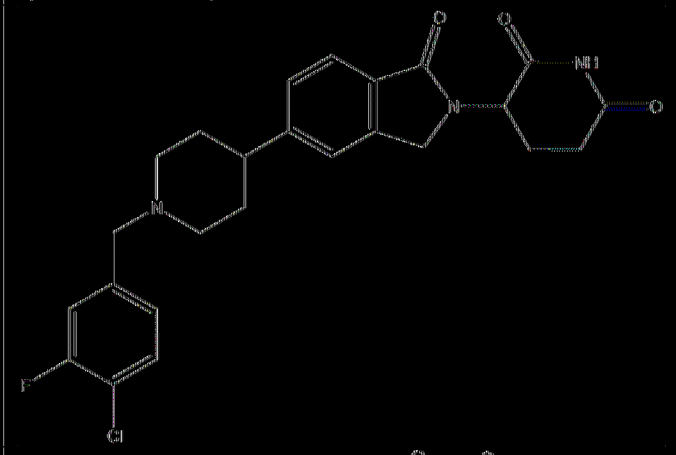
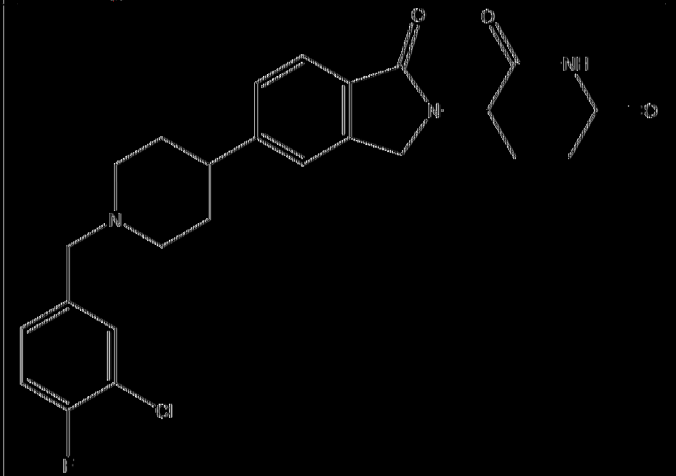
化合物編號	結構	化合物名稱
I-80		3-(5-(1-(2-(二氟甲氧基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-81		3-(5-(1-(4-環丁基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-82		3-(5-(1-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

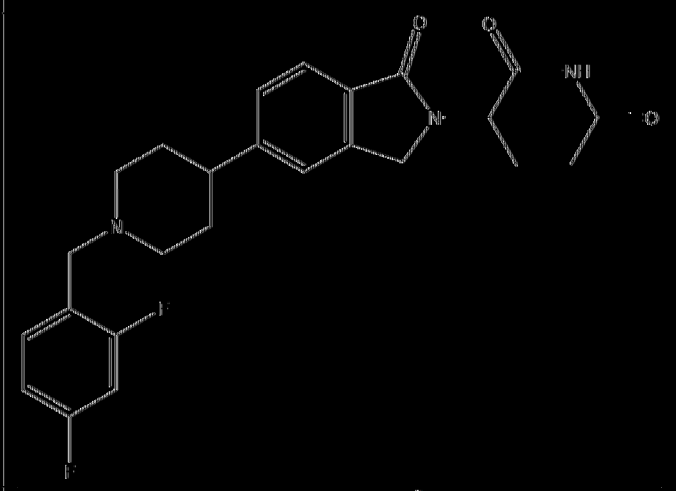
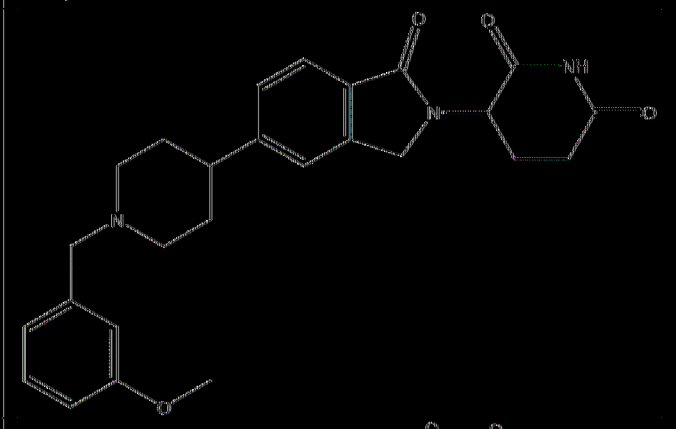
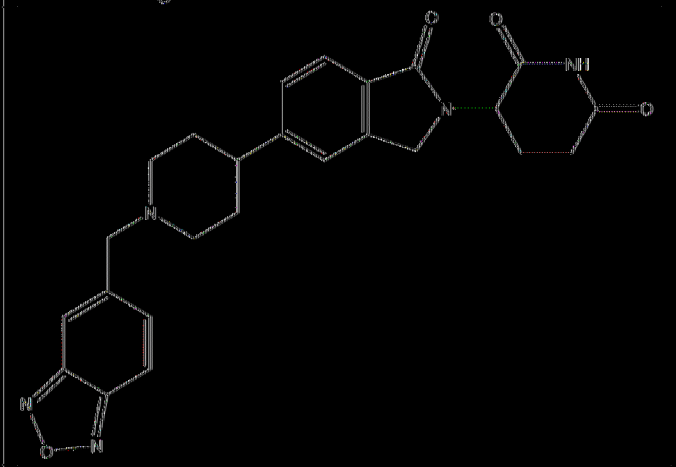
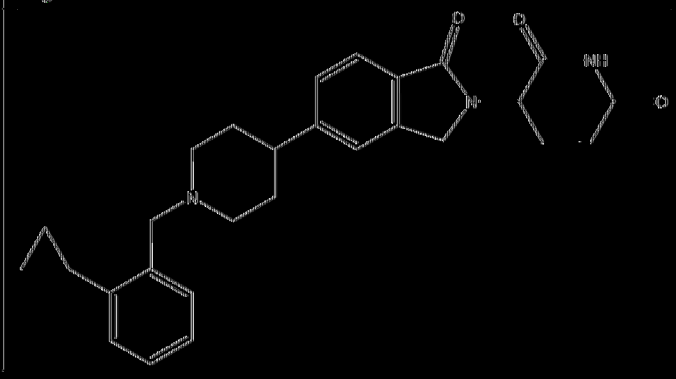
化合物編號	結構	化合物名稱
I-83		3-(5-(1-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-84		3-(5-(1-(4-(第三丁基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-85		3-(5-(1-(4-異丁基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-86		N-(4-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)乙醯胺

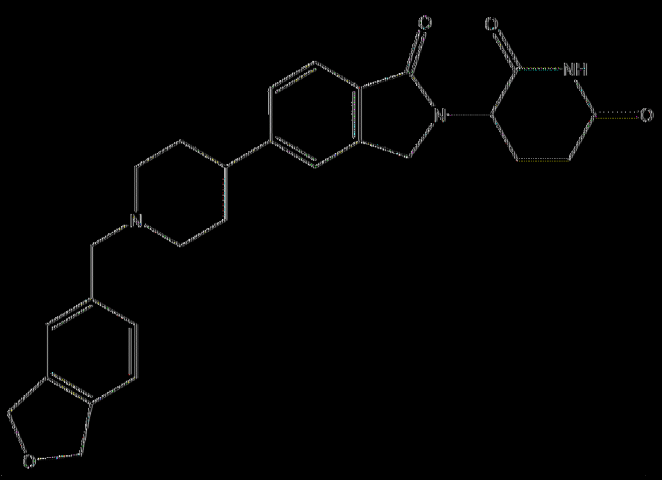
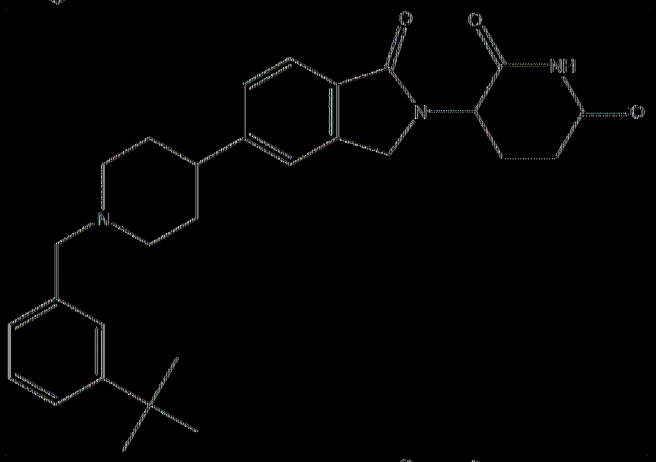
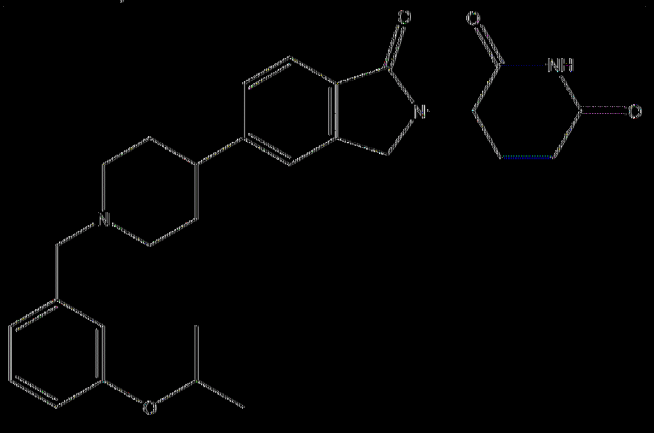
化合物編號	結構	化合物名稱
I-87		3-(5-(1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-88		3-(5-(1-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二氧呯-7-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-89		3-(1-側氧基-5-(1-(4-(第三戊基)苯甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

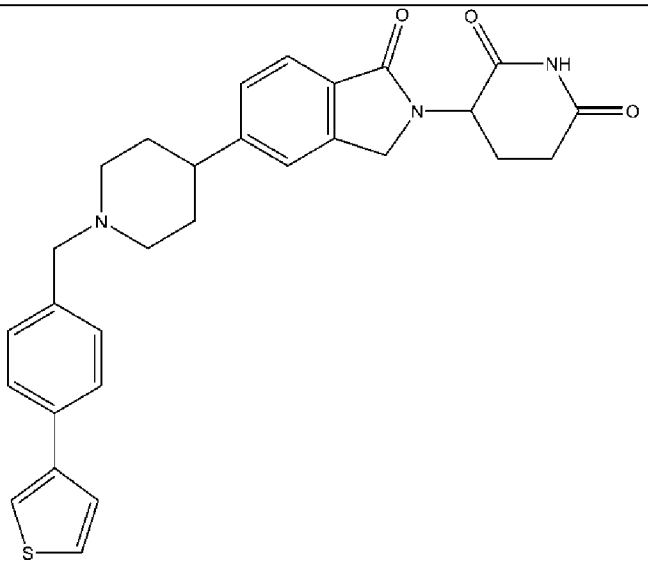
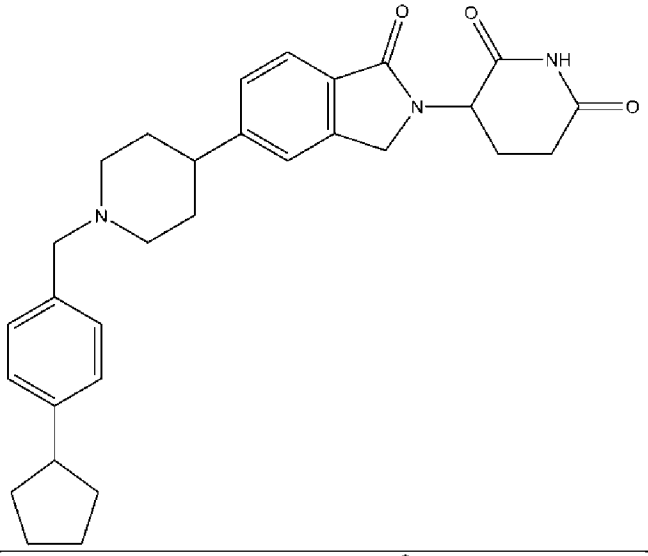
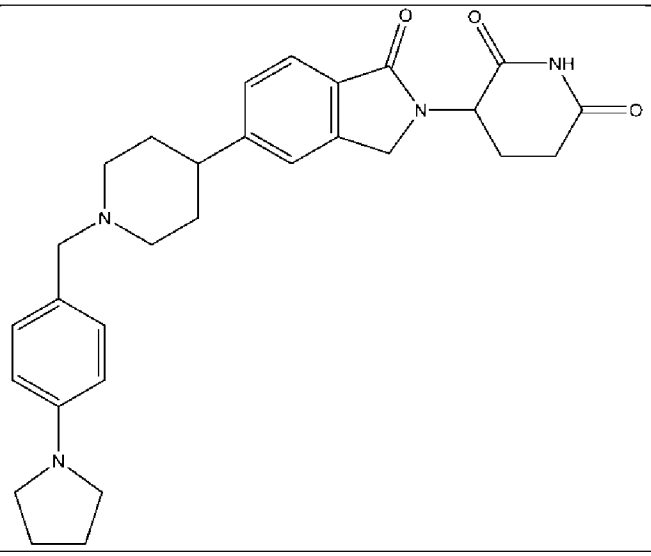
化合物編號	結構	化合物名稱
I-90		3-(5-(1-([1,1'-聯苯]-4-基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-91		3-(5-(1-(4-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-92		3-(5-(1-(4-(1H-咪唑-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

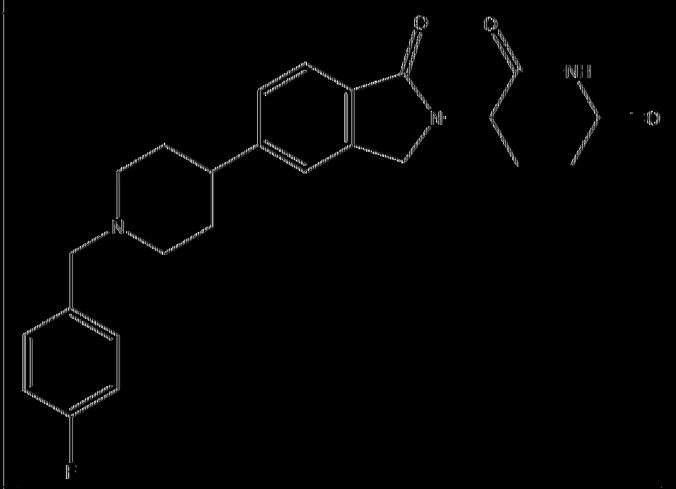
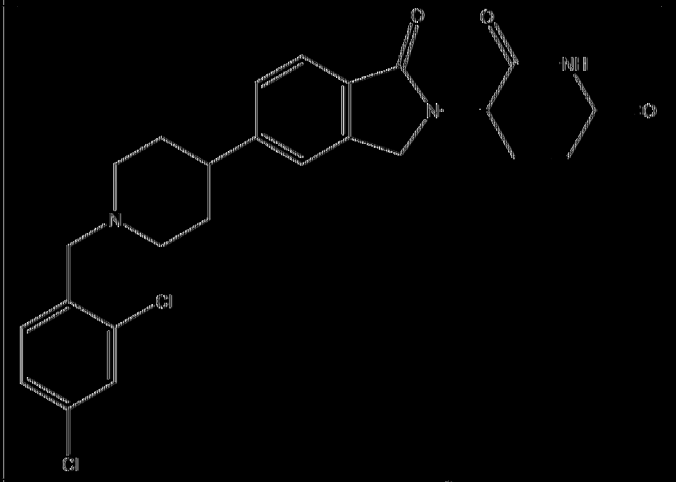
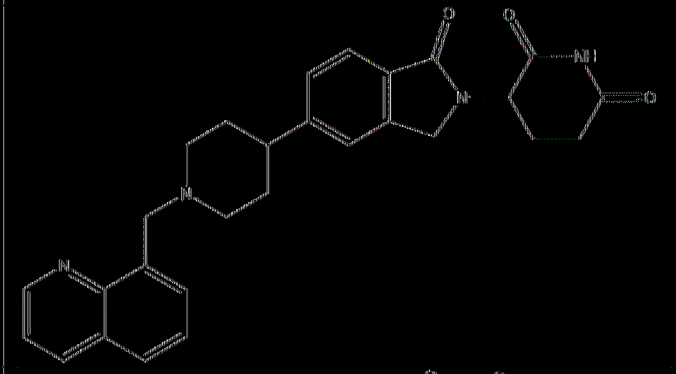
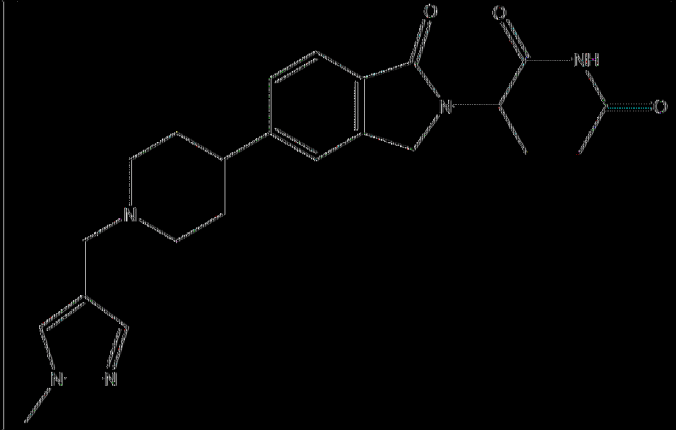
化合物編號	結構	化合物名稱
I-93		3-(5-(1-(3-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-94		3-(5-(1-(4-環己基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-95		3-(1-側氧基-5-(1-(嘧啶-2-基甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-96		3-(5-(1-(4-溴苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

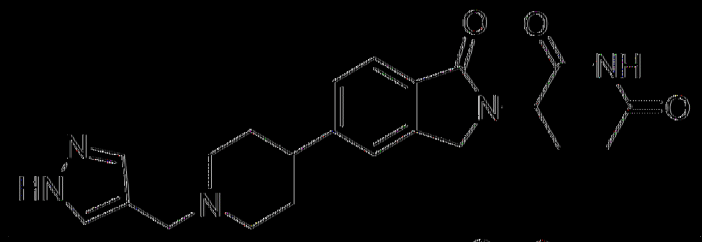
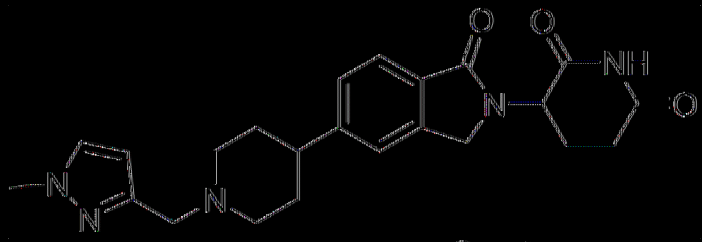
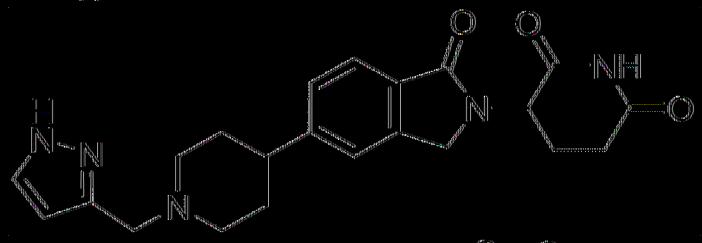
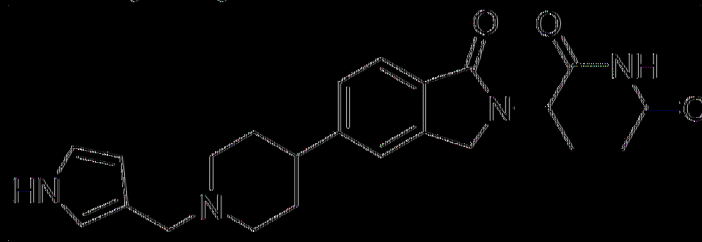
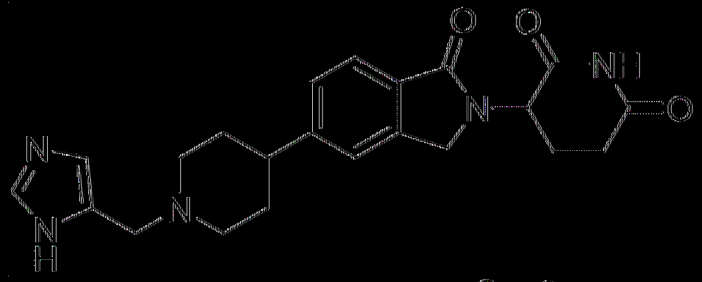
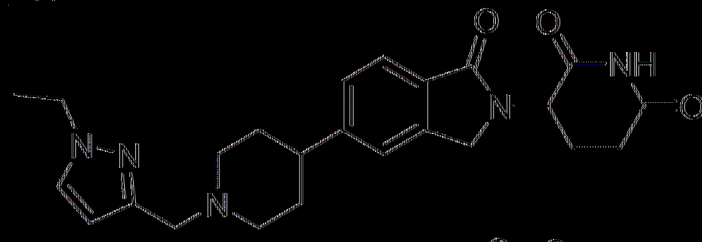
化合物編號	結構	化合物名稱
I-97		3-(5-(1-(4-氯苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-98		3-(5-(1-(3,5-二氯苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-99		3-(5-(1-(4-氯-3-氟苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-100		3-(5-(1-(3-氯-4-氟苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

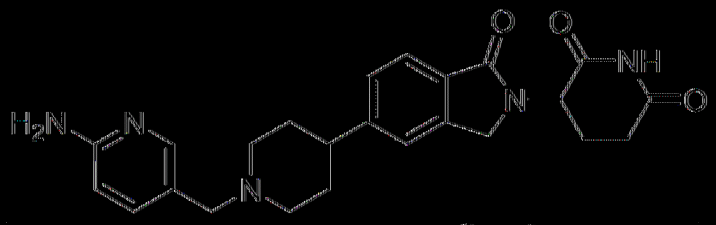
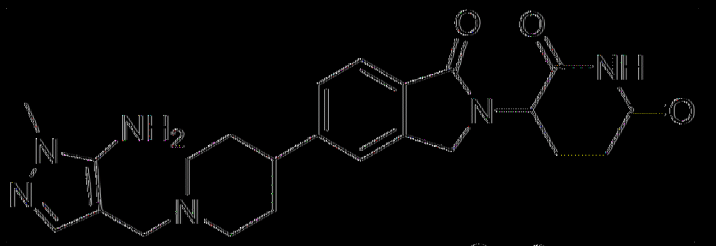
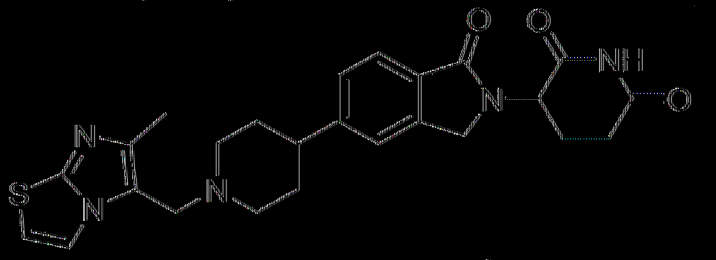
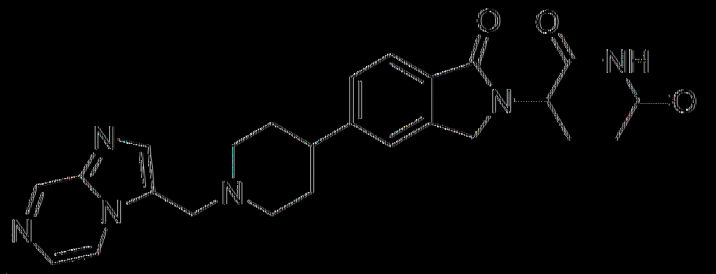
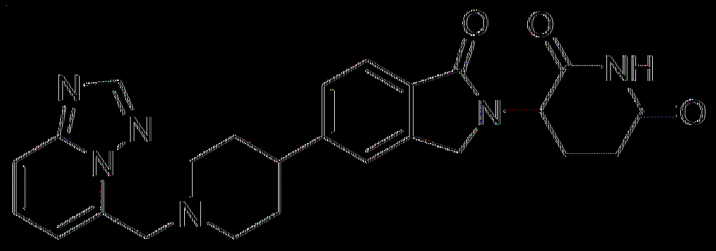
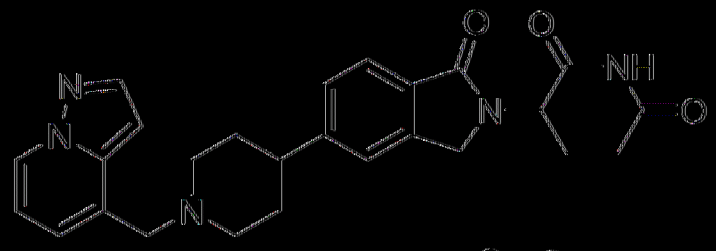
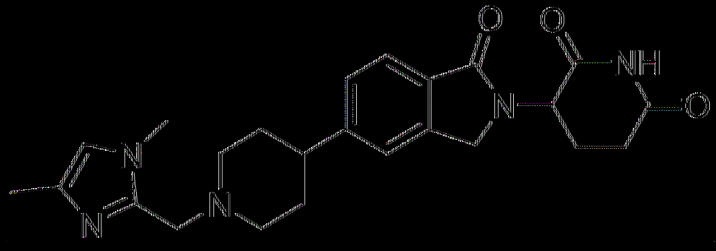
化合物編號	結構	化合物名稱
I-101		3-(5-(1-(2,4-二氟苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-102		3-(5-(1-(3-甲氧基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-103		3-(5-(1-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-104		3-(5-(1-(2-環內基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

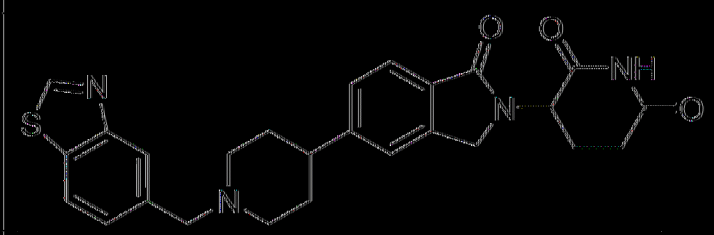
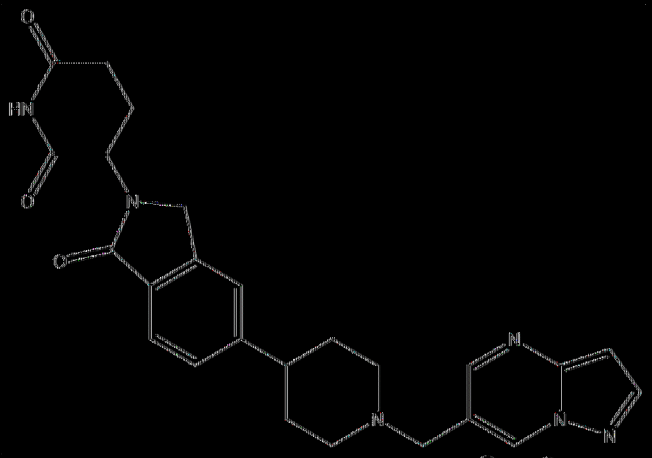
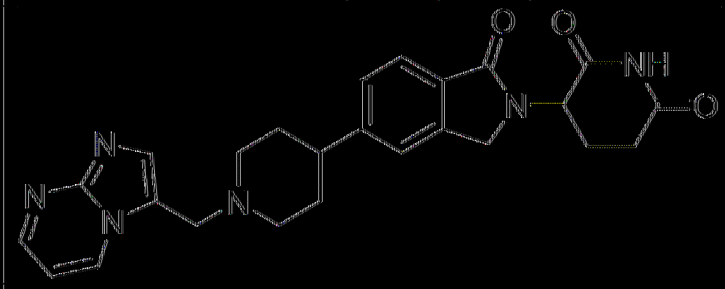
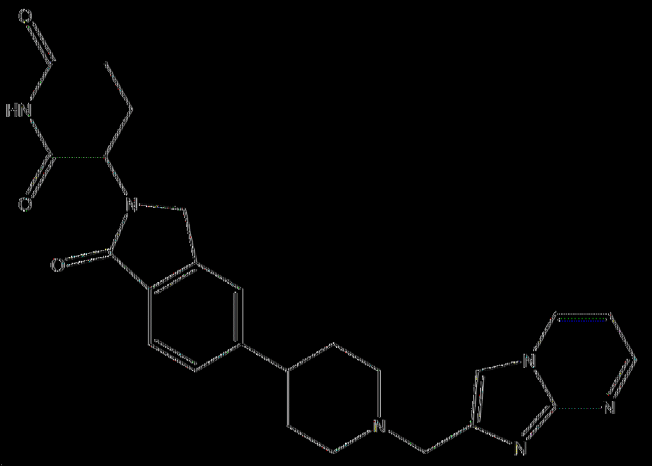
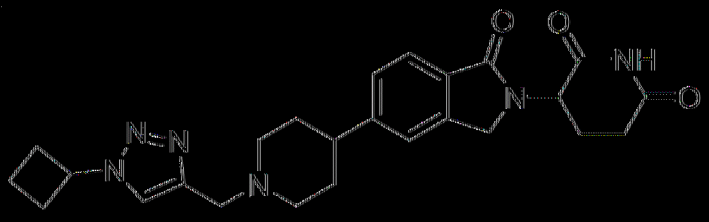
化合物編號	結構	化合物名稱
I-105		3-(5-(1-((1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-106		3-(1-側氧基-5-(1-(2-(三氟甲基)苯甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-107		3-(5-(1-(3-(第三丁基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-108		3-(5-(1-(3-異丙氧基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

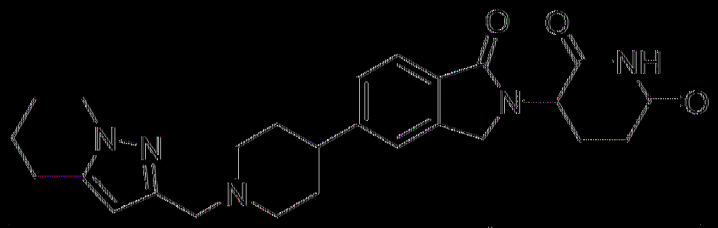
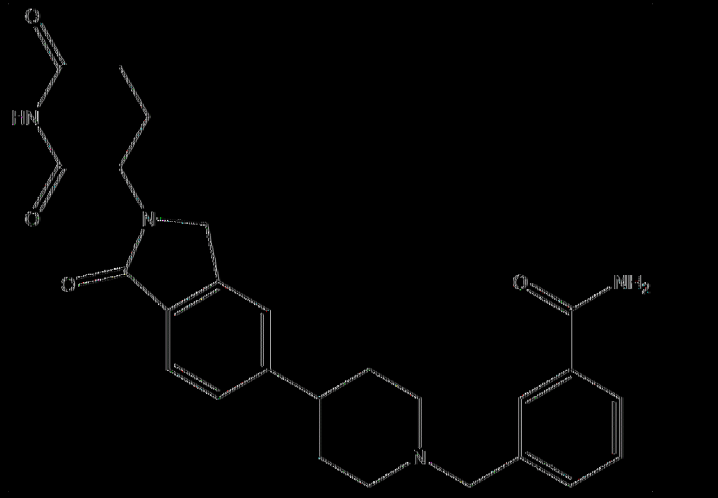
化合物編號	結構	化合物名稱
I-109		3-(1-側氧基-5-(1-(4-(噻吩-3-基)苯甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-110		3-(5-(1-(4-環戊基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-111		3-(1-側氧基-5-(1-(4-(吡咯啶-1-基)苯甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

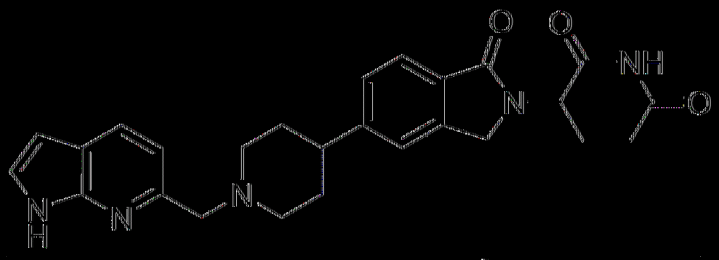
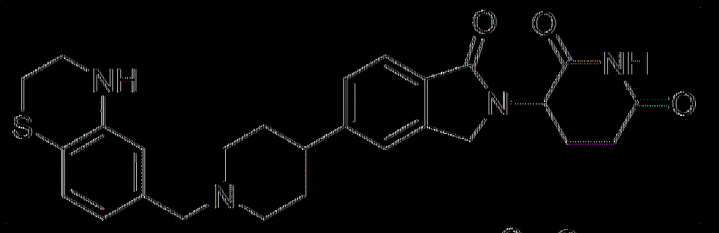
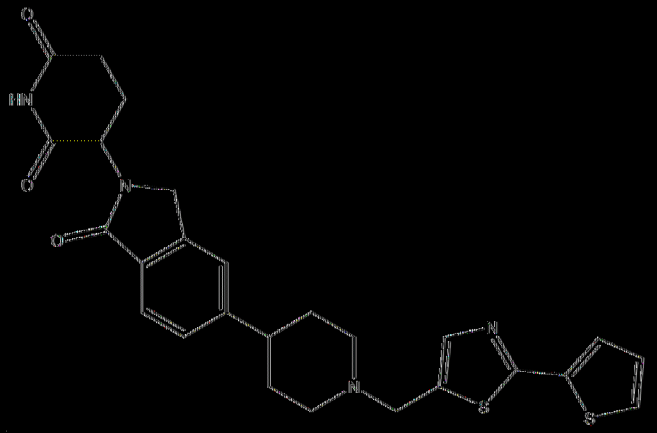
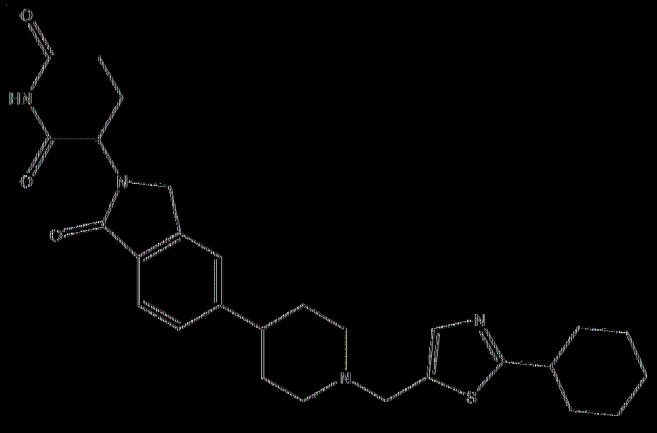
化合物編號	結構	化合物名稱
I-112		3-(5-(1-(4-氟苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-113		3-(5-(1-(2,4-二氯苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-114		3-(1-側氧基-5-(1-(喹啉-8-基甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-115		3-(5-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

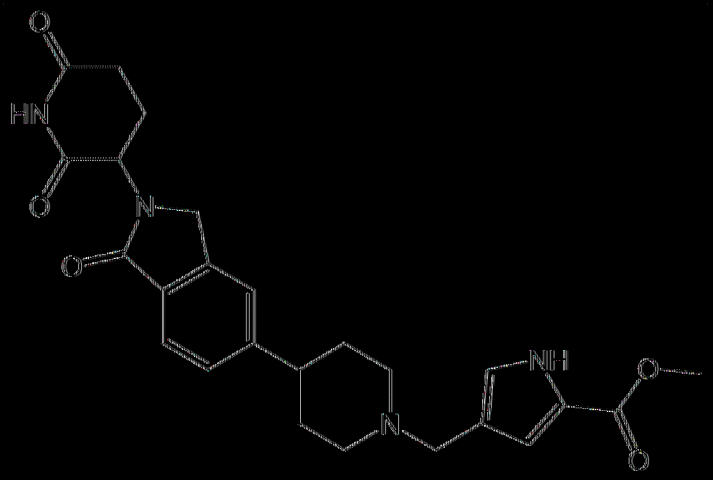
化合物編號	結構	化合物名稱
I-116		3-(5-(1-((1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-117		3-(5-(1-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-118		3-(5-(1-((1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-119		3-(5-(1-((1H-吡咯-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-120		3-(5-(1-((1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-121		3-(5-(1-((1-乙基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-122		3-(5-(1-((2-胺基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

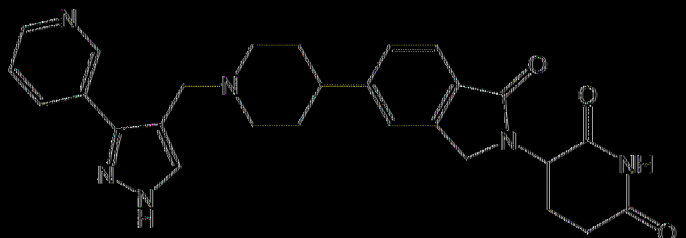
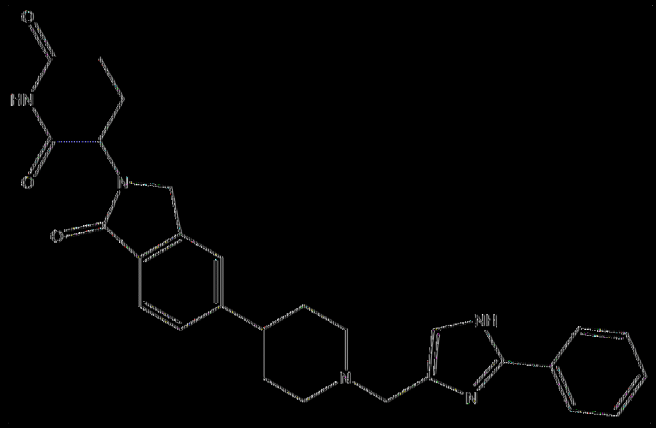
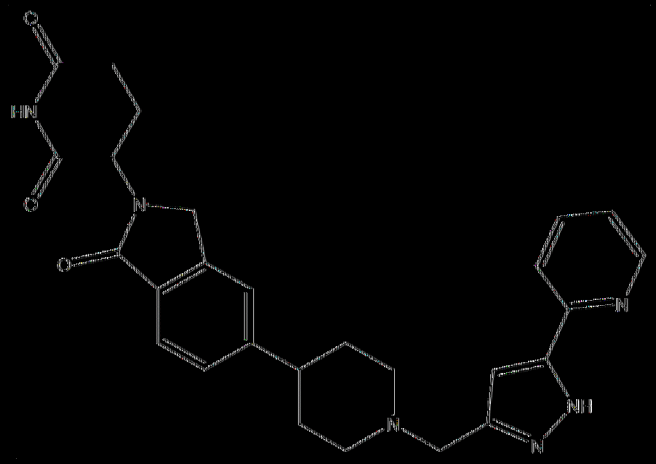
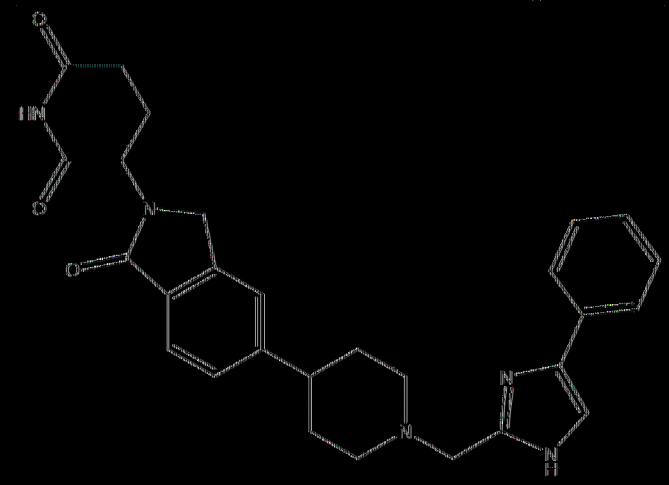
化合物編號	結構	化合物名稱
I-123		3-(5-(1-((6-胺基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-124		3-(5-(1-((5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-125		3-(5-(1-((6-甲基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-126		3-(5-(1-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-127		3-(5-(1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-128		3-(1-側氧基-5-(1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-129		3-(5-(1-((1,4-二甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

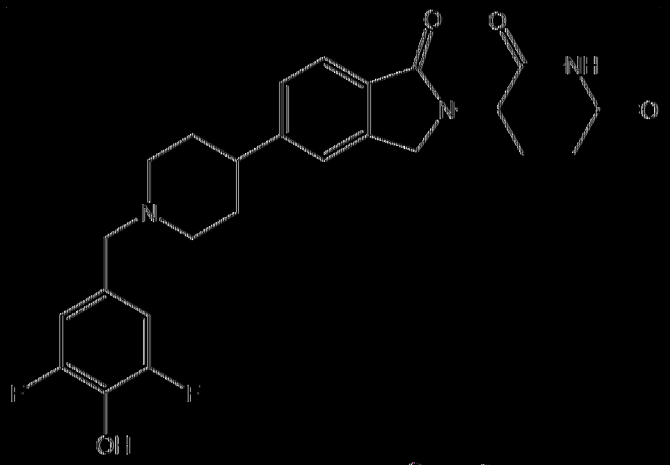
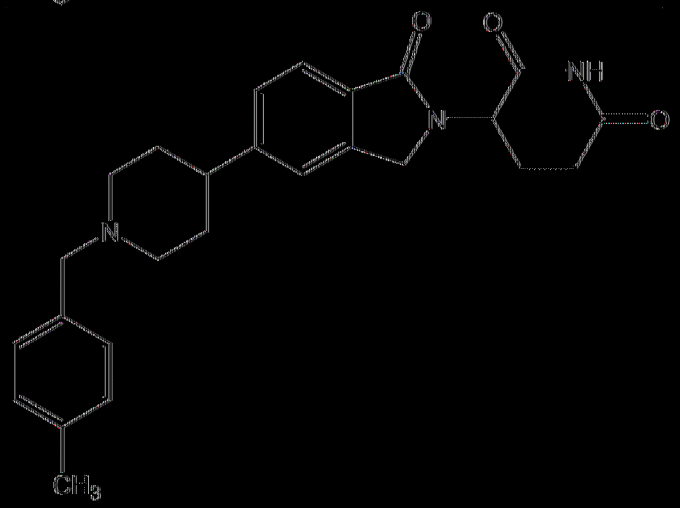
化合物編號	結構	化合物名稱
I-130		3-(5-(1-(苯并[d]噻唑-5-基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-131		3-(1-側氧基-5-(1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-132		3-(5-(1-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-133		3-(5-(1-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-134		3-(5-(1-((1-環丁基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

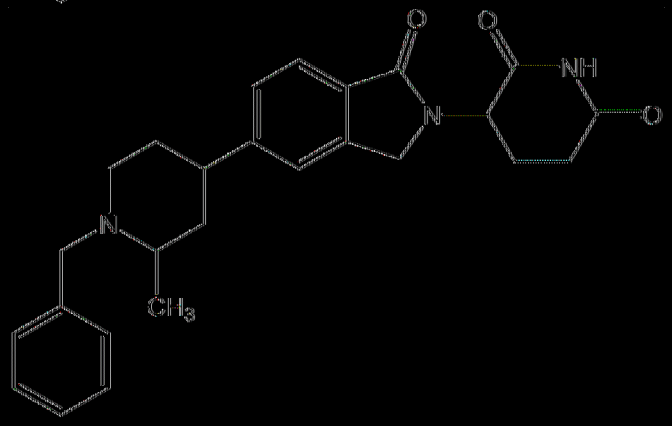
化合物編號	結構	化合物名稱
I-135		3-(1-側氧基-5-(1-((4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-136		3-(5-(1-((1H-吲哚-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-137		3-(5-(1-((1H-吲唑-6-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-138		3-(5-(1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-139		3-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯甲醯胺

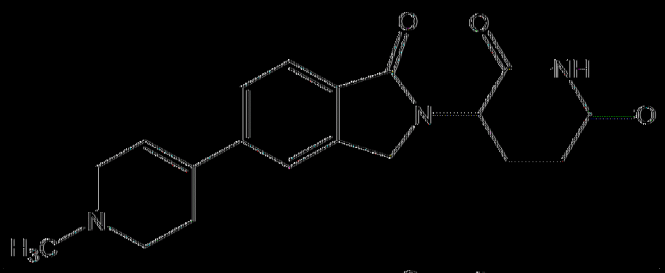
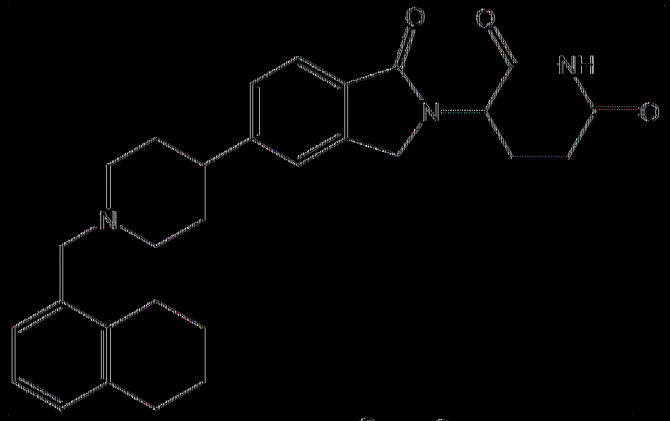
化合物編號	結構	化合物名稱
I-140		3-(5-(1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-141		3-(5-(1-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻𠯿-6-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-142		3-(1-側氧基-5-(1-((2-(吡咯啶-1-基)嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-143		3-(5-(1-((2-(第三丁基)噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-144		3-(1-側氧基-5-(1-((2-(噻吩-2-基)噻唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-145		3-(5-(1-((2-環己基噻唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

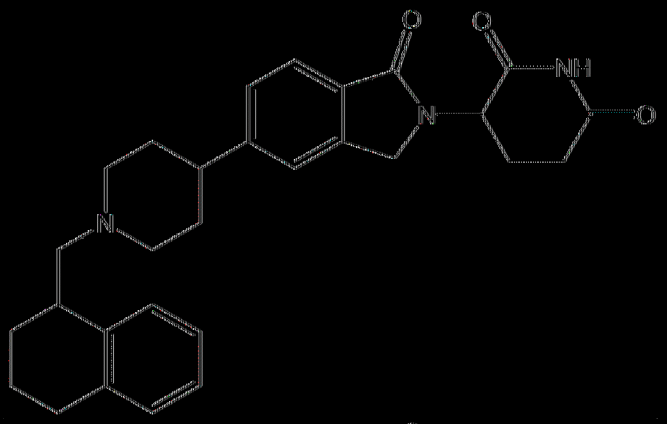
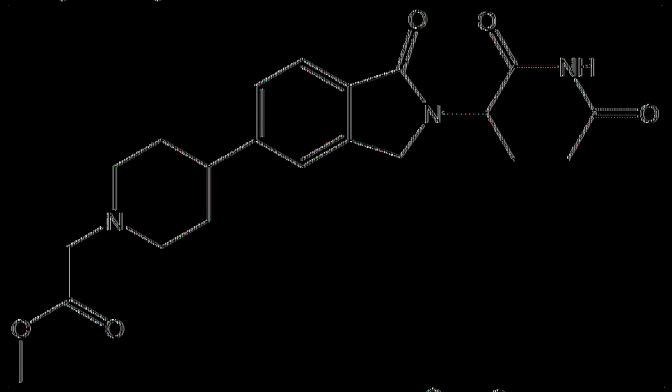
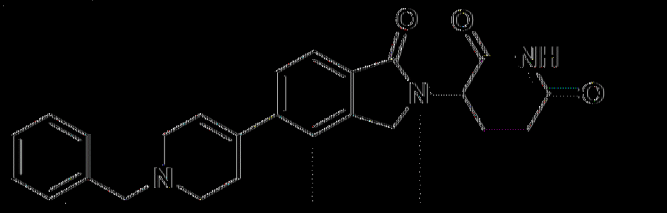
化合物編號	結構	化合物名稱
I-146		3-(5-(1-((5-環丙基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-147		3-(5-(1-((2-嗎啉基嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-148		3-(1-側氧基-5-(1-((3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-149		3-(5-(1-((6-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-150		4-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

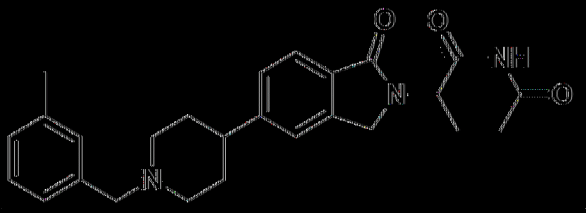
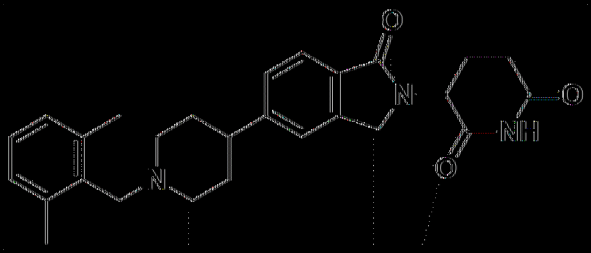
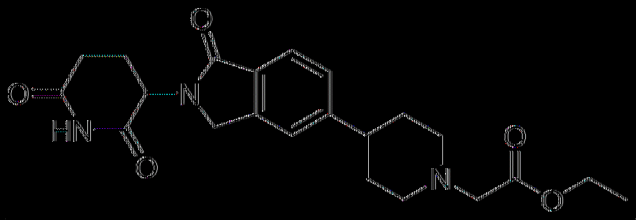
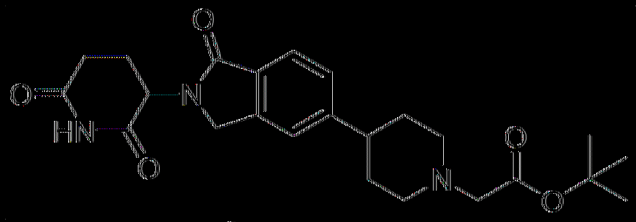
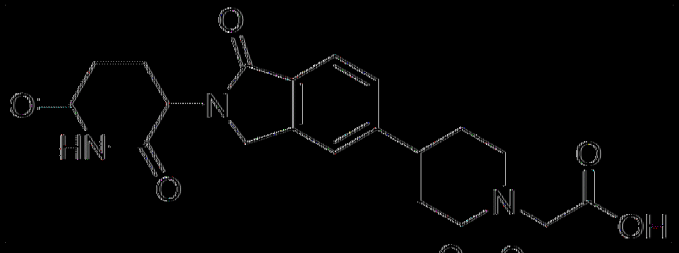
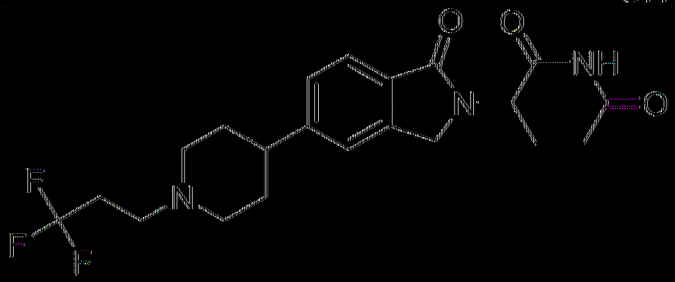
化合物編號	結構	化合物名稱
I-151		3-(1-側氧基-5-(1-((3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-152		3-(1-側氧基-5-(1-((2-苯基-1H-咪唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-153		3-(1-側氧基-5-(1-((5-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-154		3-(1-側氧基-5-(1-((4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

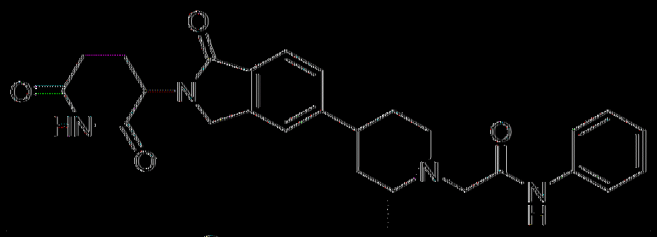
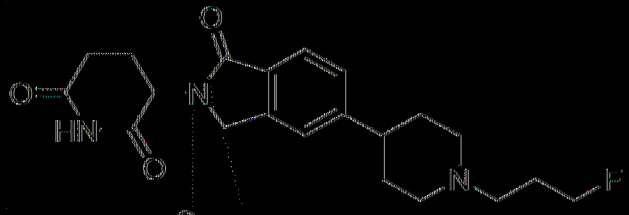
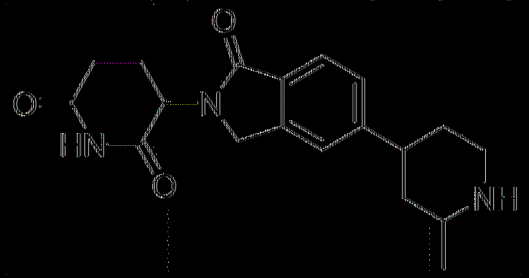
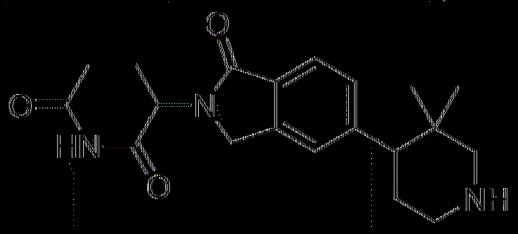
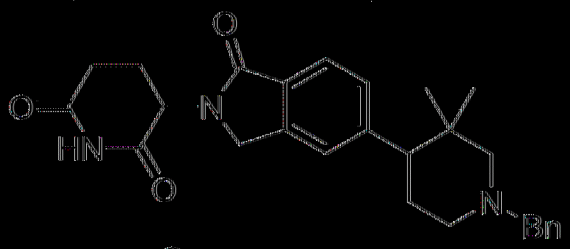
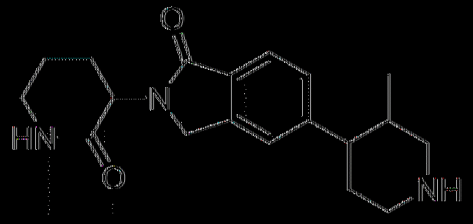
化合物編號	結構	化合物名稱
I-155		3-(1-側氧基-5-(哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-156		3-(5-(1-(3,5-二氟-4-羥基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-157		3-(5-(1-(2-甲基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-158		3-(5-(1-(4-甲基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

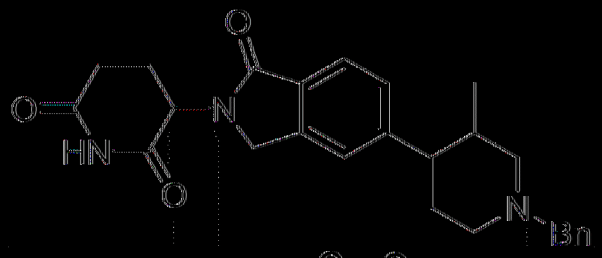
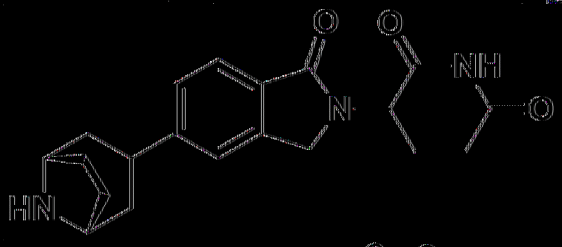
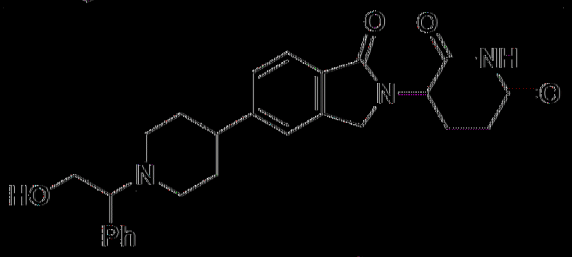
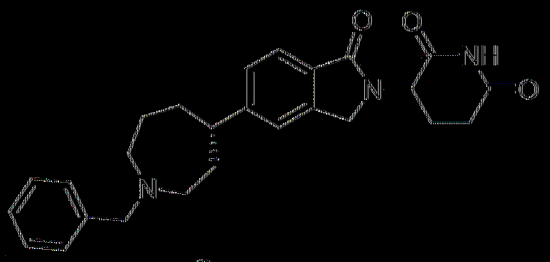
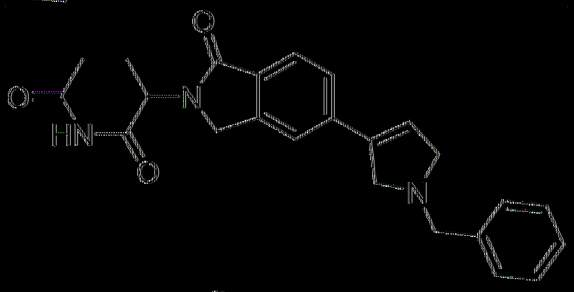
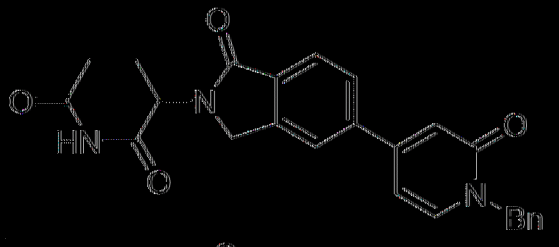
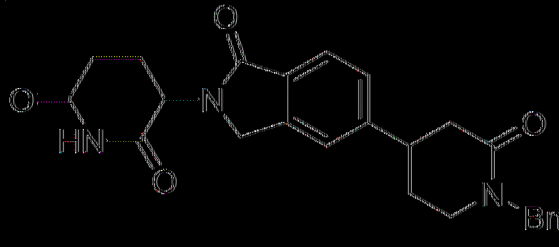
化合物編號	結構	化合物名稱
I-159		3-(5-(1-(3,5-二甲基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-160		3-(5-((2S)-1-苯甲基-2-甲基哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-161		3-(5-((2R)-1-苯甲基-2-甲基哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-162		3-(5-(1-苯甲基-2-甲基哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

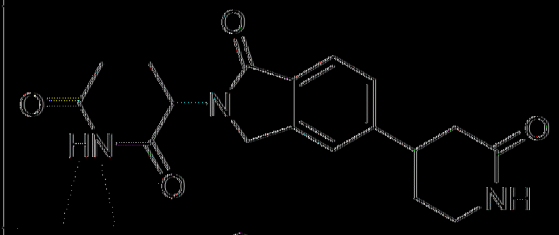
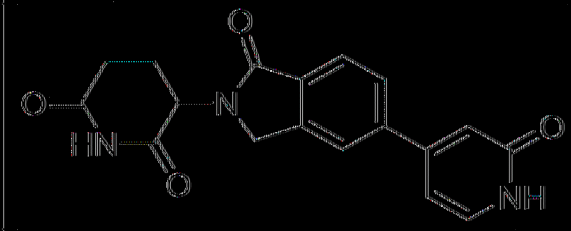
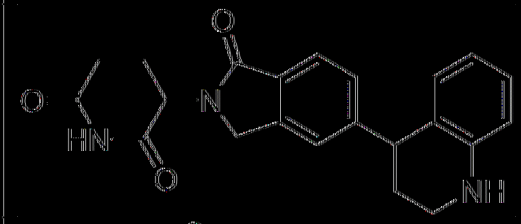
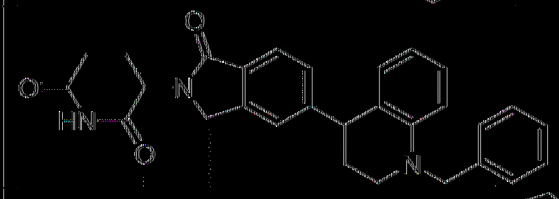
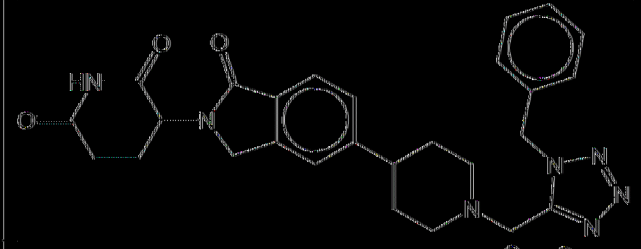
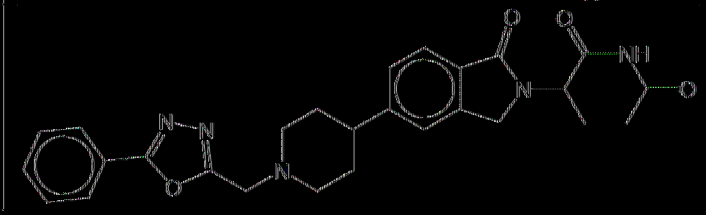
化合物編號	結構	化合物名稱
I-163		3-(5-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-164		3-(1-側氧基-5-(1-((5,6,7,8-四氫萘-1-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-165		3-(5-(氮雜環庚烷-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-166		3-(5-((R)-氮雜環庚烷-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-167		3-(5-((S)-氮雜環庚烷-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

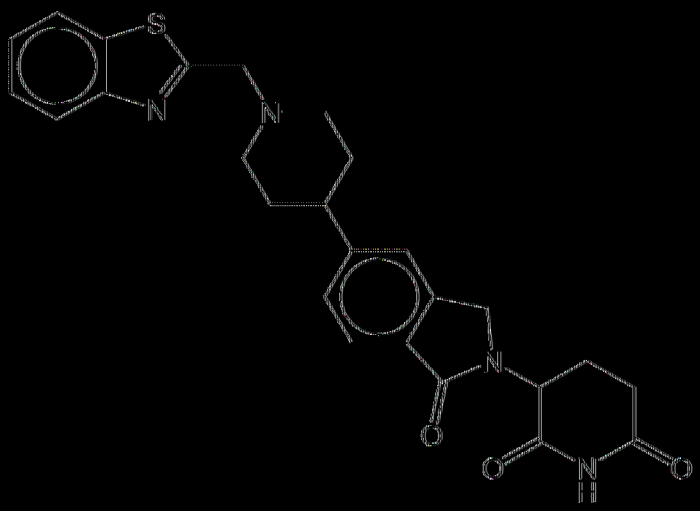
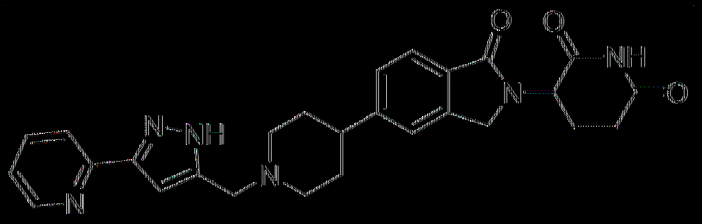
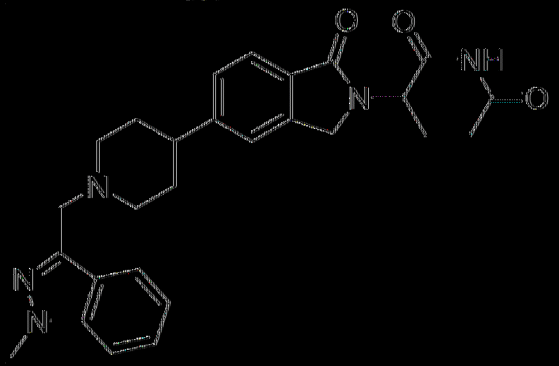
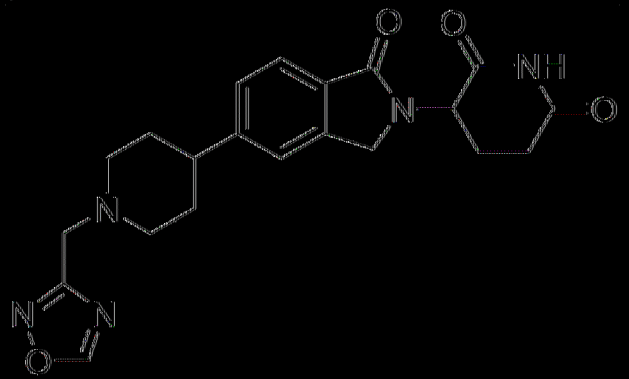
化合物編號	結構	化合物名稱
I-168		3-(1-側氧基-5-(1-((1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-169		2-(4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)乙酸甲酯
I-170		3-(1-側氧基-5-(1-苯基哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-171		3-(1-側氧基-5-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-172		3-(5-(1-苯甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

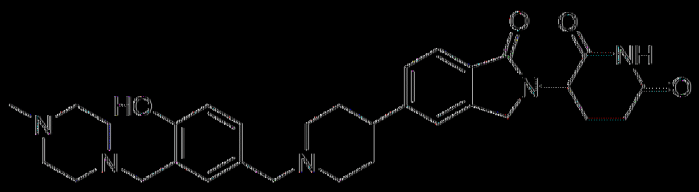
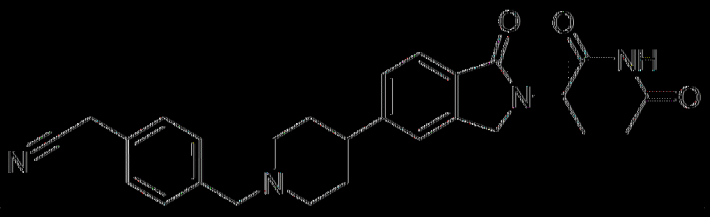
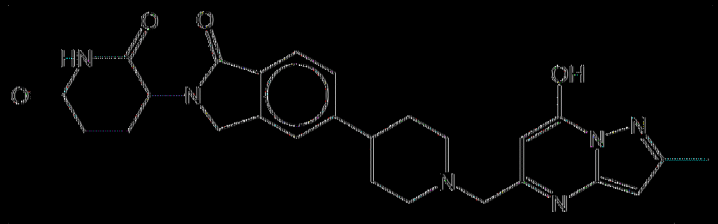
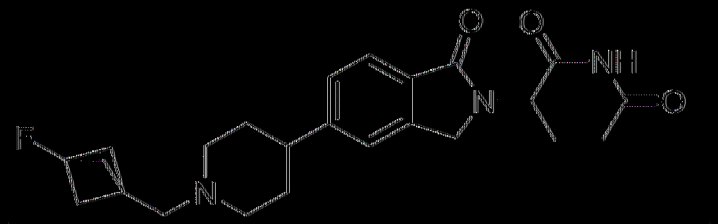
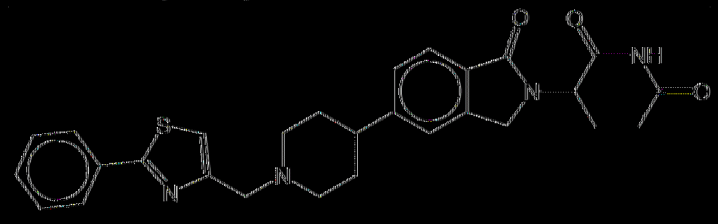
化合物編號	結構	化合物名稱
E1'3		3-(5-(1-(3-甲基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
E1'4		3-(5-(1-(2,6-二甲基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
E1'5		3-(1-側氧基-5-(1-((5,6,7,8-四氫萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
E1'6		2-(4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)乙酸乙酯
E1'7		2-(4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)乙酸第三丁酯
E1'8		2-(4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)乙酸
E1'9		3-(1-側氧基-5-(1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

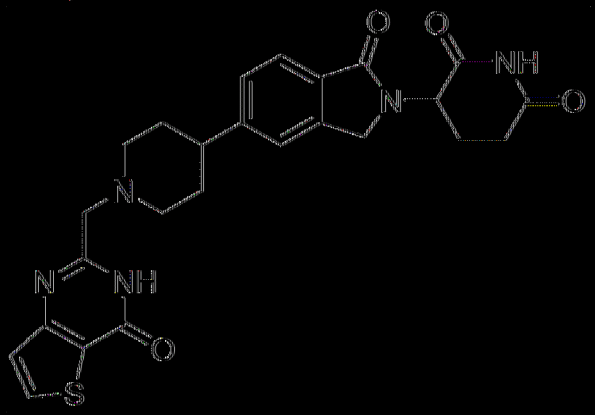
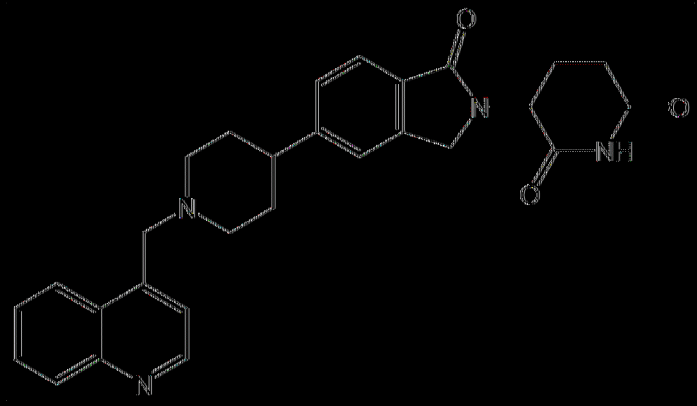
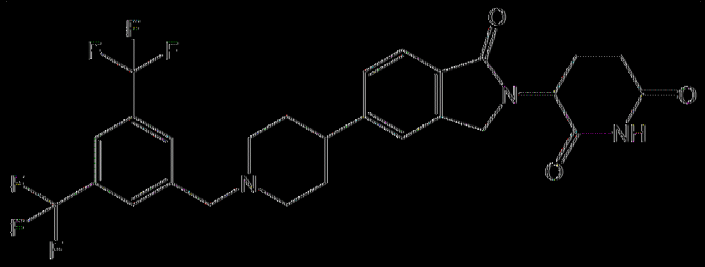
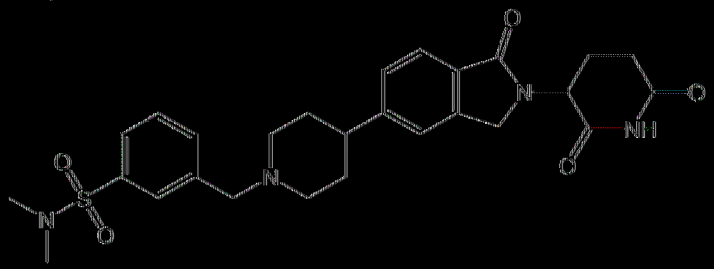
化合物編號	結構	化合物名稱
I-180		2-(4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)-N-苯乙醯胺
I-181		3-(5-(1-(3-氟丙基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-182		4-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸第三丁酯
I-183		3-(5-(2-甲基哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-184		3-(5-(3,3-二甲基哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-185		3-(5-(1-苯甲基-3,3-二甲基哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-186		5-(3-甲基哌啶-4-基)-2-(2-側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1-酮

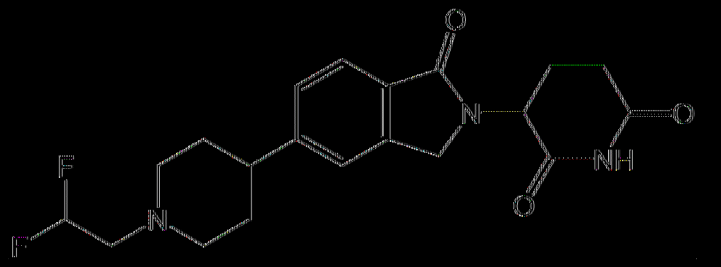
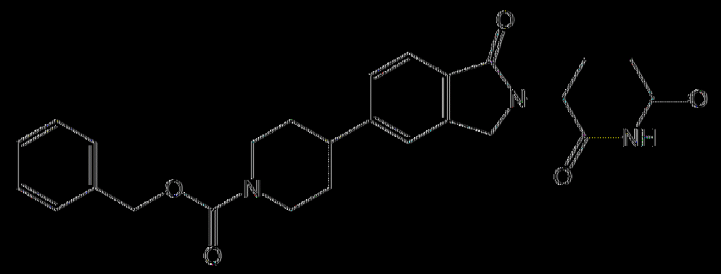
化合物編號	結構	化合物名稱
I-187		3-(5-(1-苯甲基-3-甲基哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-188		3-(5-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-189		3-(5-(1-(2-羥基-1-苯乙基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-190		3-(5-((S)-1-苯甲基氮雜環庚烷-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-191		3-(5-(1-苯甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-192		3-(5-(1-苯甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-193		3-(5-(1-苯甲基-2-側氧基哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

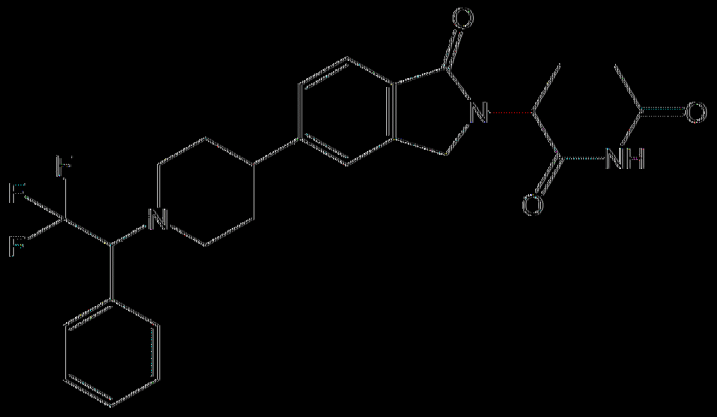
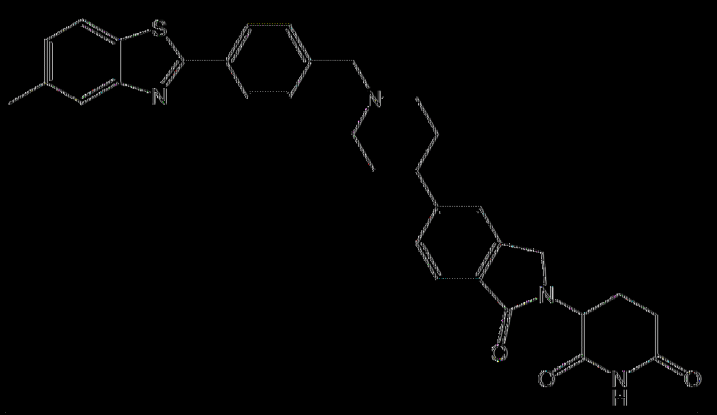
化合物編號	結構	化合物名稱
I-194		3-(1-側氧基-5-(2-側氧基哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-195		3-(1-側氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-196		3-(1-側氧基-5-(1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-197		3-(5-(1-苯甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-198		3-(5-(1-((1-苯甲基-1H-四唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-199		3-(1-側氧基-5-(1-((5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

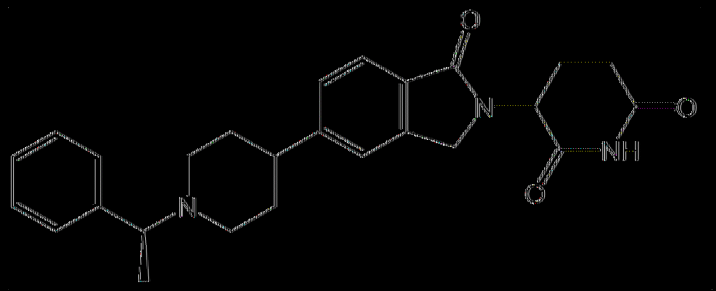
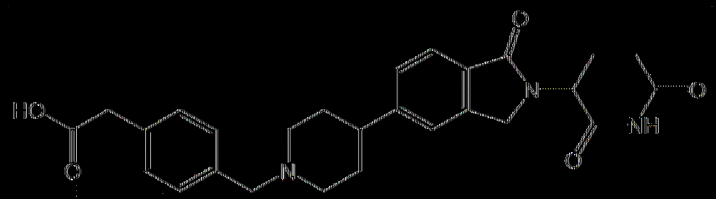
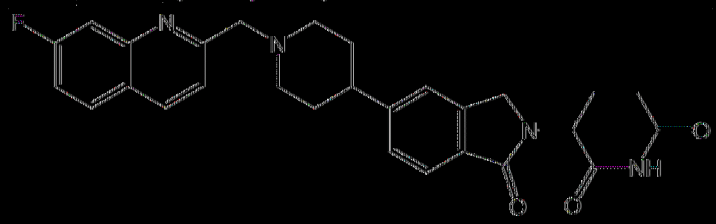
化合物編號	結構	化合物名稱
I-200		3-(5-(1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-201		3-(1-側氧基-5-(1-((3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-202		3-(5-(1-((R)-2-羥基-1-苯乙基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-203		3-(5-(1-((1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-204		3-(5-(1-((1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

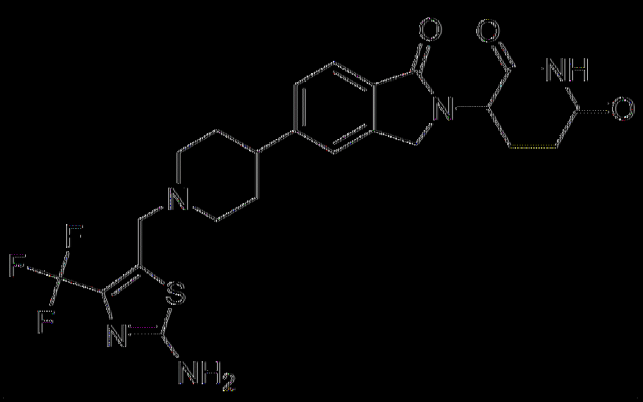
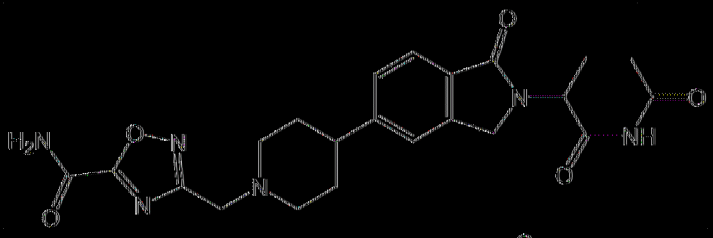
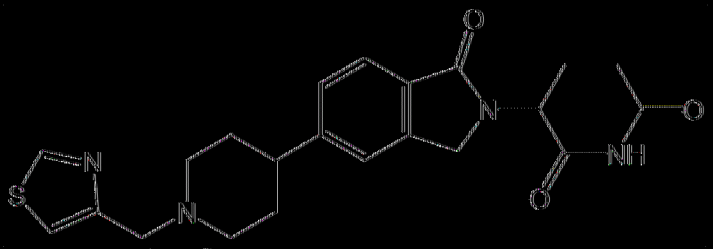
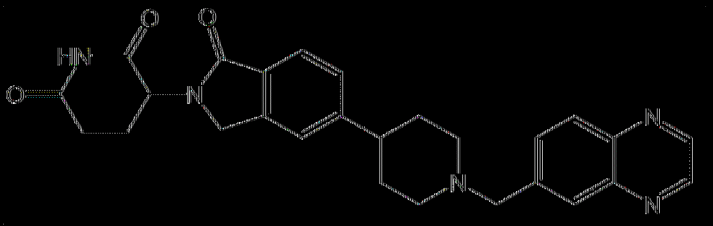
化合物編號	結構	化合物名稱
I-205		3-(5-(1-(4-羥基-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-206		2-(4-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)乙腈
I-207		3-(5-(1-((2-(4-氯苯基)-5-甲基噁唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-208		3-(5-(1-((7-羥基-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-209		3-(5-(1-(2,2-二氟-1-苯乙基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-210		3-(5-(1-((3-氟雙環[1.1.1]戊-1-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-211		3-(1-側氧基-5-(1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

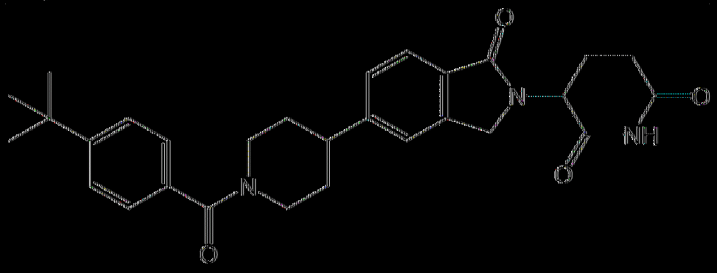
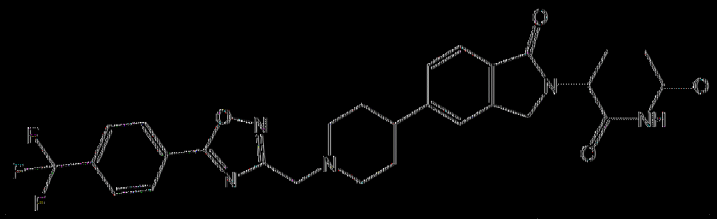
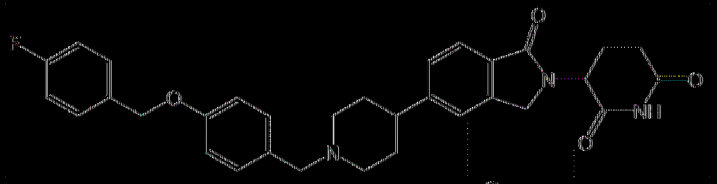
化合物編號	結構	化合物名稱
I-212		3-(5-(1-(2-氟-1-苯乙基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-213		3-(1-側氧基-5-(1-((4-側氧基-3,4-二氫噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-214		3-(1-側氧基-5-(1-(喹啉-4-基甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-215		3-(5-(1-(3,5-雙(三氟甲基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-216		3-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺醯胺

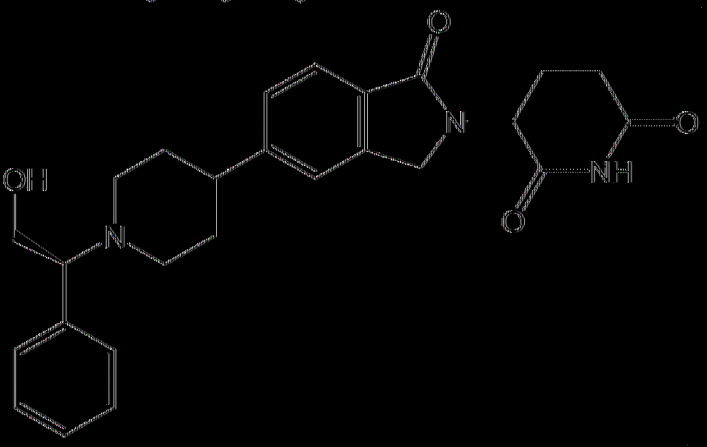
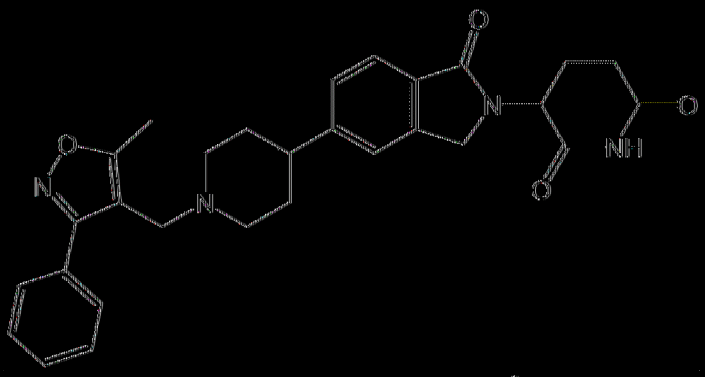
化合物編號	結構	化合物名稱
I-217		6-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)氟基吡啶
I-218		2-(4-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)乙腈
I-219		3-(5-(1-((1H-吲唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-220		3-(5-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-221		3-(5-(1-((7-甲基-4-側氧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-222		4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

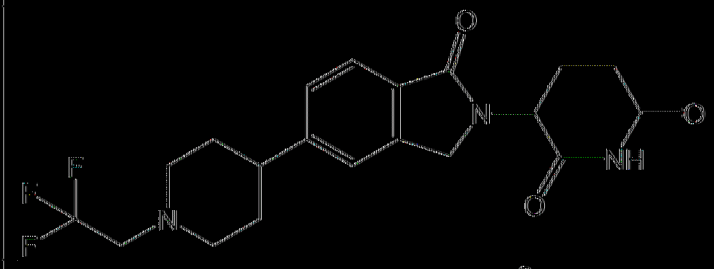
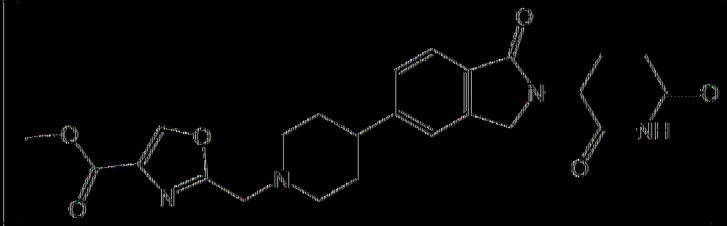
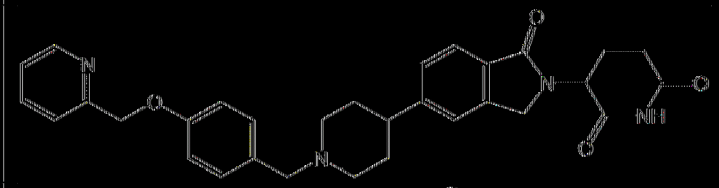
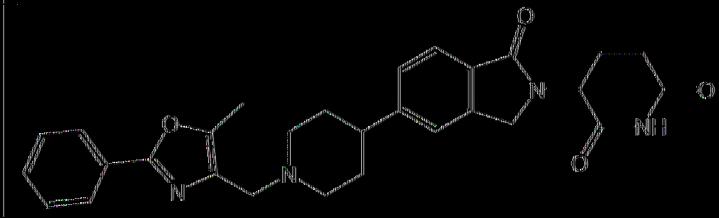
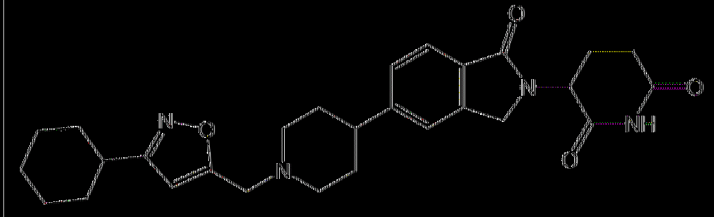
化合物編號	結構	化合物名稱
I-223		3-(1-側氧基-5-(1-(2-苯乙醯基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-224		3-(1-側氧基-5-(1-(2,2,2-三氟-1-苯乙基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-225		3-(5-(1-(4-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)苄甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-226		3-(5-(1-(異喹啉-1-基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-227		3-(5-(1-(4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苄甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-228		3-(5-(1-(4-(異丙硫基)苯

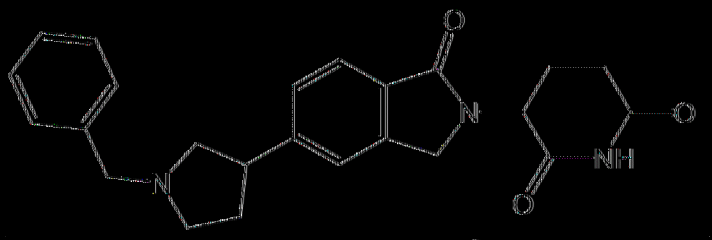
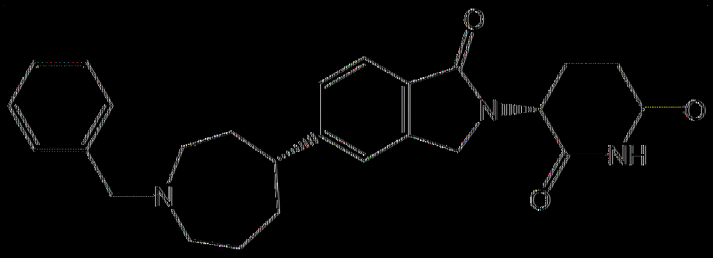
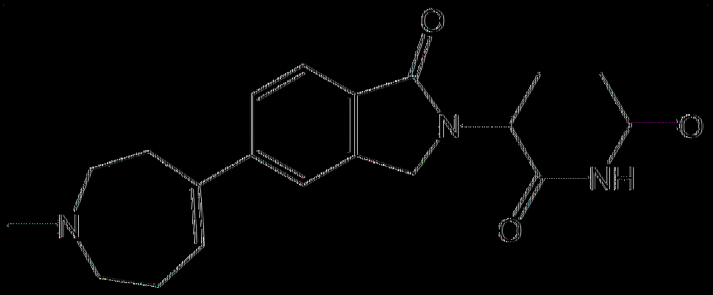
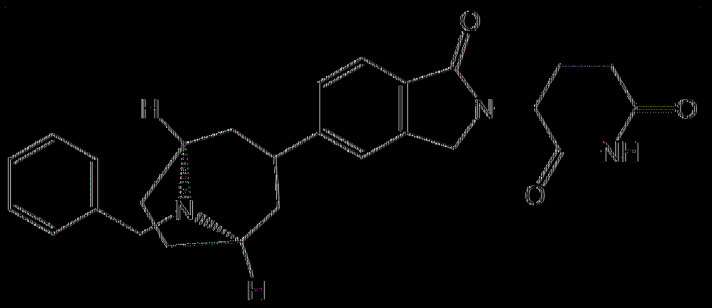
化合物編號	結構	化合物名稱
		甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-229		(S-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯
I-230		3-(1-側氧基-5-(1-((S)-1-苯乙基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-231		2-(4-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)乙酸
I-232		3-(5-(1-((7-氟喹啉-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-233		3-(5-(1-((5-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

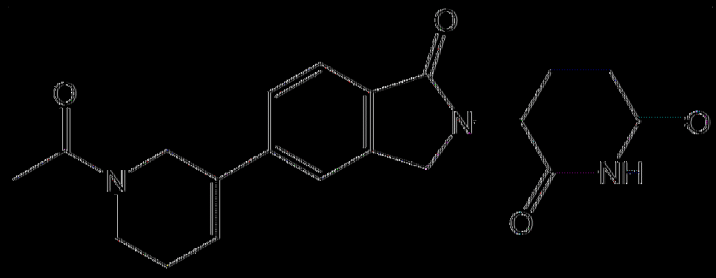
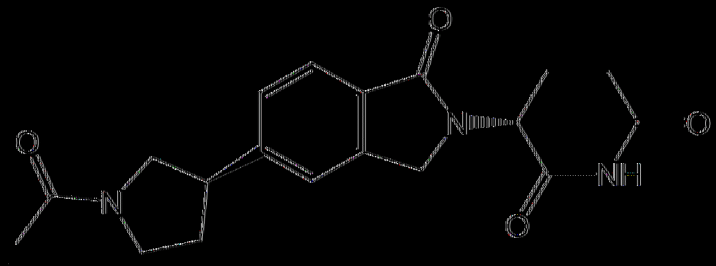
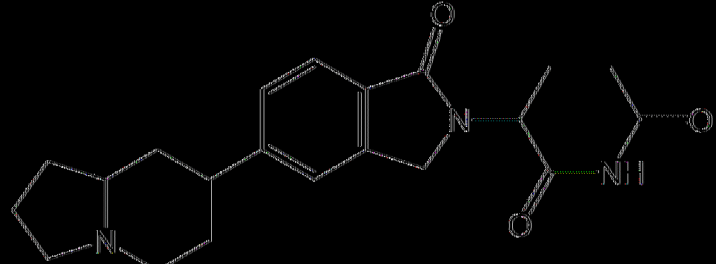
化合物編號	結構	化合物名稱
I-234		3-(5-(1-((2-胺基-4-(三氟甲基)噻唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-235		3-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺
I-236		3-(5-(1-(3-(嗎啉基磺醯基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-237		4-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺醯胺
I-238		3-(1-側氧基-5-(1-(噻唑-4-基甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-239		3-(1-側氧基-5-(1-(吡啶并嘧啶-6-基甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-240		3-(5-(1-((2-(4-氟苯基)-5-甲基噁唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

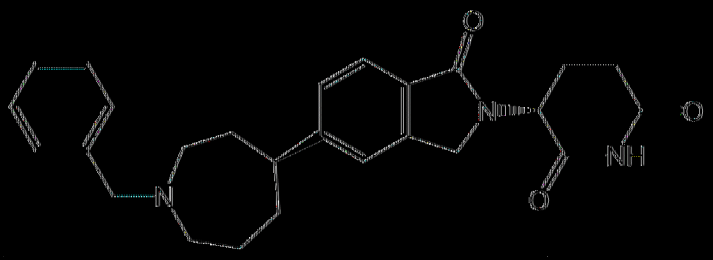
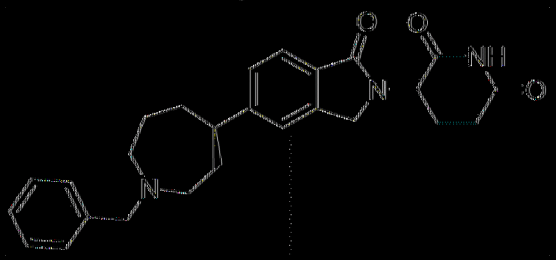
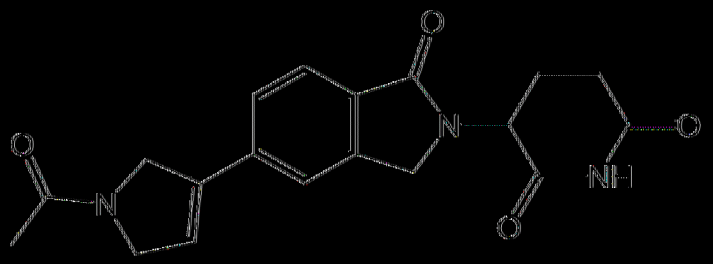
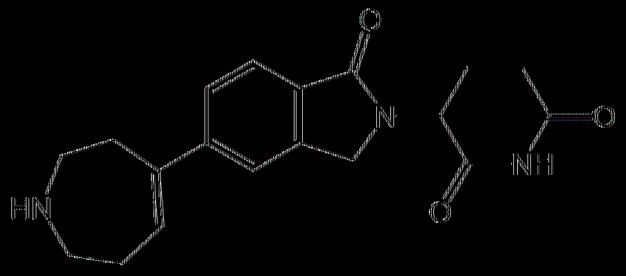
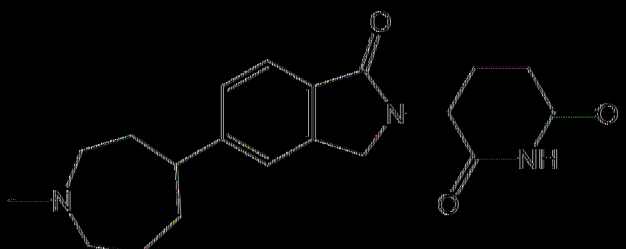
化合物編號	結構	化合物名稱
I-241		3-(1-側氧基-5-(1-((3-(間甲苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-242		3-(5-(1-(4-(第三丁基)苯甲醯基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-243		3-(1-側氧基-5-(1-((5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-244		3-(5-(1-(4-((4-氟苯甲基)氧基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-245		3-(5-(1-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-246		3-(5-(1-(異噁唑-3-基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-247		3-(1-側氧基-5-(1-((R)-1-苯乙基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

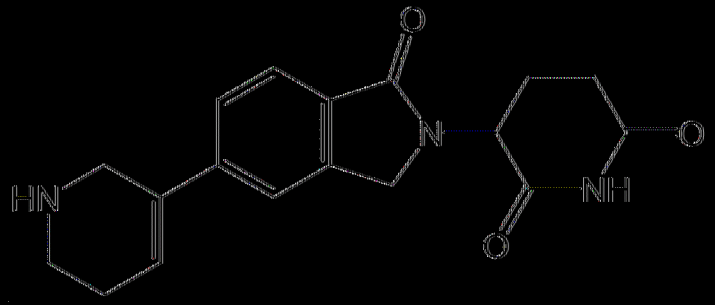
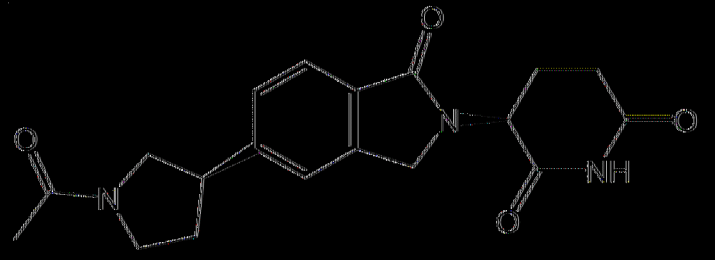
化合物編號	結構	化合物名稱
I-248		3-(6-(1-(4-(甲氧基甲基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-249		3-(6-(1-((S)-2-羥基-1-苯乙基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-250		3-(1-側氧基-5-(1-(苯磺醯基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-251		3-(6-(1-((6-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-252		3-(6-(1-(4-((二氟甲基)磺醯基)苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

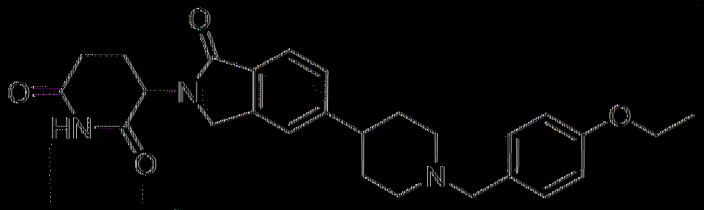
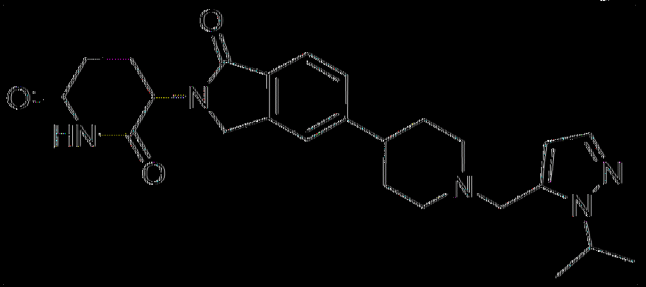
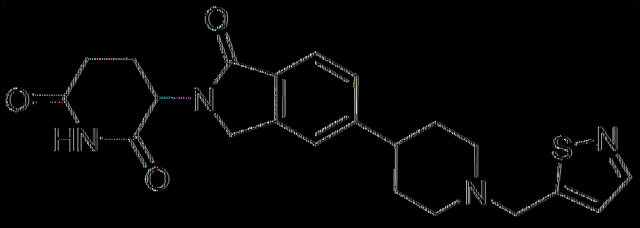
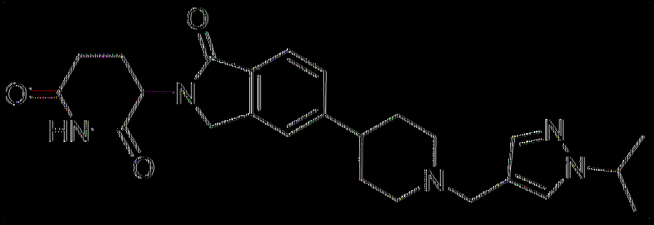
化合物編號	結構	化合物名稱
I-253		3-(1-側氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-254		2-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)噁唑-4-甲酸甲酯
I-255		3-(1-側氧基-5-(1-(4-(吡啶-2-基甲氧基)苯甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-256		3-(5-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-257		3-(5-(1-((5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-258		3-(5-(1-((3-環丙基異噁唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-259		3-(1-側氧基-5-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-260		3-(5-(1-苯甲基吡咯啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-

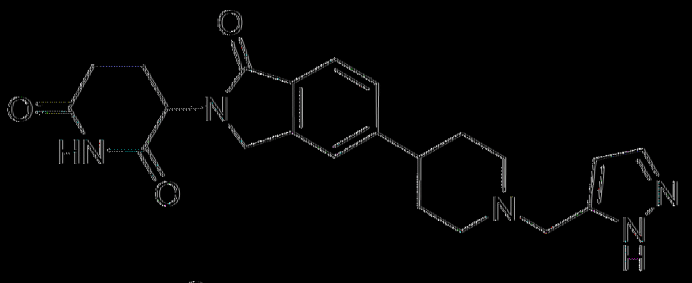
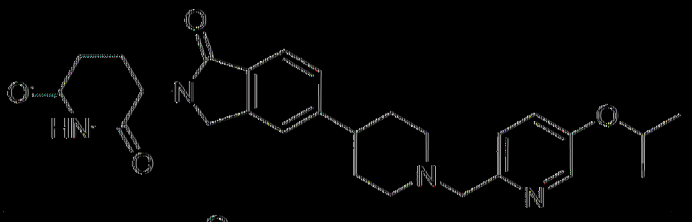
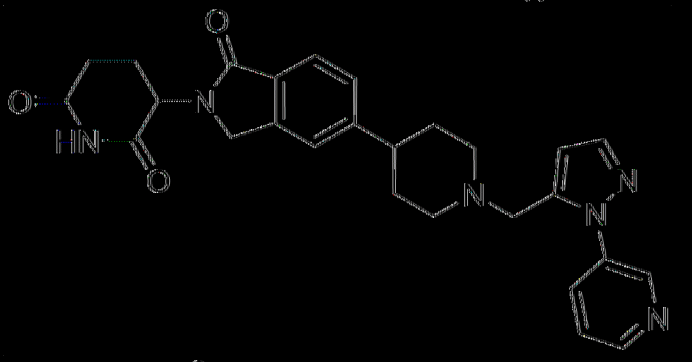
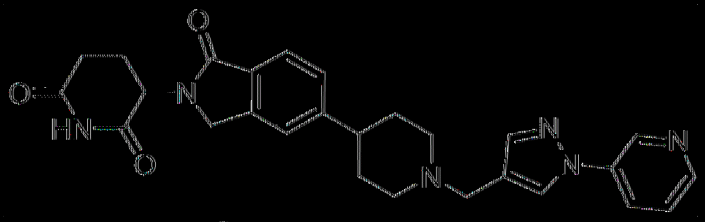
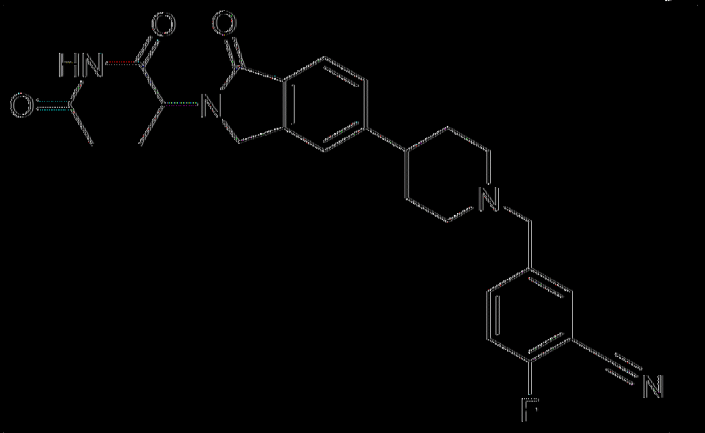
化合物編號	結構	化合物名稱
		基)哌啶-2,6-二酮
I-261		(R)-3-(6-((R)-1-苯甲基氮雜環庚烷-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-262		(S)-3-(6-((S)-1-苯甲基氮雜環庚烷-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-263		3-(5-(1-苯甲基氮雜環庚烷-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-264		3-(5-(1-甲基-2,3,6,7-四氫-1H-氮平-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-265		3-(5-(8-苯甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

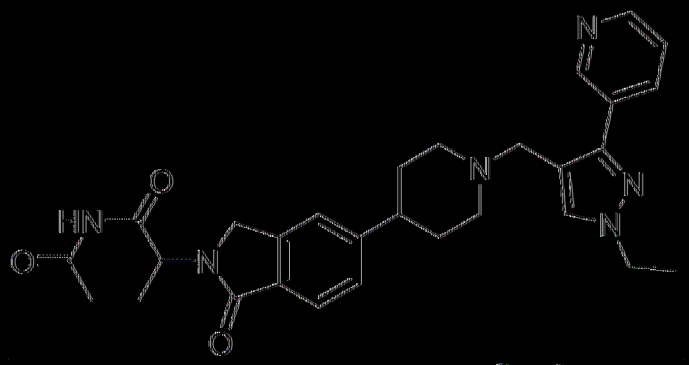
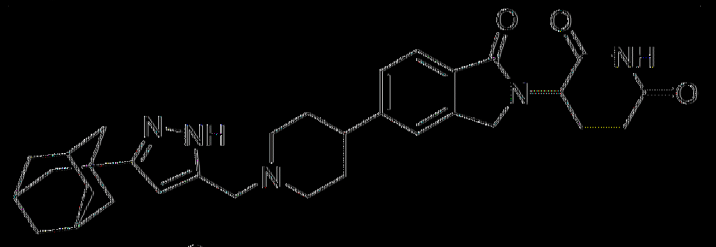
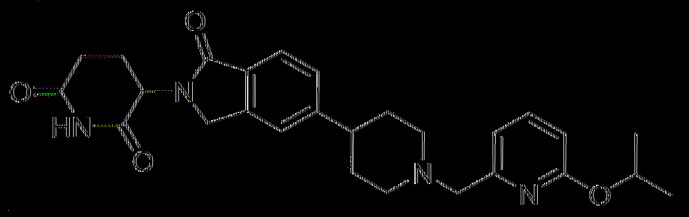
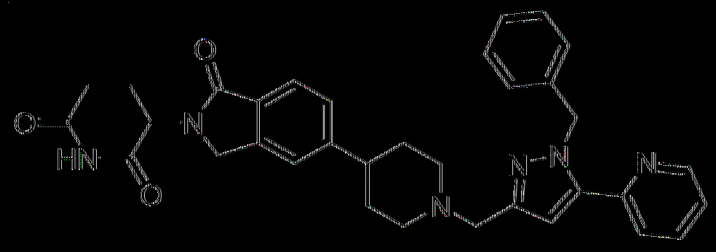
化合物編號	結構	化合物名稱
I-266		反式-3-(1-側氧基-5-(1-((4-(三氟甲基)環己基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-267		(S)-3-(1-側氧基-5-((S)-哌啶-3-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-268		3-(5-(1-乙醯基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-269		(R)-3-(5-((R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-270		3-(5-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-271		3-(5-(八氫吲哚嗪-7-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

化合物編號	結構	化合物名稱
I-217-2		(R)-3-(5-((S)-1-苯甲基氮雜環庚烷-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-217-3		3-(5-((R)-1-苯甲基氮雜環庚烷-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-217-4		3-(5-(2,5-二氧-1H-吡咯-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-217-5		3-(5-(1-乙醯基-2,5-二氧-1H-吡咯-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-217-6		順-3-(1-側氧基-5-(1-((4-(三氟甲基)環己基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-217-7		3-(1-側氧基-5-(2,3,6,7-四氫-1H-氮呯-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-217-8		3-(5-(1-甲基氮雜環庚烷-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

化合物編號	結構	化合物名稱
I-279		(R)-3-(1-側氧基-5-((S)-哌啶-3-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-280		3-(1-側氧基-5-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-281		(S)-3-(6-((R)-1-苯甲基氮雜環庚烷-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-282		3-(1-側氧基-5-(1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-283		3-(1-側氧基-5-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-284		(S)-3-(6-((R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

化合物編號	結構	化合物名稱
I-285		3-(5-(1-((6-異丙氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-286		3-(1-側氧基-5-(1-((1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-287		3-(5-(1-(4-乙氧基苯甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-288		3-(1-側氧基-5-(1-((1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-289		3-(5-(1-((1-異丙基-1H-吡唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-290		3-(5-(1-(異噻唑-5-基甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-291		3-(5-(1-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

化合物編號	結構	化合物名稱
I-292		3-(5-(1-((1H-吡唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-293		3-(5-(1-((5-異丙氧基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-294		3-(1-側氧基-5-(1-((1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-295		3-(1-側氧基-5-(1-((1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-296		5-((4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)-2-氟苯甲腈
I-297		3-(5-(1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

化合物編號	結構	化合物名稱
I-298		3-(5-(1-((1-乙基-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-299		3-(5-(1-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-300		3-(5-(1-((3-((3S,5S)-金剛烷-1-基)-1H-吡唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-301		3-(5-(1-((6-異丙氧基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-302		3-(5-(1-((1-苯甲基-5-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
I-303		反式-3-(5-(1-((4-甲氧基環己基)甲基)哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0496] 在另一態樣中，降解化合物為式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、互變異構體或前藥，其

中：

X為O或S；

R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之每一者獨立地及視情況經一或多個R^4取代；

R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；或R^{2a}及R^{2b}與其所連接之碳原子一起形成羰基或硫羰基；

R^{10}各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、-C(O)R^A、-C(O)OR^B、-OR^B、-N(R^C)(R^D)、-C(O)N(R^C)(R^D)、-N(R^C)C(O)R^A、-S(O)$_x$$R^E$、-S(O)$_x$N($R^C$)($R^D$)或-N($R^C$)S(O)$_x$$R^E$，或L-Tag；其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^{11}取代；

R^4各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、側氧基、C(O)R^A、-C(O)OR^B、OR^B、-N(R^C)(R^D)、-C(O)N(R^C)(R^D)、-N(R^C)C(O)R^A、S(O)$_x$$R^E$、-S(O)$_x$N($R^C$)($R^D$)、-N($R^C$)S(O)$_x$$R^E$、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^7取代；

R^A、R^B、R^C、R^D及R^E各獨立地為氫或C_1-C_6烷基；

R^{11}各獨立地為C_1-C_6烷基、鹵基、側氧基、氰基、-OR^B、-N(R^C)(R^D)、-C(O)N(R^C)(R^D)、-N(R^C)C(O)R^A、芳基或雜芳基，其中各芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^8取代；

R^7各獨立地為鹵基、側氧基、氰基、-OR^B、-N(R^C)(R^D)、-

$C(O)N(R^C)(R^D)$或$-N(R^C)C(O)R^A$；

R^8各獨立地為C_1-C_6烷基、鹵基、氰基、$-OR^B$、$-N(R^C)(R^D)$、$-C(O)N(R^C)(R^D)$或$-N(R^C)C(O)R^A$；

各L獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、$-C(O)R^{A1}$、$-C(O)OR^{B1}$、$-OR^{B1}$、$-N(R^{C1})(R^{D1})$、$-C(O)N(R^{C1})(R^{D1})$、$-N(R^{C1})C(O)R^{A1}$、$-S(O)_xR^{E1}$、$-S(O)_xN(R^{C1})(R^{D1})$或$-N(R^{C1})S(O)_xR^{E1}$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經一或多個R^{12}取代；

各Tag為能夠與靶蛋白結合之靶部分；

R^{A1}、R^{B1}、R^{C1}、R^{D1}及R^{E1}各獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經一或多個R^{12}取代；

R^{12}各獨立地為C_1-C_6烷基、鹵基、氰基、碳環基或雜環基；

n為0、1、2、3或4；且

x為0、1或2。

【0497】 在一些實施例中，X為O。

【0498】 在一些實施例中，R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中之每一者獨立地及視情況經1-12個R^4 (例如，1個R^4、2個R^4、3個R^4、4個R^4、5個R^4、6個R^4、7個R^4、8個R^4、9個R^4、10個R^4、11個R^4或12個R^4)取代。在一些實施例中，R^1為C_1-C_6烷基或雜環基。在一些實施例中，R^1為經R^4取代之C_1-C_6烷基(例如，甲基或乙基)。在一些實施例中，R^1為經1-6個R^4取代之C_1-C_6烷基(例如，甲基或乙基)。在一些實施例中，R^1為雜環基。在一些

實施例中，R^1為6員雜環基或5員雜環基。在一些實施例中，R^1為視情況經1-6個R^4(例如，1個R^4、2個R^4、3個R^4、4個R^4、5個R^4或6個R^4)取代之6員雜環基或5員雜環基。在一些實施例中，R^1為含氮雜環基。在一些實施例中，R^1為哌啶基(例如，哌啶-2,6-二酮基)。

【0499】 在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫。在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}連同其所連接之碳一起形成羰基。

【0500】 在一些實施例中，R^{10}各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、-$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、-$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)S(O)_xR^E$，或L-Tag；其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經1-12個R^{11} (例如，1個R^{11}、2個R^{11}、3個R^{11}、4個R^{11}、5個R^{11}、6個R^{11}、7個R^{11}、8個R^{11}、9個R^{11}、10個R^{11}、11個R^{11}或12個R^{11})取代。在一些實施例中，R^{10}為C_1-C_6雜烷基、-$N(R^C)(R^D)$或-$N(R^C)C(O)R^A$。在一些實施例中，R^{10}為C_1-C_6雜烷基、(例如，$CH_2NHC(O)CH_2$)、-$N(R^C)(R^D)$ (例如，NH_2)或-$N(R^C)C(O)R^A$ (例如，$NHC(O)CH_3$)。

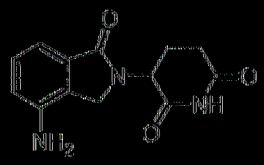
【0501】 在一些實施例中，R^4各獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、氰基、側氧基、$C(O)R^A$、-$C(O)OR^B$、OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、$S(O)_xR^E$、-$S(O)_xN(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)S(O)_xR^E$、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經1-12個R^7 (例如，1個R^7、2個R^7、3個R^7、4個R^7、5個R^7、6個R^7、7個R^7、8個R^7、9個R^7、10個R^7、11個R^7或12個R^7)取代。

【0502】在一些實施例中，R^{11}各獨立地為C_1-C_6烷基、鹵基、側氧基、氰基、-OR^B、-$N(R^C)(R^D)$、-$C(O)N(R^C)(R^D)$、-$N(R^C)C(O)R^A$、芳基或雜芳基，其中各芳基及雜芳基獨立地及視情況經1-6個R^8 (例如，1個R^8、2個R^8、3個R^8、4個R^8、5個R^8或6個R^8)取代。

【0503】在一些實施例中，各L獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、-$C(O)R^{A1}$、-$C(O)OR^{B1}$、-OR^{B1}、-$N(R^{C1})(R^{D1})$、-$C(O)N(R^{C1})(R^{D1})$、-$N(R^{C1})C(O)R^{A1}$、-$S(O)_xR^{E1}$、-$S(O)_xN(R^{C1})(R^{D1})$或-$N(R^{C1})S(O)_xR^{E1}$，其中各烷基、烯基、炔基及雜烷基獨立地及視情況經1-12個R^{12} (例如，1個R^{12}、2個R^{12}、3個R^{12}、4個R^{12}、5個R^{12}、6個R^{12}、7個R^{12}、8個R^{12}、9個R^{12}、10個R^{12}、11個R^{12}或12個R^{12})取代。

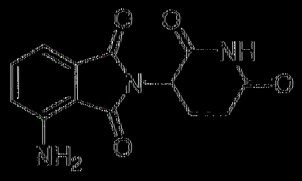
【0504】在一些實施例中，R^{A1}、R^{B1}、R^{C1}、R^{D1}及R^{E1}各獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6雜烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地及視情況經1-12個R^{12} (例如，1個R^{12}、2個R^{12}、3個R^{12}、4個R^{12}、5個R^{12}、6個R^{12}、7個R^{12}、8個R^{12}、9個R^{12}、10個R^{12}、11個R^{12}或12個R^{12})取代。

【0505】在一實施例中，X為O。在一實施例中，R^1為雜環基(例如，哌啶-2,6-二酮基)。在一實施例中，R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫。在一實施例中，n為1。在一實施例中，R^{10}為-$N(R^C)(R^D)$ (例如，-NH_2)。在一實施例中，降解化合物包含來那度胺，例如3-(4-胺基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，降解化合物為例如根據下式之來那度胺：



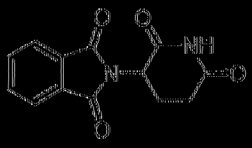
。

[0506] 在一些實施例中，X為O。在一些實施例中，R^1為雜環基(例如，哌啶基-2,6-二酮基)。在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}連同其所連接之碳一起形成羰基。在一些實施例中，n為1。在一些實施例中，R^{10}為-N(R^C)(R^D)(例如，-NH_2)。在一些實施例中，降解化合物包含泊利度胺，例如4-胺基-2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，降解化合物為例如根據下式之泊利度胺：



。

[0507] 在一些實施例中，X為O。在一些實施例中，R^1為雜環基(例如，哌啶基-2,6-二酮基)。在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}連同其所連接之碳一起形成羰基。在一些實施例中，n為0。在一些實施例中，降解化合物包含沙立度胺，例如2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)異吲哚啉-1,3-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，降解產物為例如根據下式之沙立度胺：



。

[0508] 在一些實施例中，X為O。在一些實施例中，R^1為雜環基(例如，哌啶-2,6-二酮基)。在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}各獨立地為氫。在一些實施例中，n為1。在一些實施例中，R^{10}為C_1-C_6雜烷基(例如，$CH_2NHC(O)CH_2$-苯基-第三丁基)。在一些實施例中，降解化合物包含2-(4-(第三丁基)苯基)-N-((2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)甲基)乙醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，降解化合物具有

如下式中所示之結構：



。

[0509] 在一些實施例中，降解化合物(例如，式(II)化合物)未連接至連接子或連接基團。在一些實施例中，降解化合物(例如，式(II)化合物)不包含另一部分，例如配位體、靶向劑或能夠二聚合之部分。在一些實施例中，R^{10}並非L-Tag。

[0510] 在一些實施例中，降解化合物(例如，式(II)化合物)連接至連接子或連接基團(例如，至少一個R^{10}為L-Tag)。在一些實施例中，降解化合物(例如，式(II)化合物)包含另一部分，例如配位體、靶向劑或能夠二聚合之部分。在一些實施例中，R^{10}為L-Tag，且L為烷基或雜烷基(例如，PEG鏈)。在一些實施例中，L為選自揭示於國際專利公開案第WO2017/024318號(例如，圖28至圖31)中之連接子的連接子。

[0511] 在一些實施例中，R^{10}為L-Tag，且Tag為能夠結合靶蛋白或與靶蛋白結合的靶向部分。Tag可包含小分子化合物或胺基酸序列(例如，肽或多肽)。在一些實施例中，Tag為激酶抑制劑、含BET溴域之蛋白抑制劑、胞溶質信號傳導蛋白FKBP12配位體、HDAC抑制劑、離胺酸甲基轉移酶抑制劑、血管生成抑制劑、免疫抑制化合物或芳烴受體(AHR)抑制劑。

[0512] 在某些實施例中，Tag為SERM (選擇性雌激素受體調節劑)或SERD (選擇性雌激素受體降解劑)。SERM及SERD之非限制性實例提供於國際專利公開案第WO2014/191726號、第WO2013/090921號、第WO2014/203129號、第WO2014/205136號、第WO2014/205138號及第

WO 2014/203132號；美國專利公開案第US2013/0178445號及第US 2015/0005286號；以及美國專利第9,078,871號、第8,853,423號及第8,703,810號中。

【0513】額外Tag包括例如與內源蛋白結合(與靶蛋白結合)之任何部分。例示性Tag包括Hsp90抑制劑、激酶抑制劑、HDM2及MDM2抑制劑、靶向含人類BET溴域之蛋白質的化合物、HDAC抑制劑、人類離胺酸甲基轉移酶抑制劑、血管生成抑制劑、細胞核激素受體化合物、免疫抑制化合物及靶向芳烴受體(AHR)之化合物以及其他。此類小分子Tag亦包括此等組合物之醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、溶劑合物及多晶型物以及其他可與相關靶蛋白結合之小分子。

【0514】在一實施例中，Tag為Ubc9 SUMO E2接合酶5F6D靶向配位體，例如如Hewitt, W.M., 等人 (2016) *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*55: 5703-5707中所描述。

【0515】在一實施例中，Tag為Tank1靶向配位體，例如如Kirby, C.A. 等人，(2012) *Acta Crystallogr. Sect.F* 68: 115-118；及Shultz, M.D., 等人(2013) *J.Med.Chem.*56: 7049-7059中所描述。

【0516】在一實施例中，Tag為pp60 Src靶向配位體之SH2域，例如如Gudrun Lange, 等人，(2003) *J. Med. Chem.* 46, 5184-5195中所描述。

【0517】在一實施例中，Tag為Sec7域靶向配位體，例如如Huta, B.P., 等人，(2016) *Chemmedchem* 11: 277中所描述。

【0518】在一實施例中，Tag為鞘脂激活蛋白B (Saposin-B)靶向配位體，例如如I. Nemcovicova及D. M. Zajonc *Acta Cryst.* (2014). D70, 851-862中所描述。

【0519】在一實施例中，Tag為蛋白S100-A7 2OWS靶向配位體，例如如Leon, R., Murray,等人，(2009) *Biochemistry* 48: 10591-10600中所描述。

【0520】在一實施例中，Tag為磷脂酶A2靶向配位體，例如如Schevitz, R.W., 等人，(1995) *Nat. Struct. Biol.* 2, 458-465中所描述。

【0521】在一實施例中，Tag為PHIP靶向配位體，例如如Krojer, T. 等人*Chem. Sci.*2016, 7, 2322-2330中所描述。

【0522】在一實施例中，Tag為PDZ靶向配位體，例如如Mangesh Joshi, 等人 *Angew. Chem. Int. Ed.* (2006) 45, 3790-3795中所描述。

【0523】在一實施例中，Tag為PARP15靶向配位體，例如如Karlberg, T., 等人，(2015) *J.Biol.Chem.*290: 7336-7344中所描述。

【0524】在一實施例中，Tag為PARP14靶向配位體，例如如以下中所描述：Andersson, C.D.,等人,(2012) *J.Med.Chem.* 55: 7706-7718.；Wahlberg, E., 等人 (2012) *Nat.Biotechnol.* 30: 283-288.； Andersson, C.D., 等人 (2012) *J.Med.Chem.*55: 7706-7718。

【0525】在一實施例中，Tag為MTH1靶向配位體，例如如Helge Gad, 等人 *Nature*, (2014) 508, 215-221中所描述。

【0526】在一實施例中，Tag為mPGES-1靶向配位體，例如如Luz, J.G., 等人，(2015) *J.Med.Chem.*58: 4727-4737中所描述。

【0527】在一實施例中，Tag為FLAP-5-脂肪加氧酶-活化蛋白靶向配位體，例如如Ferguson, A.D.,等人 (2007) *Science* 317: 510-512所描述。

【0528】在一實施例中，Tag為FA結合蛋白靶向配位體，例如如

Kuhn, B.; 等人 *J. Med. Chem.* (2016) 59, 4087-4102中所描述。

【0529】 在一實施例中，Tag為BCL2靶向配位體，例如如Souers, A.J., 等人(2013) *Nat Med* 19: 202-208中所描述。

【0530】 在一實施例中，Tag為可與靶蛋白結合且藉由泛素接合酶作用於靶蛋白或降解靶蛋白的任何小分子或蛋白質。在一些實施例中，Tag為揭示於國際專利公開案第WO2017/024318號(例如，表格T，第119-129頁)中之dTAG靶向配位體。

【0531】 當R^{10}為L-Tag時，Tag能夠與靶蛋白結合或與靶蛋白結合。例示性靶蛋白包括FK506結合蛋白-12 (FKBP12)、含溴域之蛋白4 (BRD4)、CREB結合蛋白(CREBBP)或轉錄活化因子BRG1 (SMARCA4)。在一些實施例中，靶蛋白包含激素受體，例如雌激素受體蛋白、雄激素受體蛋白、類視黃素x受體(RXR)蛋白或二氫葉酸還原酶(DHFR)，包括細菌性DHFR。在一些實施例中，靶蛋白包含來源於細菌性去鹵酶之胺基酸序列。在其他實施例中，靶蛋白包含來源於以下之胺基酸序列：7,8-二氫-8-側氧鳥嘌呤三磷酸酶、AFAD、花生四烯酸酯5-脂肪加氧酶活化蛋白、脂蛋白元、ASH1L、ATAD2、桿狀病毒含IAP重複凋亡抑制蛋白2、BAZ1A、BAZ1B、BAZ2A、BAZ2B、Bcl-2、Bcl-xL、BRD1、BRD2、BRD3、BRD4、BRD5、BRD6、BRD7、BRD8、BRD9、BRD10、BRDT、BRPF1、BRPF3、BRWD3、CD209、CECR2、CREBBP、E3接合酶XIAP、EP300、FALZ、來自脂肪細胞之脂肪酸結合蛋白4 (FABP4)、GCN5L2、GTP酶 k-RAS、HDAC6、造血前列腺素D合成酶、KIAA1240、乳酸醯穀胱苷肽裂解酶、LOC93349、Mcl-1、MLL、PA2GA、PB1、PCAF、肽基-脯胺醯基順-反異構酶NIMA

相互作用蛋白1、PHIP、聚-ADP-核糖聚合酶14、聚-ADP-核糖聚合酶15、PRKCBP1、 鞘脂激活蛋白原(prosaposin)、前列腺素E合成酶、視桿體視紫質敏感cGMP3',5-環狀磷酸二酯酶次單元δ、S100-A7、SMARCA2、SMARCA4、SP100、SP110、SP140、Src、Sumo結合酶UBC9、超氧化歧化酶、TAF1、TAF1L、端粒酶1、端粒酶2、TIF1a、TRIM28、TRIM33、TRIM66、WDR9、ZMYND11或MLL4。在其他實施例中，靶蛋白包含來源於MDM2之胺基酸序列。在一些實施例中，靶蛋白為揭示於國際專利公開案第WO2017/024318號(例如，第112-114頁)中之dTAG。

【0532】在一個實施例中，靶蛋白來源於BRD2、BRD3、BRD4或BRDT。在一個實施例中，靶蛋白為經修飾或突變BRD2、BRD3、BRD4或BRDT蛋白。在某些實施例中，BRD2之一或多個突變包括在胺基酸位置97處之色胺酸(W)之突變、在胺基酸位置103處之纈胺酸(V)之突變、在胺基酸位置110處之白胺酸(L)之突變、在胺基酸位置370處之W之突變、在胺基酸位置376處之V之突變或在胺基酸位置381處之L之突變。

【0533】在一個實施例中，靶蛋白來源於胞溶質信號傳導蛋白FKBP12。在某些實施例中，靶蛋白為經修飾或突變胞溶質信號傳導蛋白FKBP12。在某些實施例中，經修飾或突變胞溶質信號傳導蛋白FKBP12含有產生FKBP12配位體之放大結合袋的一或多個突變。在某些實施例中，該一或多個突變包括在胺基酸位置36處之苯丙胺酸(F)突變成纈胺酸(V) (F36V)(本文中可互換地稱為FKBP12*或FKBP*)。

【0534】在一些實施例中，降解化合物為揭示於以下中之化合物：美國專利第7,973,057號；美國專利第8,546,430號；美國專利第8,716,315

號；國際專利公開案第WO2017/059062號；或國際專利公開案第WO2017/024318號；其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

【0535】

異源多肽

本文提供融合多肽，其包括COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及相關異源多肽。在一些實施例中，COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及異源多肽由連接子(例如，甘胺酸-絲胺酸連接子)分隔開。在一些實施例中，本文所描述之融合多肽包含三個要素：COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽(例如，如本文所描述之降解決定子之胺基酸序列之一部分)、異源多肽及分隔COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽與異源多肽之連接子。在其他實施例中，本文所描述之融合多肽包含兩個要素：與異源多肽直接連接之COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽(例如，例如如本文所描述之降解決定子之胺基酸序列之一部分)。該等要素可經配置成使得COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽(例如，例如如本文所描述之降解決定子之胺基酸序列之一部分)位於相關異源多肽之N端處、位於相關異源多肽之C端處或位於相關異源多肽之中部。在一個實施例中，異源多肽為胞溶質及/或細胞核蛋白，且COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽位於異源多肽之N端。在一個實施例中，異源多肽為跨膜蛋白，且COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽位於異源多肽之C端。

【0536】在一些實施例中，融合多肽進一步包含降解域。在一些實施例中，降解域藉由異源蛋白酶裂解位點與COF1/CRBN、COF2/CRBN

或COF3/CRBN結合多肽及異源多肽分隔開。

【0537】 本文所揭示之融合多肽可包括任何相關異源多肽。在一些實施例中，異源多肽可為跨膜蛋白(例如，跨膜受體)。在某些實施例中，相關異源多肽可為例如離子通道連接受體、酶連接受體(例如，受體酪胺酸激酶、酪胺酸激酶相關受體、受體樣酪胺酸磷酸酶、受體絲胺酸/蘇胺酸激酶、受體鳥苷酸環化酶及組胺酸激酶相關受體)或G蛋白偶聯受體。在一些實施例中，跨膜蛋白為嵌合抗原受體，例如如本文所描述。

【0538】 在另一實施例中，異源多肽為分泌蛋白(例如，較小分泌蛋白)。在一些實施例中，異源多肽可為例如抗體、奈米抗體或細胞產生之蛋白結合分子。在一些實施例中，異源多肽可為治療或臨床蛋白(例如，胰島素、生長激素、紅血球生成素或治療抗體)。在某些實施例中，蛋白可對產生之細胞具有毒性(例如，細菌性毒素及蛋白酶)。

【0539】 表2包括用於本文所揭示之融合多肽的例示性異源多肽之清單。額外相關異源多肽包括如以下部分中所描述之嵌合抗原T細胞受體。

表2. 相關異源多肽

細胞質或細胞核	跨膜	分泌
細胞凋亡路徑(例如，凋亡蛋白酶9)	CD62L	IL-12 p35
TALENs	CCR1	IL-12 p40
ZFN	CCR2	IL-12 p70
Meganuclease	CCR5	IL-15或IL-15複合體
Cas9	CCR7	IL-2
MITF	CCR10	IL-7
MYC	CXCR2	IL-18
STAT3	CXCR3	IL-9
STAT5	CXCR4	IL-21
NF-κB	CXCR6	RANTES/CCL5
β-連環蛋白	CTLA4	CCL2
Notch	PD1	CCL1
GLI	BTLA	CCL22

c-JUN	VISTA	肝素酶
Tet甲基胞嘧啶二氧酶2(TET2)	CD137L	基質金屬蛋白酶(MMP)
FKBP	CD80	組織蛋白酶
Tau	CD86	抗體(例如，抗腫瘤抗體，例如賀癌平，或檢查點抑制劑抗體，例如抗PD1抗體)
酶	TIGIT	肽(例如，抗腫瘤肽或蛋白激素)
支架蛋白	嵌合抗原受體(例如，與CD19、CD22、CD20、BCMA、CD123、CD33、EGFRvIII或間皮素結合之CAR)	IL-6抑制肽
	CD3	TGFβ抑制肽
	CD8	
	CD19	
	CD22	
	CD20	
	BCMA	

【0540】

CAR抗原結合域

在一個態樣中，與COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及/或降解域連接的本發明CAR包含另外被稱作抗原結合域的標靶特異性結合要素。在一個實施例中，CAR之包含抗原結合域的部分包含靶向、例如特異性結合於抗原(例如本文所描述之抗原，例如CD19)的抗原結合域。在一個實施例中，抗原結合域靶向、例如特異性結合於人類CD19。

【0541】在一些實施例中，與COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及/或降解域連接之異源多肽包含嵌合抗原受體(CAR)。在一些實施例中，CAR包含與腫瘤抗原結合之抗原結合域(例如，抗體或抗體片段、TCR或TCR片段)、跨膜域及胞內信號傳導域(例如，包含共刺激域之胞內信號傳導域)及/或主要信號傳導域。與本發明相

關之CAR核酸構築體、含有經編碼蛋白之載體、宿主細胞、醫藥組合物及投與及治療方法詳細揭示於國際專利申請公開案第WO2015142675號中，該公開案以全文引用之方式併入。

【0542】 在一些實施例中，異源多肽為嵌合抗原受體(CAR)，其中CAR包含與腫瘤支持抗原(例如，如本文所描述之腫瘤支持抗原)結合的抗原結合域(例如，抗體或抗體片段、TCR或TCR片段)、跨膜域(例如，本文所描述之跨膜域)及胞內信號傳導域(例如，本文所描述之胞內信號傳導域)(例如，包含共刺激域(例如，本文所描述之共刺激域)的胞內信號傳導域)及/或主要信號傳導域(例如，本文所描述之主要信號傳導域)。在一些實施例中，腫瘤支持抗原為存在於基質細胞或骨髓源性抑制因子細胞(MDSC)上的抗原。在其他態樣中，本發明特徵在於由此類核酸編碼之多肽及含有此類核酸及/或多肽之宿主細胞。

【0543】 在一些實施例中，CAR分子包含至少一個選自以下之胞內信號傳導域：CD137 (4-1BB)信號傳導域、CD28信號傳導域、CD27信號傳導域、ICOS信號傳導域、CD3ζ信號域或其任何組合。在一些實施例中，CAR分子包含至少一個選自一或多種共刺激分子的胞內信號傳導域，該一或多種共刺激分子選自CD137 (4-1BB)、CD28、CD27或ICOS。

【0544】 在一些實施例中，複數個免疫效應細胞，例如T調節耗盡細胞之群體包括編碼CAR之核酸，該CAR包含另外被稱作抗原結合域之標靶特異性結合要素。結合要素之選擇視界定靶細胞之表面的配位體類型及數目而定。舉例而言，可選擇抗原結合域來識別在與特定疾病病狀相關之靶細胞上充當細胞表面標記物之配位體。因此，可用作本文所描述之CAR中之抗原結合域之配位體的細胞表面標記物之實例包括與病毒、細菌

及寄生蟲感染、自體免疫疾病及癌細胞相關之細胞表面標記物。

【0545】 可作為CAR分子(例如本文所描述之TA CAR或BCA CAR)之部分的各種組分之非限制性實例之序列列於**表3**中，其中「aa」代表胺基酸，且「na」代表編碼對應肽之核酸。

表3. CAR之各種組分之序列(aa-胺基酸序列，na-核酸序列)

SEQ ID NO:	描述	序列
SEQ ID NO: 144	EF-1啟動子(na)	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCAC ATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTC GGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGG TAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTT TTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGT AGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCG CCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGG GCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTT GAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATC CCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAG GCCTTGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAG TTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCG AATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCG ATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTG CGACGCTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCG GGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGTTTTTGGGGC CGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACA TGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGA GAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGC TCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGC CCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGC GTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCA GGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCGCTCGGGAGAG CGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCC TTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGA GTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGA GCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAGGG GTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGG AGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTC TCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTC ATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCT TCCATTTCAGGTGTCGTGA
SEQ ID NO: 64	前導序列(aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARP
SEQ ID NO: 145	前導序列(na)	ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGC TCTGCTGCTGCATGCCGCTAGACCC
SEQ ID NO: 146	前導序列(na)	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGC TCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCC
SEQ ID NO:	CD 8鉸鏈	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD

147	(aa)	FACD
SEQ ID NO: 148	CD8鉸鏈(na)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGC CCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGA GGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACAC GAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT
SEQ ID NO: 149	Ig4鉸鏈(aa)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM
SEQ ID NO: 150	Ig4鉸鏈(na)	GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGC CCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCC CCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGAC CCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAG GAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACG GCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGG AGGAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGT GCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAG GAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCA GCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCA GCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGC CAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTA CAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCC GGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGAT GCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGC CTGAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG
SEQ ID NO: 151	IgD鉸鏈(aa)	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGR GGEEKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPA VQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGG VEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNH PSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLLASSDPPEAASWL LCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGST TFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSL EVSYVTDH
SEQ ID NO: 152	IgD鉸鏈(na)	AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCATCTAGTG TTCCTACTGCACAGCCCCAGGCAGAAGGCAGCCTAGC CAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTG GCCGTGGCGGGGAGGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAG AAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACCAAGACCCCT GAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCT CTTGACTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATA AGGCCACCTTTACATGTTTCGTCGTGGGCTCTGACCTG AAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGAAAGG TACCCACAGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCG CCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCA CCCTTCCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTC ACATGTACTCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCCACAGCG

		TCTGATGGCCCTTAGAGAGCCAGCCGCCCAGGCACCA GTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCC CCCAGAGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCC GGCTTTAGCCCGCCCAACATCTTGCTCATGTGGCTGGA GGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCA GCCCGGCCCCCACCCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTG GGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCACCTAGC CCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGA AGATAGCAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGG AGGTTTCCTACGTGACTGACCATT
SEQ ID NO: 153	GS鉸 鏈/連接子(aa)	GGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 154	GS鉸 鏈/連接子(na)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
SEQ ID NO: 155	CD8TM (aa)	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
SEQ ID NO: 156	CD8 TM (na)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGT CCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC
SEQ ID NO: 157	CD8 TM (na)	ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGT CCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT
SEQ ID NO: 158	4-1BB胞 內域(aa)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CEL
SEQ ID NO: 159	4-1BB胞 內域(na)	AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACA ACCATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAA GATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAG GAGGATGTGAACTG
SEQ ID NO: 160	4-1BB胞 內域(na)	AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGC AACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGA GGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAA GGCGGCTGCGAACTG
SEQ ID NO: 161	CD27 (aa)	QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYR KPEPACSP
SEQ ID NO: 162	CD27 (na)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACA TGAACATGACTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAA GCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAG CCTATCGCTCC
SEQ ID NO: 163	CD3-ζ(aa)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 164	CD3-ζ (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGT ACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAA TCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAG AGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCG AGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAAC TGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGAT TGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCA CGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAG GACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCC TCGC

SEQ ID NO: 165	CD3-ζ (na)	CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCT ACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAA TCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCG CGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGC TCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATT GGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGG ACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCT CGG
SEQ ID NO: 166	CD3-ζ(aa)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 167	CD3-ζ (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGT ACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAA TCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAG AGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCG AGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAAC TGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGAT TGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCA CGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAG GACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCC TCGC
SEQ ID NO: 168	連接子(aa)	GGGGS
SEQ ID NO: 154	連接子(aa)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
SEQ ID NO: 169	PD-1胞外域(aa)	Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdk laafpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikesl raelrvterraevptahpspsprpagqfqtlv
SEQ ID NO: 170	PD-1胞外域(na)	Cccggatggtttctggactctccggatcgcccgtggaatcccccaaccttctcaccggca ctcttggttgtgactgagggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctccga atcattcgtgctgaactggtaccgcatgagcccgtcaaaccagaccgacaagctcgccg cgtttccggaagatcggtcgcaaccgggacaggattgtcggttccgcgtgactcaactgc cgaatggcagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaaacgactccgggac ctacctgtgcggagccatctcgctggcgcctaaggcccaaatcaaagagagcttgaggg ccgaactgagagtgaccgagcgcagagctgaggtgccaactgcacatccatccccatc gcctcggcctgcggggcagtttcagaccctggtc
SEQ ID NO: 171	具有信號之PD-1 CAR (aa)	Malpvtalllplalllhaarppgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsnts esfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrnds gtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqtlvtttpaprppt paptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrg rkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnql ynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigm kgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
SEQ ID NO: 172	PD-1 CAR (na)	Atggccctccctgtcactgccctgcttctccccctcgcactcctgctccacgccgctagac cacccggatggtttctggactctccggatcgcccgtggaatcccccaaccttctcaccggc actcttggttgtgactgagggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctccg aatcattcgtgctgaactggtaccgcatgagcccgtcaaaccagaccgacaagctcgcc gcgtttccggaagatcggtcgcaaccgggacaggattgtcggttccgcgtgactcaactg ccgaatggcagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaaacgactccggga

		cctacctgtgcggagccatctcgctggcgcctaaggcccaaatcaaagagagcttgagg gccgaactgagagtgaccgagcgcagagctgaggtgccaactgcacatccatccccat cgcctcggcctgcggggcagtttcagaccctggtcacgaccactccggcgccgcgccc accgactccggccccaactatcgcgagccagcccctgtcgctgaggccggaagcatgc cgccctgccgccggaggtgctgtgcatacccggggattggacttcgcatgcgacatctac atttgggctcctctcgccggaacttgtggcgtgctccttctgtccctggtcatcaccctgtac tgcaagcggggtcggaaaaagcttctgtacattttcaagcagcccttcatgaggcccgtgc aaaccacccaggaggaggacggttgctcctgccggttccccgaagaggaagaaggag gttgcgagctgcgcgtgaagttctcccggagcgccgacgcccccgcctataagcaggg ccagaaccagctgtacaacgaactgaacctgggacggcgggaagagtacgatgtgctg gacaagcggcgcggccgggacccgaaatgggcgggaagcctagaagaaagaaccc tcaggaaggcctgtataacgagctgcagaaggacaagatggccgaggcctactccgaa attgggatgaagggagagcggcggaggggaaaggggcacgacggcctgtaccaagg actgtccaccgccaccaaggacacatacgatgccctgcacatgcaggcccttcccctc gc
SEQ ID NO: 173	連接子(aa)	(Gly-Gly-Gly-Ser)n，其中n = 1-10
SEQ ID NO: 141	連接子(aa)	(Gly4 Ser)4
SEQ ID NO: 142	連接子(aa)	(Gly4 Ser)3
SEQ ID NO: 143	連接子(aa)	(Gly3Ser)
SEQ ID NO: 174	聚A (na)	$[a]_{50\text{-}5000}$
SEQ ID NO: 175	PD1 CAR (aa)	Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdk laafpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikesl raelrvterraevptahpspsprpagqfqtlvtttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpa aggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqtt qeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrr grdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqgls tatkdtydalhmqalppr
SEQ ID NO: 176	ICOS胞內域(aa)	TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTL
SEQ ID NO: 177	ICOS胞內域(na)	ACAAAAAAGAAGTATTCATCCAGTGTGCACGACCCTA ACGGTGAATACATGTTCATGAGAGCAGTGAACACAGC CAAAAAATCCAGACTCACAGATGTGACCCTA
SEQ ID NO: 178	ICOS TM域(aa)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDFWLPIGCAAFVVVCILGCILICWL
SEQ ID NO: 179	ICOS TM域(na)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGC CCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGA GGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACAC GAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGATTTCTGGTTACCCA TAGGATGTGCAGCCTTTGTTGTAGTCTGCATTTTGGGAT GCATACTTATTTGTTGGCTT
SEQ ID NO: 180	CD28胞內域(aa)	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAA YRS
SEQ ID NO: 162	CD28胞內域(na)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACA TGAACATGACTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAA GCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAG

		CCTATCGCTCC

表4. 經降解標記及/或FurON修飾之CAR

SEQ ID NO	描述	胺基酸序列(包括信號肽)
SEQ ID NO: 64	信號肽(aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARP
SEQ ID NO: 140	經修飾信號肽(aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARPRSSLA
SEQ ID NO: 28	16GS連接子(aa)	GGGGSGGGGTGGGGSG
SEQ ID NO: 99	16KGS連接子(aa)	KGGGSKGGGTKGGGSK
SEQ ID NO: 29	CAR19 (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPY TFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIG VIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTA ADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 92	FurON_CAR19 (構築體765) (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARPRSSLALSLTADQMVSAL LDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMI NWAKRVPGFVDLALHDQVHLLECAWMEILMIGLVWR SMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGGVEIFDMLLATS SRFRMMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEE KDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLL ILSHIRHMSSKRMEHLYSMKCKNVVPLSDLLLEMLDA HRLGTGAEDPRPSRKRRSLGDVGEIVMTQSPATLSLSPG ERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRL HSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTL PYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGP GLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWI GVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVT AADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 93	FurON_CAR19_16GS_HilD標記_V5 (構築體766) (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARPRSSLALSLTADQMVSAL LDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMI NWAKRVPGFVDLALHDQVHLLECAWMEILMIGLVWR SMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGGVEIFDMLLATS

		SRFRMMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEE KDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLL ILSHIRHMSSKRMEHLYSMKCKNVVPLSDLLLEMLDA HRLGTGAEDPRPSRKRRSLGDVGEIVMTQSPATLSLSPG ERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRL HSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTL PYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGP GLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWI GVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVT AADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGGGG SGGGGTGGGGSGMHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQK GNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNTASAEARHIKAEMGG KPIPNPLLGLDST
SEQ ID NO: 32	FurON_CAR19_16GS_HilD標記(構築體767) (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARPRSSLALSLTADQMVSAL LDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMI NWAKRVPGFVDLALHDQVHLLECAWMEILMIGLVWR SMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGGVEIFDMLLATS SRFRMMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEE KDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLL ILSHIRHMSSKRMEHLYSMKCKNVVPLSDLLLEMLDA HRLGTGAEDPRPSRKRRSLGDVGEIVMTQSPATLSLSPG ERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRL HSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTL PYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGP GLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWI GVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVT AADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGGGG SGGGGTGGGGSGMHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQK GNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNTASAEARHIKAEMG
SEQ ID NO: 33	FurON_CAR19_16GS_HilD標記_NoK (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARPRSSLALSLTADQMVSAL LDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMI NWAKRVPGFVDLALHDQVHLLECAWMEILMIGLVWR SMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGGVEIFDMLLATS SRFRMMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEE KDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLL ILSHIRHMSSKRMEHLYSMKCKNVVPLSDLLLEMLDA HRLGTGAEDPRPSRKRRSLGDVGEIVMTQSPATLSLSPG ERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRL HSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTL

		PYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGP GLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWI GVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVT AADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGGGG SGGGGTGGGGSGMHRRSHTGERPFQCNQCGASFTQRG NLLRHIRLHTGERPFRCHLCNTASAEARHIRAEMG
SEQ ID NO: 94	CAR19_16GS_HilD標記_V5 (構築體768) (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPY TFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIG VIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTA ADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGGGGSG GGGTGGGGSGMHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGN LLRHIKLHTGEKPFKCHLCNTASAEARHIKAEMGGKPI PNPLLGLDST
SEQ ID NO: 30	CAR19_16GS_HilD標記(構築體769) (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPY TFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIG VIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTA ADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGGGGSG GGGTGGGGSGMHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGN LLRHIKLHTGEKPFKCHLCNTASAEARHIKAEMG
SEQ ID NO: 31	CAR19_16GS_HilD標記_NoK (構築體770) (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPY TFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIG VIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTA ADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA

		CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGGGGSG GGGTGGGGSGMHRRSHTGERPFQCNQCGASFTQRGN LLRHIRLHTGERPFRCHLCNTASAEARHIRAEMG
SEQ ID NO: 95	CAR19_HilD標記_V5 (構築體771) (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPY TFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIG VIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTA ADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRMHKRSH TGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHL CNTASAEARHIKAEMGGKPIPNPLLGLDST
SEQ ID NO: 96	CAR19_16KGS_HilD標記_V5 (構築體6761) (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPY TFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIG VIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTA ADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRKGGGSK GGGTKGGGSKMHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGN LLRHIKLHTGEKPFKCHLCNTASAEARHIKAEMGGKPI PNPLLGLDST
SEQ ID NO: 97	HilD標記_CAR19_modSigPep (構築體773) (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARPRSSLAHKRSHTGERPFQ CNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNTASAE ARHIKAEMGGTGAEDPRPSRKRRSLGDVGEIVMTQSPA TLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLI YHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQ LQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPG KGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLV TVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG

		RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 98	HilD標記_CAR19 (構築體774) (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARPHKRSHTGERPFQCNQC GASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNTASAEARHI KAEMGGTGAEDPRPSRKRRSLGDVGEIVMTQSPATLSL SPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHT SRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQE SGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGL EWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSS VTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 112	CAR19-16GS-CARB標記(aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPY TFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIG VIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTA ADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGGGGSG GGGTGGGGSGHKRSHTGERPFHCNQCGASFTQKGNLL RHIKLHSGEKPFKCPFCSAGQVMSHHVPPMED
SEQ ID NO: 1450	BCMA CAR-16GS連接子-HilD (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYS GSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAI YYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASG GGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKTTTPAPR PPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGGGGSGGGG TGGGGSGMHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRH IKLHTGEKPFKCHLCNTASAEARHIKAEMG
SEQ ID NO: 837		MALEK

【0546】在一個態樣中，例示性CAR構築體包含視情況存在之前導序列(例如，本文所描述之前導序列)、胞外抗原結合域(例如，本文所描述之抗原結合域)、鉸鏈(例如，本文所描述之鉸鏈區)、跨膜域(例如，本文所描述之跨膜域)及胞內刺激域(例如，本文所描述之胞內刺激域)。在一個態樣中，例示性CAR構築體包含視情況存在之前導序列(例如，本文所描述之前導序列)、胞外抗原結合域(例如，本文所描述之抗原結合域)、鉸鏈(例如，本文所描述之鉸鏈區)、跨膜域(例如，本文所描述之跨膜域)、胞內共刺激信號傳導域(例如，本文所描述之共刺激信號傳導域)及/或胞內主要信號傳導域(例如，本文所描述之主要信號傳導域)。

【0547】在一個態樣中，本發明之CAR (例如，CD19 CAR)包含至少一個選自以下之群的胞內信號傳導域：CD137 (4-1BB)信號傳導域、CD28信號傳導域、CD27信號傳導域、ICOS信號傳導域、CD3ζ信號域及其任何組合。在一個態樣中，CAR包含至少一個來自一或多個共刺激分子之胞內信號傳導域，該一或多個共刺激分子選自CD137 (4-1BB)、CD28、CD27或ICOS。

【0548】

CAR抗原結合域

在一個態樣中，與COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及/或降解域連接的本發明CAR包含另外被稱作抗原結合域的標靶特異性結合要素。在一個實施例中，CAR之包含抗原結合域的部分包含靶向、例如特異性結合於抗原(例如本文所描述之抗原，例如CD19)的抗原結合域。在一個實施例中，抗原結合域靶向、例如特異性結合於人類CD19。

【0549】在一些實施例中，複數個免疫效應細胞，例如T調節耗盡細胞之群體包括編碼CAR之核酸，該CAR包含另外被稱作抗原結合域之標靶特異性結合要素。結合要素之選擇視界定靶細胞之表面的配位體類型及數目而定。舉例而言，可選擇抗原結合域來識別在與特定疾病病狀相關之靶細胞上充當細胞表面標記物之配位體。因此，可用作本文所描述之CAR中之抗原結合域之配位體的細胞表面標記物之實例包括與病毒、細菌及寄生蟲感染、自體免疫疾病及癌細胞相關之細胞表面標記物。

【0550】在一個態樣中，CAR之包含抗原結合域的部分包含靶向腫瘤抗原、例如本文所描述之腫瘤抗原的抗原結合域。在一些實施例中，抗原結合域係選自：CD19；CD123；CD22；CD30；CD171；CS-1；C類凝集素樣分子-1，CD33；表皮生長因子受體變異體III (EGFRvIII)；神經節苷脂G2 (GD2)；神經節苷脂GD3；TNF受體家族成員；B細胞成熟抗原(BCMA)；Tn抗原((Tn Ag)或(GalNAcα-Ser/Thr))；前列腺特異性膜抗原(PSMA)；受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (ROR1)；Fms樣酪胺酸激酶3 (FLT3)；腫瘤相關糖蛋白72 (TAG72)；CD38；CD44v6；癌胚抗原(CEA)；上皮細胞黏附分子(EPCAM)；B7H3 (CD276)；KIT (CD117)；介白素13受體次單元α-2；間皮素；介白素11受體α (IL-11Ra)；前列腺幹細胞抗原(PSCA)；蛋白酶絲胺酸21；血管內皮生長因子受體2 (VEGFR2)；Lewis(Y)抗原；CD24；血小板衍生生長因子受體β (PDGFR-β)；階段特異性胚抗原-4 (SSEA-4)；CD20；葉酸受體α；受體酪胺酸-蛋白激酶ERBB2 (Her2/neu)；細胞表面相關黏蛋白1 (MUC1)；表皮生長因子受體(EGFR)；神經細胞黏附分子(NCAM)；前列腺酶；前列腺酸性磷酸酶(PAP)；突變延長因子2 (ELF2M)；肝配蛋白B2；纖維母細

胞活化蛋白α (FAP)；類胰島素生長因子1受體(IGF-I受體)，碳酸酐酶IX (CAIX)；β類蛋白酶體(前體，巨蛋白因子)次單元9 (LMP2)；糖蛋白100 (gp100)；由斷點叢集區(BCR)及Abelson鼠類白血病病毒癌基因同源物1 (Abl)組成之癌基因多肽(bcr-abl)；酪胺酸酶；肝配蛋白A類受體2 (EphA2)；岩藻糖GM1；唾液酸基Lewis黏附分子(sLe)；神經節苷脂GM3；轉麩醯胺酸酶5 (TGS5)；高分子量黑素瘤相關抗原(HMWMAA)；O-乙醯基-GD2神經節苷脂(OAcGD2)；葉酸受體β；腫瘤內皮細胞標記物1 (TEM1/CD248)；相關腫瘤內皮細胞標記物7 (TEM7R)；密連蛋白6 (CLDN6)；促甲狀腺激素受體(TSHR)；G蛋白偶合受體C類第5組成員D (GPRC5D)；X染色體開放閱讀框61 (CXORF61)；CD97；CD179a；退行性淋巴瘤激酶(ALK)；聚唾液酸；胎盤特異性1 (PLAC1)；globoH醣醯胺之六醣部分(GloboH)；乳腺分化抗原(NY-BR-1)；尿溶蛋白2 (UPK2)；A型肝炎病毒細胞受體1 (HAVCR1)；腎上腺素受體β3 (ADRB3)；泛連接蛋白3 (PANX3)；G蛋白偶合受體20 (GPR20)；淋巴細胞抗原6複合物，基因座K 9 (LY6K)；嗅覺受體51E2 (OR51E2)；TCR γ替代閱讀框蛋白(TARP)；威爾姆氏腫瘤蛋白(WT1)；癌症/睪丸抗原1 (NY-ESO-1)；癌症/睪丸抗原2 (LAGE-1a)；黑素瘤相關抗原1 (MAGE-A1)；位於染色體12p上之ETS易位變異基因6 (ETV6-AML)；精子蛋白17 (SPA17)；X抗原家族成員1A (XAGE1)；血管生成素結合細胞表面受體2 (Tie 2)；黑素瘤癌睪丸抗原-1 (MAD-CT-1)；黑素瘤癌睪丸抗原-2 (MAD-CT-2)；Fos相關抗原1；腫瘤蛋白p53 (p53)；p53突變體；前列腺蛋白；存活素；端粒酶；前列腺癌腫瘤抗原-1，藉由T細胞1識別之黑素瘤抗原；大鼠肉瘤(Ras)突變體；人類端粒酶逆轉錄酶(hTERT)；肉瘤易位斷點；細胞凋亡

黑素瘤抑制劑(ML-IAP)；ERG (跨膜蛋白酶，絲胺酸2 (TMPRSS2) ETS融合基因)；N-乙醯基葡糖胺基轉移酶V (NA17)；成對盒蛋白Pax-3 (PAX3)；雄激素受體；週期蛋白B1；v-myc禽類髓細胞瘤病病毒癌基因神經母細胞瘤衍生同源物(MYCN)；Ras同源物家族成員C (RhoC)；酪胺酸酶相關蛋白2 (TRP-2)；細胞色素P450 1B1 (CYP1B1)；藉由T細胞識別之CCCTC結合因子(鋅指蛋白)樣鱗狀細胞癌抗原3 (SART3)；成對盒蛋白Pax-5 (PAX5)；頂體蛋白結合蛋白sp32 (OY-TES1)；淋巴細胞特異性蛋白酪胺酸激酶(LCK)；A激酶錨定蛋白4 (AKAP-4)；滑膜肉瘤X斷點2 (SSX2)；糖化終產物受體(RAGE-1)；腎泛素1 (RU1)；腎泛素2 (RU2)；豆球蛋白；人類乳頭狀瘤病毒E6 (HPV E6)；人類乳頭狀瘤病毒E7 (HPV E7)；腸道羧酯酶；熱休克蛋白突變型70-2 (mut hsp70-2)；CD79a；CD79b；CD72；白血球相關免疫球蛋白樣受體1 (LAIR1)；IgA受體之Fc片段(FCAR或CD89)；白血球免疫球蛋白樣受體子族A成員2 (LILRA2)；CD300分子樣家族成員f (CD300LF)；C類凝集素域家族12成員A (CLEC12A)；骨髓基質細胞抗原2 (BST2)；類含EGF樣模組黏蛋白樣激素受體2 (EMR2)；淋巴細胞抗原75 (LY75)；磷脂肌醇蛋白聚醣-3 (GPC3)；類Fc受體5 (FCRL5)；及免疫球蛋白λ樣多肽1 (IGLL1)。

【0551】 在一個實施例中，抗原結合域與CD19結合。在另一實施例中，抗原結合域與CD123結合。在另一實施例中，抗原結合域與BCMA結合。在另一實施例中，抗原結合域與CD20結合。

【0552】 抗原結合域可為與包括(但不限於)以下之抗原結合的任何域：單株抗體、多株抗體、重組抗體、人類抗體、人類化抗體及其功能片段，包括(但不限於)單域抗體，諸如重鏈可變域(VH)、輕鏈可變域(VL)及

駱駝科源性奈米抗體之可變域(VHH)，且抗原結合域可為結合至此項技術中已知之替代骨架以充當抗原結合域的任何域，諸如重組纖維結合蛋白域、T細胞受體(TCR)或其片段，例如單鏈TCR及類似者。在一些情況下，抗原結合域宜來源於將最終使用CAR之相同物種。舉例而言，當用於人類時，對於抗體或抗體片段之抗原結合域而言，CAR之抗原結合域可能宜包含人類或人類化殘基。

【0553】 抗原結合域可為與包括(但不限於)以下之抗原結合的任何域：單株抗體、多株抗體、重組抗體、人類抗體、人類化抗體及其功能性片段，包括(但不限於)單域抗體，諸如重鏈可變域(VH)、輕鏈可變域(VL)及駱駝科源性奈米抗體之可變域(VHH)，且抗原結合域可為結合至此項技術中已知之替代骨架以充當抗原結合域的任何域，諸如重組纖維結合蛋白域及類似者。在一些情況下，抗原結合域宜來源於將最終使用CAR之相同物種。舉例而言，當用於人類時，對於抗體或抗體片段之抗原結合域而言，CAR之抗原結合域可能宜包含人類或人類化殘基。因此，在一個態樣中，抗原結合域包含人類抗體或抗體片段。

【0554】 在一個實施例中，抗原結合域包含來自本文所描述之抗體(例如，描述於以引用之方式併入本文中之WO2015/142675、US-2015-0283178-A1、US-2016-0046724-A1、US2014/0322212A1、US2016/0068601A1、US2016/0051651A1、US2016/0096892A1、US2014/0322275A1或WO2015/090230中的抗體)的一個、兩個或三個(例如，全部三個)重鏈CDR，亦即HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3，及/或來自本文所描述之抗體(例如，描述於以引用之方式併入本文中之WO2015/142675、US-2015-0283178-A1、US-2016-0046724-A1、

US2014/0322212A1、US2016/0068601A1、US2016/0051651A1、US2016/0096892A1、US2014/0322275A1或WO2015/090230中的抗體)的一個、兩個或三個(例如，全部三個)輕鏈CDR，亦即LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。在一個實施例中，抗原結合域包含上文所列之抗體之重鏈可變區及/或可變輕鏈區。

【0555】 在實施例中，抗原結合域為描述於以引用之方式併入本文中 之WO2015/142675、US-2015-0283178-A1、US-2016-0046724-A1、US2014/0322212A1、US2016/0068601A1、US2016/0051651A1、US2016/0096892A1、US2014/0322275A1或WO2015/090230中的抗原結合域。

【0556】 可使用表現CAR之細胞靶向的例示性靶抗原包括(但不限於)尤其CD19、CD123、EGFRvIII、CD33、間皮素、BCMA及GFR α-4，如例如WO2014/153270、WO 2014/130635、WO2016/028896、WO 2014/130657、WO2016/014576、WO 2015/090230、WO2016/014565、WO2016/014535及WO2016/025880中所描述，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

【0557】

多特異性CAR

在一些實施例中，CAR分子為多特異性、例如雙特異性CAR分子，其具有針對第一抗原之第一結合特異性(例如B細胞抗原決定基)及針對相同或不同抗原之第二結合特異性(例如B細胞抗原決定基)。在一些實施例中，雙特異性CAR分子具有針對CD19之第一結合特異性(例如，雙特異性CAR分子包含揭示於表5、表6、表7及表30中之抗CD19 CAR)及針對

CD22之第二結合特異性(例如，雙特異性CAR分子包含揭示於表19及表20中之抗CD22 CAR)。在一些實施例中，雙特異性CAR分子具有針對CD19之第一結合特異性(例如，雙特異性CAR分子包含揭示於表5、表6、表7及表30中之抗CD19 CAR)及針對CD20之第二結合特異性(例如，雙特異性CAR分子包含揭示於表32中之抗CD20 CAR)。

【0558】 在一個實施例中，第一及第二結合特異性為抗體分子，例如抗體結合域(例如，scFv)。在雙特異性CAR分子之各抗體分子(例如，scFv)內，VH可在VL上游或下游。

【0559】 在一些實施例中，上游抗體或抗體片段(例如，scFv)經配置使其VH (VH_1)在其VL (VL_1)之上游，且下游抗體或抗體片段(例如，scFv)經配置使其VL (VL_2)在其VH (VH_2)上游，使得整個雙特異性CAR分子在自N端至C端定向上具有配置VH_1-VL_1-VL_2-VH_2。

【0560】 在一些實施例中，上游抗體或抗體片段(例如，scFv)經配置使其VL (VL_1)在其VH (VH_1)之上游，且下游抗體或抗體片段(例如，scFv)經配置使其VH (VH_2)在其VL (VL_2)之上游，使得整個雙特異性CAR分子在自N端至C端定向上具有配置VL_1-VH_1-VH_2-VL_2。

【0561】 在一些實施例中，上游抗體或抗體片段(例如，scFv)經配置使其VL (VL_1)在其VH (VH_1)之上游，且下游抗體或抗體片段(例如，scFv)經配置使其VL (VL_2)在其VH (VH_2)上游，使得整個雙特異性CAR分子在自N端至C端定向上具有配置VL_1-VH_1-VL_2-VH_2。

【0562】 在又一些實施例中，上游抗體或抗體片段(例如，scFv)經配置使其VH (VH_1)在其VL (VL_1)之上游，且下游抗體或抗體片段(例如，scFv)經配置使其VH (VH_2)在其VL (VL_2)上游，使得整個雙特異性CAR分

子在自N端至C端定向上具有配置VH_1-VL_1-VH_2-VL_2。

【0563】 在前述構形中之任一者中，視情況，連接子安置在兩個抗體或抗體片段(例如，scFvs)，例如若構築體經配置為VH_1-VL_1-VL_2-VH_2，則在VL_1與VL_2之間；若構築體經配置為VL_1-VH_1-VH_2-VL_2，則在VH_1與VH_2之間；若構築體經配置為VL_1-VH_1-VL_2-VH_2，則在VH_1與VL_2之間；或若構築體經配置為VH_1-VL_1-VH_2-VL_2，則在VL_1與VH_2之間。一般而言，兩個scFv之間的連接子應足夠長以避免兩個scFv之域之間錯配。連接子可為如本文所描述之連接子。在一些實施例中，連接子為$(Gly_4$-$Ser)_n$連接子，其中n為1、2、3、4、5或6。在一些實施例中，連接子為$(Gly_4$-$Ser)_n$，其中n=1 (SEQ ID NO: 168)，例如連接子具有胺基酸序列Gly_4-Ser (SEQ ID NO: 168)。在一些實施例中，連接子為$(Gly_4$-$Ser)_n$，其中n=3 (SEQ ID NO: 142)。在一些實施例中，連接子為$(Gly_4$-$Ser)_n$，其中n=4 (SEQ ID NO: 141)。在一些實施例中，連接子包含以下胺基酸序列，例如由以下胺基酸序列組成：LAEAAAK (SEQ ID NO: 822)。

【0564】 在前述構形中之任一者中，視情況，連接子安置在之間第一scFv之VL與VH。視情況，連接子安置在第二scFv之VL與VH之間。在具有多個連接子之構築體中，任兩個或兩個以上連接子可相同或不同。因此，在一些實施例中，雙特異性CAR在如本文所描述之配置中包含VL、VH及視情況存在之一或多個連接子。

【0565】 在一些實施例中，各抗體分子、例如各抗原結合域(例如，各scFv)包含VH區與VL區之間的連接子。在一些實施例中，VH區與VL區之間的連接子為$(Gly_4$-$Ser)_n$連接子，其中n為1、2、3、4、5或6。在一些實施例中，連接子為$(Gly_4$-$Ser)_n$，其中n=1 (SEQ ID NO: 168)，例如連接

子具有胺基酸序列Gly_4-Ser (SEQ ID NO: 168)。在一些實施例中，連接子為$(Gly_4\text{-}Ser)_n$，其中n=3 (SEQ ID NO: 142)。在一些實施例中，連接子為$(Gly_4\text{-}Ser)_n$，其中n=4 (SEQ ID NO: 141)。在一些實施例中，VH區與VL區不由連接子連接。

【0566】 額外例示性多特異性CAR分子揭示於以引用之方式併入本文中的WO2018/067992之第26-39頁。

【0567】

CD19 CAR

在其他實施例中，表現CAR之細胞可特異性結合於CD19，例如可包括CAR分子或根據以引用之方式併入本文中的WO2014/153270之表3的抗原結合域(例如，人類化抗原結合域)。

【0568】 在實施例中，CAR分子包含特異性結合於CD19之抗原結合域(CD19 CAR)。在一個實施例中，抗原結合域靶向人類CD19。在一個實施例中，CAR之抗原結合域與描述於Nicholson等人 Mol. Immun. 34(16-17):1157-1165(1997)中之FMC63 scFv片段具有相同或類似結合特異性。在一個實施例中，CAR之抗原結合域包括描述於Nicholson等人 *Mol. Immun.* 34 (16-17): 1157-1165 (1997)中之scFv片段。CD19抗體分子可為例如描述於WO2014/153270中之抗體分子(例如，人類化抗CD19抗體分子)，該文獻以全文引用之方式併入本文中。WO2014/153270亦描述分析各種CAR構築體之結合及功效之方法。

【0569】 在一個態樣中，親本鼠類scFv序列為提供於PCT公開案WO2012/079000 (以引用之方式併入本文中)中之CAR19構築體。在一個實施例中，抗CD19結合域為描述於WO2012/079000中之scFv。

【0570】在一個實施例中，CAR分子包含如PCT公開案WO2012/079000中之SEQ ID NO: 12所提供及本文表5中所提供之融合多肽序列，表5提供特異性結合於人類CD19的鼠類來源之scFv片段。此小鼠scFv之人類化可為臨床配置所需，其中小鼠特異性殘基可在接受CART19治療，例如藉由經CAR19構築體轉導之T細胞治療的患者中誘導人類抗小鼠抗原(HAMA)反應。

【0571】在一個實施例中，CD19 CAR包含如PCT公開案WO2012/079000中之SEQ ID NO: 12所提供之胺基酸序列。在實施例中，該胺基酸序列為

(MALPVTALLLPLALLLHAARP)diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskyl nwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggt kleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkgle wlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgq gtsvtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllsl vitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnql ynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkg hdglyqglstatkdtydalhmqalppr (SEQ ID NO: 181)，或與其實質上同源的序列。信號肽之視情況存在之序列以大寫字母及括號展示。

【0572】在一個實施例中，該胺基酸序列為：

Diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgs gsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglv apsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflk mnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacr

paaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcs crfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrkn pqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr (SEQ ID NO: 182)，或與其實質上同源的序列。

【0573】在一個實施例中，CD19 CAR具有USAN命名TISAGENLECLEUCEL-T。在實施例中，CTL019藉由T細胞之基因修飾製得，藉由在EF-1 α啟動子之控制下經由用含有CTL019轉殖基因之自身不活化、缺乏複製之慢病毒(LV)載體轉導之穩定插入介導。CTL019可為基於轉殖基因陽性T細胞百分比向個體傳遞之轉殖基因陽性及陰性T細胞之混合物。

【0574】在其他實施例中，CD19 CAR包含根據以引用之方式併入本文中的WO2014/153270之表3的抗原結合域(例如，人類化抗原結合域)。

【0575】鼠類CD19抗體之人類化為臨床配置所需，其中小鼠特異性殘基可在接受CART19治療，亦即藉由經CAR19構築體轉導之T細胞治療的患者中誘導人類抗小鼠抗原(HAMA)反應。人類化CD19 CAR序列之產生、特徵及功效描述於國際申請案WO2014/153270中，該等文獻以全文引用之方式併入本文中，包括實例1-5 (第115-159頁)。

【0576】在一些實施例中，CD19 CAR構築體描述於以引用之方式併入本文中的PCT公開案WO 2012/079000中，且鼠類CD19 CAR及scFv構築體之胺基酸序列展示於下表5中，或序列與任一前述序列基本上相同(例如，與本文所描述之序列中之任一者至少85%、90%、95%或95%以上一致)。

表5. CD19 CAR構築體

SEQ ID NO	區	序列
CTL019		
SEQ ID NO: 183	CTL019全長胺基酸序列	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQTTSSLSASLG DRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQ ESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRK GLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFL KMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
SEQ ID NO: 184	CTL019全長核苷酸序列	ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTG GCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCGGACATCCA GATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCT GGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTC AGGACATTAGTAAATATTTAAATTGGTATCAGCAGA AACCAGATGGAACTGTTAAACTCCTGATCTACCATA CATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCA TTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACT TTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTACACGTTCG GAGGGGGGACCAAGCTGGAGATCACAGGTGGCGG TGGCTCGGGCGGTGGTGGGTCGGGTGGCGGCGGAT CTGAGGTGAAACTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTG GTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCGTCACATGCACT GTCTCAGGGGTCTCATTACCCGACTATGGTGTAAGC TGGATTCGCCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTG GCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACATACTA TAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGACCATCATCAA GGACAACTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGA ACAGTCTGCAAACTGATGACACAGCCATTTACTACT GTGCCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTAT GGACTACTGGGGCCAAGGAACCTCAGTCACCGTCT CCTCAACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACA CCGGCGCCCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTG CGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCG CAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGG GTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGCA AACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAAC AACCATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGG AAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAA GAAGGAGGATGTGAACTGAGAGTGAAGTTCAGCAG GAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAG

		AACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAG AGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCC GGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAA GAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGA AAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGG ATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACG ATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGG ACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCC CTCGC
SEQ ID NO: 185	CTL019 scFv 域	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQ QKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTI SNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGS GGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSAL KSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYY YGGSYAMDYWGQGTSVTVSS
人類化 CAR2		
SEQ ID NO: 197	CAR2 scFv 域- aa (連接子加底線)	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSL PDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSR VTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 198	CAR2 scFv 域- nt	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTG GCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAATTGTG ATGACCCAGTCACCCGCCACTCTTAGCCTTTCACCC GGTGAGCGCGCAACCCTGTCTTGCAGAGCCTCCCA AGACATCTCAAAATACCTTAATTGGTATCAACAGAA GCCCGGACAGGCTCCTCGCCTTCTGATCTACCACAC CAGCCGGCTCCATTCTGGAATCCCTGCCAGGTTCAG CGGTAGCGGATCTGGGACCGACTACACCCTCACTAT CAGCTCACTGCAGCCAGAGGACTTCGCTGTCTATTT CTGTCAGCAAGGGAACACCCTGCCCTACACCTTTG GACAGGGCACCAAGCTCGAGATTAAAGGTGGAGGT GGCAGCGGAGGAGGTGGGTCCGGCGGTGGAGGAA GCCAGGTCCAACTCCAAGAAAGCGGACCGGGTCTT GTGAAGCCATCAGAAACTCTTTCACTGACTTGTACT GTGAGCGGAGTGTCTCTCCCCGATTACGGGGTGTCT TGGATCAGACAGCCACCGGGGAAGGGTCTGGAATG GATTGGAGTGATTTGGGGCTCTGAGACTACTTACTA CCAATCATCCCTCAAGTCACGCGTCACCATCTCAAA GGACAACTCTAAGAATCAGGTGTCACTGAAACTGT CATCTGTGACCGCAGCCGACACCGCCGTGTACTATT GCGCTAAGCATTACTATTATGGCGGGAGCTACGCAA TGGATTACTGGGGACAGGGTACTCTGGTCACCGTGT CCAGCCACCACCATCATCACCATCACCAT
SEQ ID NO: 199	CAR 2 -全長- aa	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGE RATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRL HSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNT LPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQES

		GPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGL EWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKL SSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVT VSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELR VKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
SEQ ID NO: 200	CAR 2 -全長- nt	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTG GCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAATTGTG ATGACCCAGTCACCCGCCACTCTTAGCCTTTCACCC GGTGAGCGCGCAACCCTGTCTTGCAGAGCCTCCCA AGACATCTCAAAATACCTTAATTGGTATCAACAGAA GCCCGGACAGGCTCCTCGCCTTCTGATCTACCACAC CAGCCGGCTCCATTCTGGAATCCCTGCCAGGTTCAG CGGTAGCGGATCTGGGACCGACTACACCCTCACTAT CAGCTCACTGCAGCCAGAGGACTTCGCTGTCTATTT CTGTCAGCAAGGGAACACCCTGCCCTACACCTTTG GACAGGGCACCAAGCTCGAGATTAAAGGTGGAGGT GGCAGCGGAGGAGGTGGGTCCGGCGGTGGAGGAA GCCAGGTCCAACTCCAAGAAAGCGGACCGGGTCTT GTGAAGCCATCAGAAACTCTTTCACTGACTTGTACT GTGAGCGGAGTGTCTCTCCCCGATTACGGGGTGTCT TGGATCAGACAGCCACCGGGGAAGGGTCTGGAATG GATTGGAGTGATTTGGGGCTCTGAGACTACTTACTA CCAATCATCCCTCAAGTCACGCGTCACCATCTCAAA GGACAACTCTAAGAATCAGGTGTCACTGAAACTGT CATCTGTGACCGCAGCCGACACCGCCGTGTACTATT GCGCTAAGCATTACTATTATGGCGGGAGCTACGCAA TGGATTACTGGGGACAGGGTACTCTGGTCACCGTGT CCAGCACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGC CGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATAT CTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGT CCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAG CGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCA ACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGG AGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCG CAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGA ACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGA GAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGAC GGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAA GAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAA AGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTA TGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGA CGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGG ACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGC

		CTCGG
SEQ ID NO: 201	CAR2 -穩定scFv - aa	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGE RATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRL HSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNT LPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQES GPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGL EWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKL SSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVT VSSHHHHHHHH
鼠類CART19		
221	HCDR1 (Kabat)	DYGVS
222	HCDR2 (Kabat)	VIWGSETTYYNSALKS
223	HCDR3 (Kabat)	HYYYGGSYAMDY
224	LCDR1 (Kabat)	RASQDISKYLN
225	LCDR2 (Kabat)	HTSRLHS
226	LCDR3 (Kabat)	QQGNTLPYT
人類化CART19 a		
221	HCDR1 (Kabat)	DYGVS
227	HCDR2 (Kabat)	VIWGSETTYYSSSLKS
223	HCDR3 (Kabat)	HYYYGGSYAMDY
224	LCDR1 (Kabat)	RASQDISKYLN
225	LCDR2 (Kabat)	HTSRLHS
226	LCDR3 (Kabat)	QQGNTLPYT
人類化CART19 b		
221	HCDR1 (Kabat)	DYGVS
228	HCDR2 (Kabat)	VIWGSETTYYQSSLKS
223	HCDR3 (Kabat)	HYYYGGSYAMDY
224	LCDR1 (Kabat)	RASQDISKYLN
225	LCDR2 (Kabat)	HTSRLHS
226	LCDR3 (Kabat)	QQGNTLPYT

人類化CART19 c		
221	HCDR1 (Kabat)	DYGVS
229	HCDR2 (Kabat)	VIWGSETTYYNSSLKS
223	HCDR3 (Kabat)	HYYYGGSYAMDY
224	LCDR1 (Kabat)	RASQDISKYLN
225	LCDR2 (Kabat)	HTSRLHS
226	LCDR3 (Kabat)	QQGNTLPYT

表30. 額外CD19 CAR構築體

SEQ ID NO	描述
mCAR1	
SEQ ID NO: 186	mCAR1 scFv
SEQ ID NO: 187	mCAR1全長胺基酸序列
mCAR2	
SEQ ID NO: 188	mCAR2 scFv
SEQ ID NO: 189	mCAR2胺基酸序列
SEQ ID NO: 190	mCAR2全長胺基酸序列
mCAR3	
SEQ ID NO: 191	mCAR3 scFv
SEQ ID NO: 192	mCAR3全長胺基酸序列
SSJ25-C1	
SEQ ID NO: 193	SSJ25-C1 VH序列
SEQ ID NO: 194	SSJ25-C1 VL
人類化CAR1	
SEQ ID NO: 195	CAR1 scFv域
SEQ ID NO: 196	CAR 1 -全長- aa
人類化CAR3	
SEQ ID NO: 202	CAR3 scFv域
SEQ ID NO: 203	CAR 3 -全長- aa
人類化CAR4	
SEQ ID NO: 204	CAR4 scFv域
SEQ ID NO: 205	CAR 4 -全長- aa
人類化CAR5	
SEQ ID NO: 206	CAR5 scFv域
SEQ ID NO: 207	CAR 5 -全長- aa
人類化CAR6	
SEQ ID NO: 208	CAR6 scFv域
SEQ ID NO: 209	CAR6 -全長- aa
人類化CAR7	
SEQ ID NO: 210	CAR7 scFv域

SEQ ID NO: 211	CAR 7全長- aa
人類化CAR8	
SEQ ID NO: 212	CAR8 scFv域
SEQ ID NO: 213	CAR 8 -全長- aa
人類化CAR9	
SEQ ID NO: 214	CAR9 scFv域
SEQ ID NO: 215	CAR 9 -全長- aa
人類化CAR10	
SEQ ID NO: 216	CAR10 scFv域
SEQ ID NO: 215	CAR 10全長- aa
人類化CAR11	
SEQ ID NO: 217	CAR11 scFv域
SEQ ID NO: 218	CAR 11全長- aa
人類化CAR12	
SEQ ID NO: 219	CAR12 scFv域
SEQ ID NO: 220	CAR 12 -全長- aa

【0577】 含有人類化抗CD19 scFv域之CD19 CAR構築體描述於以引用的方式併入本文中的PCT公開案WO 2014/153270中。

【0578】 抗CD19 scFv域之鼠類及人類化CDR序列之重鏈可變域序列展示於表6中且輕鏈可變域序列展示於表7中。在一些實施例中，鼠類或人類化CD19結合域之HCDR1為GVSLPDYGVS (SEQ ID NO: 230)。

表**6. CD19**抗體之重鏈可變域**CDR (Kabat) SEQ ID NO**

候選	HCDR1	HCDR2	HCDR3
鼠類_CART19	SEQ ID NO: 221	SEQ ID NO: 222	SEQ ID NO: 223
人類化_CART19 a	SEQ ID NO: 221	SEQ ID NO: 227	SEQ ID NO: 223
人類化_CART19 b	SEQ ID NO: 221	SEQ ID NO: 228	SEQ ID NO: 223
人類化_CART19 c	SEQ ID NO: 221	SEQ ID NO: 229	SEQ ID NO: 223

表**7. CD19**抗體之輕鏈可變域**CDR (Kabat) SEQ ID NO**

候選	LCDR1	LCDR2	LCDR3
鼠類_CART19	SEQ ID NO: 224	SEQ ID NO: 225	SEQ ID NO: 226
人類化_CART19 a	SEQ ID NO: 224	SEQ ID NO: 225	SEQ ID NO: 226
人類化_CART19 b	SEQ ID NO: 224	SEQ ID NO: 225	SEQ ID NO: 226
人類化_CART19 c	SEQ ID NO: 224	SEQ ID NO: 225	SEQ ID NO: 226

【0579】 可根據本發明使用此項技術中之任何已知CD19 CAR，例如任何已知CD19 CAR之CD19抗原結合域。舉例而言，LG-740；CD19

CAR，其描述於美國專利第8,399,645號、美國專利第7,446,190號；Xu等人，Leuk Lymphoma. 2013 54(2):255-260 (2012)；Cruz等人，Blood 122(17):2965-2973 (2013)；Brentjens等人，Blood, 118(18):4817-4828 (2011)；Kochenderfer等人，Blood 116(20):4099-102 (2010)；Kochenderfer等人，Blood 122(25):4129-39 (2013)；及16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (5月15日至18日, Salt Lake City) 2013, Abst 10中。

【0580】 例示性CD19 CAR包括本文(例如本文所描述之一或多個表中)所描述之CD19 CAR或描述於以下中之抗CD19 CAR：Xu等人 Blood 123.24(2014):3750-9；Kochenderfer 等人 Blood 122.25(2013):4129-39；Cruz等人Blood 122.17(2013):2965-73；NCT00586391、NCT01087294、NCT02456350、NCT00840853、NCT02659943、NCT02650999、NCT02640209、NCT01747486、NCT02546739、NCT02656147、NCT02772198、NCT00709033、NCT02081937、NCT00924326、NCT02735083、NCT02794246、NCT02746952、NCT01593696、NCT02134262、NCT01853631、NCT02443831、NCT02277522、NCT02348216、NCT02614066、NCT02030834、NCT02624258、NCT02625480、NCT02030847、NCT02644655、NCT02349698、NCT02813837、NCT02050347、NCT01683279、NCT02529813、NCT02537977、NCT02799550、NCT02672501、NCT02819583、NCT02028455、NCT01840566、NCT01318317、NCT01864889、NCT02706405、NCT01475058、NCT01430390、NCT02146924、NCT02051257、NCT02431988、NCT01815749、

NCT02153580、NCT01865617、NCT02208362、NCT02685670、NCT02535364、NCT02631044、NCT02728882、NCT02735291、NCT01860937、NCT02822326、NCT02737085、NCT02465983、NCT02132624、NCT02782351、NCT01493453、NCT02652910、NCT02247609、NCT01029366、NCT01626495、NCT02721407、NCT01044069、NCT00422383、NCT01680991、NCT02794961或NCT02456207，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

【0581】

CD123 CAR

在其他實施例中，表現CAR之細胞可特異性結合於CD123，例如可包括CAR分子(例如，CAR1至CAR8中之任一者)或根據以引用之方式併入本文中的WO 2014/130635之表1至表2的抗原結合域。WO 2014/130635中所指定的編碼CD123 CAR分子及抗原結合域(例如，根據Kabat或Chothia，包括一個、兩個、三個VH CDR及一個、兩個、三個VL CDR)之胺基酸及核苷酸序列提供於表8至表14中。與提供於表8至表14中之前述序列一致及基本上一致之胺基及核苷酸序列特定地併入本說明書中。

【0582】 提供於表8至表14中之CD123結合域的CDR係根據Kabat及Chothia編號方案之組合。

表8. 重鏈可變域CDR

候選	HCDR1	SEQ ID NO	HCDR2	SEQ ID NO	HCDR3	SEQ ID NO
CAR 123-2	GYTFTGYYMH	231	WINPNSGGTNYAQKFQG	234	DMNILATVPFDI	236
CAR 123-3	GYIFTGYYIH	232	WINPNSGGTNYAQKFQG	234	DMNILATVPFDI	236
CAR 123-4	GYTFTGYYMH	231	WINPNSGGTNYAQKFQG	234	DMNILATVPFDI	236

CAR 123-1	GYTFTDYYM H	233	WINPNSGDTN YAQKFQG	235	DMNILATV PFDI	236

表9. 輕鏈可變域CDR

候選	LCDR1	SEQ ID NO	LCDR2	SEQ ID NO	LCDR3	SEQ ID NO
CAR123-2	RASQSISSYLN	237	AAFSLQS	239	QQGDSVPLT	241
CAR123-3	RASQSISSYLN	237	AASSLQS	240	QQGDSVPLT	241
CAR123-4	RASQSISSYLN	237	AASSLQS	240	QQGDSVPLT	241
CAR123-1	RASQSISTYLN	238	AASSLQS	240	QQGDSVPLT	241

表10. 重鏈可變域CDR

	HCDR1	SEQ ID NO	HCDR2	SEQ ID NO	HCDR3	SEQ ID NO
hzCAR123	GYTFTSYWMN	242	RIDPYDSETHYNQKFKD	243	GNWDDY	244

表11. 輕鏈可變域CDR

	LCDR1	SEQ ID NO	LCDR2	SEQ ID NO	LCDR3	SEQ ID NO
hzCAR123	RASKSISKDLA	245	SGSTLQS	246	QQHNKYPYT	247

表12：例示性CD123 CAR序列

名稱	**SEQ ID NO**
CAR123-2 NT	SEQ ID NO: 248
CAR123-2 AA	SEQ ID NO: 249
CAR123-2 scFv	SEQ ID NO: 250
CAR123-2 VH	SEQ ID NO: 251
CAR123-2 VL	SEQ ID NO: 252
CAR123-3 NT	SEQ ID NO: 253
CAR123-3 AA	SEQ ID NO: 254
CAR123-3 scFv	SEQ ID NO: 255
CAR123-3 VH	SEQ ID NO: 256
CAR123-3 VL	SEQ ID NO: 257
CAR123-4 NT	SEQ ID NO: 258
CAR123-4 AA	SEQ ID NO: 259
CAR123-4 scFv	SEQ ID NO: 260
CAR123-4 VH	SEQ ID NO: 261
CAR123-4 VL	SEQ ID NO: 262
CAR123-1 NT	SEQ ID NO: 263
CAR123-1 AA	SEQ ID NO: 264
CAR123-1 scFv	SEQ ID NO: 265
CAR123-1 VH	SEQ ID NO: 266
CAR123-1 VL	SEQ ID NO: 267

表13：人類化CD123 CAR序列

名稱	**SEQ ID NO**
hzCAR123-1 NT	268

hzCAR123-1 AA	269
hzCAR123-1 scFv	270
hzCAR123-1 VH	271
hzCAR123-1 VL	272
hzCAR123-2 NT	273
hzCAR123-2 AA	274
hzCAR123-2 scFv	275
hzCAR123-2 VH	271
hzCAR123-2 VL	276
hzCAR123-3 NT	277
hzCAR123-3 AA	278
hzCAR123-3 scFv	279
hzCAR123-3 VH	271
hzCAR123-3 VL	280
hzCAR123-4 NT	281
hzCAR123-4 AA	282
hzCAR123-4 scFv	283
hzCAR123-4 VH	271
hzCAR123-4 VL	284
hzCAR123-5 NT	285
hzCAR123-5 AA	286
hzCAR123-5 scFv	287
hzCAR123-5 VH	271
hzCAR123-5 VL	272
hzCAR123-6 NT	288
hzCAR123-6 AA	289
hzCAR123-6 scFv	290
hzCAR123-6 VH	271
hzCAR123-6 VL	276
hzCAR123-7 NT	291
hzCAR123-7 AA	292
hzCAR123-7 scFv	293
hzCAR123-7 VH	271
hzCAR123-7 VL	280
hzCAR123-8 NT	294
hzCAR123-8 AA	295
hzCAR123-8 scFv	296
hzCAR123-8 VH	271
hzCAR123-8 VL	284
hzCAR123-9 NT	297
hzCAR123-9 AA	298
hzCAR123-9 scFv	299
hzCAR123-9 VH	300
hzCAR123-10 VL	272
hzCAR123-10 NT	301
hzCAR123-10 AA	302
hzCAR123-10 scFv	303
hzCAR123-10 VH	300
hzCAR123-10 VL	276
hzCAR123-11 NT	304

hzCAR123-11 AA	305
hzCAR123-11 scFv	306
hzCAR123-11 VH	300
hzCAR123-11 VL	280
hzCAR123-12 NT	307
hzCAR123-12 AA	308
hzCAR123-12 scFv	309
hzCAR123-12 VH	300
hzCAR123-12 VL	284
hzCAR123-13 NT	310
hzCAR123-13 AA	311
hzCAR123-13 scFv	312
hzCAR123-13 VH	300
hzCAR123-13 VL	272
hzCAR123-14 NT	313
hzCAR123-14 AA	314
hzCAR123-14 scFv	315
hzCAR123-14 VH	300
hzCAR123-14 VL	276
hzCAR123-15 NT	316
hzCAR123-15 AA	317
hzCAR123-15 scFv	318
hzCAR123-15 VH	300
hzCAR123-15 VL	280
hzCAR123-16 NT	319
hzCAR123-16 AA	320
hzCAR123-16 scFv	321
hzCAR123-16 VH	300
hzCAR123-16 VL	284
hzCAR123-17 NT	322
hzCAR123-17 AA	323
hzCAR123-17 scFv	324
hzCAR123-17 VH	325
hzCAR123-17 VL	272
hzCAR123-18 NT	326
hzCAR123-18 AA	327
hzCAR123-18 scFv	328
hzCAR123-18 VH	325
hzCAR123-18 VL	276
hzCAR123-19 NT	329
hzCAR123-19 AA	330
hzCAR123-19 scFv	331
hzCAR123-19 VH	325
hzCAR123-19 VL	280
hzCAR123-20 NT	332
hzCAR123-20 AA	333
hzCAR123-20 scFv	334
hzCAR123-20 VH	325
hzCAR123-20 VL	284
hzCAR123-21 NT	335

hzCAR123-21 AA	336
hzCAR123-21 scFv	337
hzCAR123-21 VH	325
hzCAR123-21 VL	272
hzCAR123-22 NT	338
hzCAR123-22 AA	339
hzCAR123-22 scFv	340
hzCAR123-22 VH	325
hzCAR123-22 VL	276
hzCAR123-23 NT	341
hzCAR123-23 AA	342
hzCAR123-23 scFv	343
hzCAR123-23 VH	325
hzCAR123-23 VL	280
hzCAR123-24 NT	344
hzCAR123-24 AA	345
hzCAR123-24 scFv	346
hzCAR123-24 VH	325
hzCAR123-24 VL	284
hzCAR123-25 NT	347
hzCAR123-25 AA	348
hzCAR123-25 scFv	349
hzCAR123-25 VH	350
hzCAR123-25 VL	272
hzCAR123-26 NT	351
hzCAR123-26 AA	352
hzCAR123-26 scFv	353
hzCAR123-26 VH	350
hzCAR123-26 VL	276
hzCAR123-27 NT	354
hzCAR123-27 AA	355
hzCAR123-27 scFv	356
hzCAR123-27 VH	350
hzCAR123-27 VL	280
hzCAR123-28 NT	357
hzCAR123-28 AA	358
hzCAR123-28 scFv	359
hzCAR123-28 VH	350
hzCAR123-28 VL	284
hzCAR123-29 NT	360
hzCAR123-29 AA	361
hzCAR123-29 scFv	362
hzCAR123-29 VH	350
hzCAR123-29 VL	272
hzCAR123-30 NT	363
hzCAR123-30 AA	364
hzCAR123-30 scFv	365
hzCAR123-30 VH	350
hzCAR123-30 VL	276
hzCAR123-31 NT	366

hzCAR123-31 AA	367
hzCAR123-31 scFv	368
hzCAR123-31 VH	350
hzCAR123-31 VL	280
hzCAR123-32 NT	369
hzCAR123-32 AA	370
hzCAR123-32 scFv	371
hzCAR123-32 VH	350
hzCAR123-32 VL	284

【0583】在實施例中，本文所描述之CAR分子包含特異性結合於CD123且不含有前導序列(例如胺基酸序列SEQ ID NO: 64)的scFv。下表14提供不含有前導序列SEQ ID NO: 64之CD123 scFv序列的胺基酸及核苷酸序列。

表14. CD123 CAR scFv序列

名稱	**SEQ ID NO**
CAR123-2 scFv - NT	372
CAR123-2 scFv - AA	373
CAR123-2無ORF NT	374
CAR123-3 scFv - NT	375
CAR123-3 scFv - AA	376
CAR123-4 scFv - NT	377
CAR123-4 scFv - AA	378
CAR123-1 scFv - AA	379
hzCAR123-1 scFv	380
hzCAR123-2 scFv	381
hzCAR123-3 scFv	382
hzCAR123-4 scFv	383
hzCAR123-5 scFv	384
hzCAR123-6 scFv	385
hzCAR123-7 scFv	386
hzCAR123-8 scFv	387
hzCAR123-9 scFv	388
hzCAR123-10 scFv	389
hzCAR123-11 scFv	390
hzCAR123-12 scFv	391
hzCAR123-13 scFv	392
hzCAR123-14 scFv	393
hzCAR123-15 scFv	394
hzCAR123-16 scFv	395
hzCAR123-17 scFv	396
hzCAR123-18 scFv	397
hzCAR123-19 scFv	398
hzCAR123-20 scFv	399
hzCAR123-21 scFv	400

hzCAR123-22 scFv	401
hzCAR123-23 scFv	402
hzCAR123-24 scFv	403
hzCAR123-25 scFv	404
hzCAR123-26 scFv	405
hzCAR123-27 scFv	406
hzCAR123-28 scFv	407
hzCAR123-29 scFv	408
hzCAR123-30 scFv	409
hzCAR123-31 scFv	410
hzCAR123-32 scFv	411

【0584】在其他實施例中，表現CAR之細胞可特異性結合於CD123，例如可包括CAR分子(例如，CAR123-1或CAR123-4及hzCAR123-1至hzCAR123-32中之任一者)或根據以引用之方式併入本文中的WO2016/028896之表2、表6及表9的抗原結合域。WO2016/028896中所指定的編碼CD123 CAR分子及抗原結合域(例如，包括根據Kabat或Chothia的一個、兩個、三個VH CDR及一個、兩個、三個VL CDR)的胺基酸及核苷酸序列全部以引用之方式併入本文中。

【0585】

EGFRvIII CAR

在其他實施例中，表現CAR之細胞可特異性結合於EGFRvIII，例如可包括CAR分子或根據以引用之方式併入本文中的WO 2014/130657之表2或SEQ ID NO: 11的抗原結合域。編碼EGFRvIII CAR分子及抗原結合域(例如，包括根據Kabat或Chothia的一個、兩個、三個VH CDR及一個、兩個、三個VL CDR)的例示性胺基酸及核苷酸序列提供於WO 2014/130657中。例示性抗EGFRvIII CAR序列可包含CDR、可變區、scFv或揭示於表33中之序列之全長CAR序列(或與其至少約85%、90%、95%、99%或99%以上一致及/或具有一個、兩個、三個或更多個取代、插入、缺失或修飾的序列)。

表33. EGFRvIII CAR序列。

名稱	SEQ ID NO:
CAR 1	
CAR1 scFv域	SEQ ID NO: 1451
CAR1 scFv域 nt	SEQ ID NO: 1452
CAR1穩定scFv - nt	SEQ ID NO: 1453
CAR1穩定scFv - aa	SEQ ID NO: 1454
CAR 1 -全長- nt慢病毒	SEQ ID NO: 1455
CAR 1 -全長- aa	SEQ ID NO: 1456
CAR 2	
CAR2 scFv域	SEQ ID NO: 1457
CAR2 scFv域 - nt	SEQ ID NO: 1458
CAR2 -穩定scFv - nt	SEQ ID NO: 1459
CAR2 -穩定scFv - aa	SEQ ID NO: 1460
CAR 2 -全長- nt	SEQ ID NO: 1461
CAR 2 -全長- aa	SEQ ID NO: 1462
CAR 3	
CAR3 scFv域	SEQ ID NO: 1463
CAR3 scFv域 nt	SEQ ID NO: 1464
CAR 3 -穩定scFv - nt	SEQ ID NO: 1465
CAR 3 -穩定scFv - aa	SEQ ID NO: 1466
CAR 3 -全長- nt	SEQ ID NO: 1467
CAR 3 -全長- aa	SEQ ID NO: 1468
CAR 4	
CAR4 scFv域	SEQ ID NO: 1469
CAR4 scFv域 nt	SEQ ID NO: 1470
CAR4 -穩定scFv - nt	SEQ ID NO: 1471
CAR4 -穩定scFv -aa	SEQ ID NO: 1472
CAR 4 -全長- nt	SEQ ID NO: 1473
CAR 4 -全長- aa	SEQ ID NO: 1474
CAR 5	
CAR5 scFv域	SEQ ID NO: 1475
CAR5 scFv域 nt	SEQ ID NO: 1476
CAR5 -穩定scFv - nt	SEQ ID NO: 1477
CAR5 -穩定scFv -aa	SEQ ID NO: 1478
CAR 5 -全長- nt	SEQ ID NO: 1479
CAR 5 -全長- aa	SEQ ID NO: 1480
CAR 6	
CAR6 scFv域	SEQ ID NO: 1481
CAR6 scFv域 nt	SEQ ID NO: 1482
CAR6 -穩定scFv - nt	SEQ ID NO: 1483
CAR6 -穩定scFv - aa	SEQ ID NO: 1484
CAR6 -全長- nt	SEQ ID NO: 1485
CAR6 -全長- aa	SEQ ID NO: 1486

CAR 7	
CAR7 scFv域	SEQ ID NO: 1487
CAR7 scFv域 nt	SEQ ID NO: 1488
CAR7 -穩定scFv - nt	SEQ ID NO: 1489
CAR7 -穩定scFv - aa	SEQ ID NO: 1490
CAR 7全長- nt	SEQ ID NO: 1491
CAR 7全長- aa	SEQ ID NO: 1492
CAR 8	
CAR8 scFv域	SEQ ID NO: 1493
CAR8 scFv域 nt	SEQ ID NO: 1494
CAR8 -穩定scFv - nt	SEQ ID NO: 1495
CAR8 -穩定scFv - aa	SEQ ID NO: 1496
CAR 8 -全長- nt	SEQ ID NO: 1497
CAR 8 -全長- aa	SEQ ID NO: 1498
CAR 9	小鼠抗EGFRvIII純系3C10
CAR9 scFv域	SEQ ID NO: 1499
CAR9 scFv域 nt	SEQ ID NO: 1500
CAR9 -穩定scFv - nt	SEQ ID NO: 1501
CAR9 -穩定scFv - aa	SEQ ID NO: 1502
CAR 9 -全長- nt	SEQ ID NO: 1503
CAR 9 -全長- aa	SEQ ID NO: 1504
CAR10	抗EGFRvIII純系139
CAR10 scFv域	SEQ ID NO: 1505
CAR9 scFv域 nt	SEQ ID NO: 1506
CAR10 -穩定scFv - nt	SEQ ID NO: 1507
CAR10 -穩定scFv - aa	SEQ ID NO: 1508
CAR 10全長- nt	SEQ ID NO: 1509
CAR 10全長- aa	SEQ ID NO: 1510

【0586】

CD33 CAR

在其他實施例中，表現CAR之細胞可特異性結合於CD33，例如可包括CAR分子(例如，CAR33-1至CAR-33-9中之任一者)或根據以引用之方式併入本文中的WO2016/014576之表2或表9的抗原結合域。編碼CD33 CAR分子及抗原結合域(例如，包括根據Kabat或Chothia的一個、兩個、三個VH CDR及一個、兩個、三個VL CDR)的例示性胺基酸及核苷酸序列提供於WO2016/014576中。

【0587】

間皮素CAR

在一些實施例中，表現CAR之細胞可特異性結合於間皮素，例如可包括CAR分子或根據以引用之方式併入本文中的WO 2015/090230之表2至表3的抗原結合域。編碼間皮素CAR分子及抗原結合域(例如，包括根據Kabat或Chothia的一個、兩個、三個VH CDR及一個、兩個、三個VL CDR)的例示性胺基酸及核苷酸序列提供於WO 2015/090230中。例示性抗間皮素CAR序列可包含CDR、可變區、scFv或揭示於表34中之序列之全長CAR序列(或與其至少約85%、90%、95%、99%或99%以上一致及/或具有一個、兩個、三個或更多個取代、插入、缺失或修飾的序列)。

表34. 間皮素CAR序列。人類scFvs及CAR之胺基酸序列與間皮素結合(粗底線為前導序列)。在scFv之情況下，剩餘胺基酸為重鏈可變區及輕鏈可變區，HC CDR (HC CDR1、HC CDR2、HC CDR3)及LC CDR (LC CDR1、LC CDR2、LCCDR3)中之每一者均加底線。在CAR之情況下，其他剩餘胺基酸為CAR之剩餘胺基酸。

SEQ ID NO:	描述	胺基酸序列
SEQ ID NO: 1511	M1 (ScFv域)	QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPG QGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRL RSEDTAVYYCARGRYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATISCRASQSVSSNFAWYQ QRPGQAPRLLIYDASNRATGIPPRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA AYYCHQRSNWLYTFGQGTKVDIK
SEQ ID NO: 1512	M1 (全長) >ZA53-27BC (M1 ZA53-27BC R001-A11 126161)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLQQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTGYYMHWVRQ APGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSEDTAVYYCARG RYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVL TQSPATLSLSPGERATIS CRASQSVSSNFAWYQQRPGQAPRLLIYDASNRATGIPPRFSGSGS GTDFTLTISSLEPED FAAYYCHQRSNWLYTFGQGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK

		QPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
SEQ ID NO: 1513	M2 (ScFv 域)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPG QGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCARDLRRTVVTPRAYYGMDVWGQGTTVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQ DISNSLNWYQQKAGKAPKLLIYDASTLETGVPSRFSGSGSGTDFS FTISSLQPEDIATYYCQQHDNLPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 1514	M2 (全長) >FA56-26RC (M2 FA56-26RC R001-A10 126162)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTGYYMHWVRQ APGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYME LSRLRSDDTAVYYCARD LRRTVVTPRAYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSDIQLTQSPSTLSA SVGDRVTITCQASQDISNSLNWYQQKAGKAPKLLIYDASTLETG VPSRFSGSGSGTDFSF TISSLQPEDIATYYCQQHDNLPLTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAP TIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMR PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQ LYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1515	M3 (ScFv 域)	QVQLVQSGAEVKKPGAPVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPG QGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCARGEWDGSYYYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSDIVLTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSINTYL NWYQHKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQSFSPLTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 1516	M3 >VA58-21LC (M3 VA58-21LC R001-A1 126163)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVQSGAEVKKPGAPVKVS CKASGYTFTGYYMHWVRQ APGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYME LSRLRSDDTAVYYCARG EWDGSYYYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD IVLTQTPSSLSASVGDRV TITCRASQSINTYLNWYQHKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQSFSPLTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDKRRGRD

		PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1517	M4 (ScFv 域)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMHWVRQVPGK GLVWVSRINTDGSTTTYADSVEGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR DDDTAVYYCVGGHWAVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISDRLAWYQQKP GKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFAVY YCQQYGHLPMYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 1518	M4 >DP37-07IC (M4 DP37-07IC R001-C6 126164)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSSYWMHWVRQ VPGKGLVWVSRINTDGSTTTYADSVEGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRDDDTAVYYCVGG HWAVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS PSTLSASVGDRVTITCRA SQSISDRLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDDFAV YYCQQYGHLPMYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQP FMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
SEQ ID NO: 1519	M5 (ScFv 域)	QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPG QGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRYYLSWYQ QKPGKAPKLLIYTASILQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCLQTYTTPDFGPGTKVEIK
SEQ ID NO: 1520	M5 >XP31-20LC (M5 XP31-20LC R001-B4 126165)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVQSGAEVEKPGASVKVS CKASGYTFTDYYMHWVRQ APGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYME LSRLRSDDTAVYYCASG WDFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQ SPSSLSASVGDRVTITCR ASQSIRYYLSWYQQKPGKAPKLLIYTASILQNGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFA TYYCLQTYTTPDFGPGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR

SEQ ID NO: 1521	M6 (ScFv 域)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPG QGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARYRLIAVAGDYYYYGMDVWGQGTMVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS QGVGRWLAWYQQKPGTAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTINNLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTRLEIK
SEQ ID NO: 1522	M6 >FE10-06ID (M6 46FE10-06ID R001-A4 126166)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCARY RLIAVAGDYYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSDIQMTQSPSSVSA SVGDRVTITCRASQGVGRWLAWYQQKPGTAPKLLIYAASTLQSG VPSRFSGSGSGTDFTL TINNLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTRLEIKTTTPAPRPPTPAP TIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMR PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQ LYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1523	M7 (ScFv 域)	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWKVSSSSPAFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERAILSCRASQSVYTKYLG WYQQKPGQAPRLLIYDASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTINRLEP EDFAVYYCQHYGGSPLITFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 1524	M7 >VE12-01CD (M7 VE12-01CD R001-A5 126167)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSC AASGFTFSSYAMHWVRQ APGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARW KVSSSSPAFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEI VLTQSPATLSLSPGER AILSCRASQSVYTKYLGWYQQKPGQAPRLLIYDASTRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTINR LEPEDFAVYYCQHYGGSPLITFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIA SQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1525	M8 (ScFv 域)	QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYPFTGYSLHWVRQAPGQ GLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCARDHYGGNSLFYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS

		GGGGSGGGGSDIQLTQSPSSISASVGDTVSITCRASQDSGTWLAW YQQKPGKAPNLLMYDASTLEDGVPSRFSGSASGTEFTLTVNRLQ PEDSATYYCQQYNSYPLTFGGGTKVDIK
SEQ ID NO: 1526	M8 >LE13-05XD (M8 LE13-05XD R001-E5 126168)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLQQSGAEVKKPGASVKVS CKTSGYPFTGYSLHWVRQ APGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYME LSRLRSDDTAVYYCARD HYGGNSLFYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ LTQSPSSISASVGDTVS ITCRASQDSGTWLAWYQQKPGKAPNLLMYDASTLEDGVPSRFS GSASGTEFTLTVNRLQP EDSATYYCQQYNSYPLTFGGGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1527	M9 (ScFv 域)	QVQLVQSGAEVKKPGASVEVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPG QGLEWMGIINPSGGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVHMELSSL RSEDTAVYYCARGGYSSSSDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQDISSAL AWYQQKPGTPPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQFSSYPLTFGGGTRLEIK
SEQ ID NO: 1528	M9 >BE15-00SD (M9 BE15-00SD R001-A3 126169)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVQSGAEVKKPGASVEVS CKASGYTFTSYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPSGGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVHMEL SSLRSEDTAVYYCARG GYSSSSDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD IQMTQSPPSLSASVGDR VTITCRASQDISSALAWYQQKPGTPPKLLIYDASSLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQFSSYPLTFGGGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1529	M10 (ScFv 域)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQ GLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSL RSDDTAVYYCARVAGGIYYYYGMDVWGQGTTITVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPDSLAVSLGERATISCKSSHSVLYN RNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLFYWASTRKSGVPDRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYFCQQTQTFPLTFGQGTRLEIN

SEQ ID NO: 1530	M10 >RE16-05MD (M10 RE16-05MD R001-D10 126170)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYGISWVRQ APGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARV AGGIYYYYGMDVWGQGTTITVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIVMTQTPDSLAVSLGE RATISCKSSHSVLYNRNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLFYWASTRK SGVPDRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYFCQQTQTFPLTFGQGTRLEINTTTPAPRPPTPA PTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ NQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGL STATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1531	M11 (ScFv 域)	QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPG QGLEWMGWINPNSGGTNYAQNFQGRVTMTRDTSISTAYMELRR LRSDDTAVYYCASGWDFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRYYLSWYQ QKPGKAPKLLIYTASILQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCLQTYTTPDFGPGTKVEIK
SEQ ID NO: 1532	M11 >NE10-19WD (M11 NE10-19WD R001-G2 126171)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLQQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTGYYMHWVRQ APGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQNFQGRVTMTRDTSISTAYME LRRLRSDDTAVYYCASG WDFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIRMTQ SPSSLSASVGDRVTITCR ASQSIRYYLSWYQQKPGKAPKLLIYTASILQNGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFA TYYCLQTYTTPDFGPGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
SEQ ID NO: 1533	M12 (ScFv 域)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPG QGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRS LRSDDTAVYYCARTTTSYAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSDIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISTWLAW YQQKPGKAPNLLIYKASTLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPD DFATYYCQQYNTYSPYTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:	M12 >DE12-	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTGYYMHWVRQ

1534	14RD (M12 DE12-14RD R001-G9 126172)	APGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCART TTSYAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLT QSPSTLSASVGDRVTI TCRASQSISTWLAWYQQKPGKAPNLLIYKASTLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPD DFATYYCQQYNTYSPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1535	M13 (ScFv 域)	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCEASGFIFSDYYMGWIRQAPGKG LEWVSYIGRSGSSMYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAASPVVAATEDFQHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSDIVMTQTPATLSLSPGERATLSCRASQSVTSNYLA WYQQKPGQAPRLLLFGASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTINRLEP EDFAMYYCQQYGSAPVTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 1536	M13 >TE13-19LD (M13 TE13-19LD R002-C3 126173)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSC EASGFIFSDYYMGWIRQ APGKGLEWVSYIGRSGSSMYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAAS PVVAATEDFQHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD IVMTQTPATLSLSPGER ATLSCRASQSVTSNYLAWYQQKPGQAPRLLLFGASTRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTINR LEPEDFAMYYCQQYGSAPVTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIA SQPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1537	M14 (ScFv 域)	QVQLVQSGAEVRAPGASVKISCKASGFTFRGYYIHWVRQAPGQ GLEWMGIINPSGGSRAYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SDDTAMYYCARTASCGGDCYYLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPPTLSASVGDRVTITCRASENVNI WLAWYQQKPGKAPKLLIYKSSSLASGVPSRFSGSGSGAEFTLTIS SLQPDDFATYYCQQYQSYPLTFGGGTKVDIK
SEQ ID NO: 1538	M14 >BS83-95ID (M14 BS83-	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVQSGAEVRAPGASVKISC KASGFTFRGYYIHWVRQ APGQGLEWMGIINPSGGSRAYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSDDTAMYYCART ASCGGDCYYLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG

	95ID R001-E8 126174)	SDIQMTQSPPTLSASVGD RVTITCRASENVNIWLAWYQQKPGKAPKLLIYKSSSLASGVPSRF SGSGSGAEFTLTISS LQPDDFATYYCQQYQSYPLTFGGGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIA SQPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1539	M15 (ScFv 域)	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGK GLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKDGSSSWSWGYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSSSELTQDPAVSVALGQTVRTTCQGDALRSYYASWYQ QKPGQAPMLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSDSGDTASLTITGAQAED EADYYCNSRDSSGYPVFGTGTKVTVL
SEQ ID NO: 1540	M15 >HS86-94XD (M15 HS86-94XD NT 127553)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSC AASGFTFDDYAMHWVRQ APGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKD GSSSWSWGYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSSELT QDPAVSVALGQTVRTTC QGDALRSYYASWYQQKPGQAPMLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSDS GDTASLTITGAQAEDE ADYYCNSRDSSGYPVFGTGTKVTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
SEQ ID NO: 1541	M16 (ScFv 域)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGK GLEWVSGISWNSGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCAKDSSSWYGGGSAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSSSELTQEPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ QKPGQAPVLVIFGRSRRPSGIPDRFSGSSSGNTASLIITGAQAEDEA DYYCNSRDNTANHYVFGTGTKLTVL
SEQ ID NO: 1542	M16 >XS87-99RD (M16 XS87-99RD NT	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSC AASGFTFDDYAMHWVRQ APGKGLEWVSGISWNSGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTALYYCAKD SSSWYGGGSAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSSEL TQEPAVSVALGQTVRIT CQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIFGRSRRPSGIPDRFSGSSS

	127554)	GNTASLIITGAQAED EADYYCNSRDNTANHYVFGTGTKLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1543	M17 (ScFv 域)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGK GLEWVSGISWNSGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCAKDSSSWYGGGSAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ QKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDE ADYYCNSRGSSGNHYVFGTGTKVTVL
SEQ ID NO: 1544	M17 >NS89-94MD (M17 NS89-94MD NT 127555)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSC AASGFTFDDYAMHWVRQ APGKGLEWVSGISWNSGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTALYYCAKD SSSWYGGGSAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSSEL TQDPAVSVALGQTVRIT CQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSS GNTASLTITGAQAED EADYYCNSRGSSGNHYVFGTGTKVTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1545	M18 (ScFv 域)	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMHWVRQAPGK GLVWVSRINSDGSSTSYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRTGWVGSYYYYMDVWGKGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSS NYLAWYQQKPGQPPRLLIYDVSTRATGIPARFSGGGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRSNWPPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 1546	M18 >DS90-09HD (M18 DS90-09HD R003-A05 127556)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSSYWMHWVRQ APGKGLVWVSRINSDGSSTSYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCVRT GWVGSYYYYMDVWGKGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSEIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQPPRLLIYDVSTRATGIPAR FSGGGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRSNWPPWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAP TIASQPLSLRPEACR

		PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1547	M19 (ScFv 域)	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKGYSRYYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERAILSCRASQSVYTKY LGWYQQKPGQAPRLLIYDASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTINR LEPEDFAVYYCQHYGGSPLITFGQGTKVDIK
SEQ ID NO: 1548	M19 >TS92-04BD (M19 TS92-04BD R003-C06 127557)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSC AASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKG YSRYYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS EIVMTQSPATLSLSPGER AILSCRASQSVYTKYLGWYQQKPGQAPRLLIYDASTRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTINR LEPEDFAVYYCQHYGGSPLITFGQGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTI ASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1549	M20 (ScFv 域)	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKREAAAGHDWYFDLWGRGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSDIRVTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYL NWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQSYSIPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 1550	M20 (全長) >JS93-08WD (M20 JS93-08WD R003-E07 127558)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKR EAAAGHDWYFDLWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIRVTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYSIPLTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQT

		TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1551	M21 (ScFv 域)	QVQLVQSWAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPG QGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSNL RSEDTAVYYCARSPRVTTGYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSDIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP DDFATYYCQQYSSYPLTFGGGTRLEIK
SEQ ID NO: 1552	M21 (全長CAR)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVQSWAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF QGRVTMTRDTSTSTVYMELSNLRSEDTAVYYCARSPRVTTGYFD YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSTLS ASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYSSYPLTFGGGTR LEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1553	M22 (ScFv 域)	QVQLVQSGAEVRRPGASVKISCRASGDTSTRHYIHWLRQAPGQG PEWMGVINPTTGPATGSPAYAQMLQGRVTMTRDTSTRTVYMELR SLRFEDTAVYYCARSVVGRSAPYYFDYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIS DYSAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SYLQSEDFATYYCQQYYSYPLTFGGGTKVDIK
SEQ ID NO: 1554	M22 (全長CAR)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLVQSGAEVRRPGASVKISC RASGDTSTRHYIHWLRQAPGQGPEWMGVINPTTGPATGSPAYAQ MLQGRVTMTRDTSTRTVYMELRSLRFEDTAVYYCARSVVGRSA PYYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASQGISDYSAWYQQKPGKAPKLLIYAA STLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISYLQSEDFATYYCQQYYSYPLT FGGGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1555	M23 (ScFv 域)	QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVRQAPG QGLEWMGIINPSGGYTTYAQKFQGRLTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARIRSCGGDCYYFDNWGQGTLVTVSSGGGGSGG

		GGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASENVNIW LAWYQQKPGKAPKLLIYKSSSLASGVPSRFSGSGSGAEFTLTISSL QPDDFATYYCQQYQSYPLTFGGGTKVDIK
SEQ ID NO: 1556	M23 (全長CAR)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLQQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGYTTYAQKF QGRLTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARIRSCGGDCYY FDNWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPST LSASVGDRVTITCRASENVNIWLAWYQQKPGKAPKLLIYKSSSL ASGVPSRFSGSGSGAEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYQSYPLTFGG GTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1557	M24 (ScFv域)	QITLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTAGVHVGWIRQPPGKA LEWLALISWADDKRYRPSLRSRLDITRVTSKDQVVLSMTNMQPE DTATYYCALQGFDGYEANWGPGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSDIVMTQSPSSLSASAGDRVTITCRASRGISSALAWYQQK PGKPPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIDSLEPEDFATY YCQQSYSTPWTFGQGTKVDIK
SEQ ID NO: 1558	M24 (全長CAR)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QITLKESGPALVKPTQTLTLTCTF SGFSLSTAGVHVGWIRQPPGKALEWLALISWADDKRYRPSLRSR LDITRVTSKDQVVLSMTNMQPEDTATYYCALQGFDGYEANWGP GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSSLSASAG DRVTITCRASRGISSALAWYQQKPGKPPKLLIYDASSLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTIDSLEPEDFATYYCQQSYSTPWTFGQGTKVDIKT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 1559	Ss1 (scFv域)	QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGK SLEWIGLITPYNGASS YNQKFRGKATLTVDKSSSTAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDG RGFDYWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIELTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSV SYMHWYQQKSGTSP KRWIYDTSKLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISSVEAEDDATYYCQ QWSGYPLTFGAGTK LEI
SEQ ID NO:	Ss1 (全長CAR)	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**QVQLQQSGPELEKPGASVKISC KASGYSFTGYTMNWVK

1560		QSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRGKATLTVDKSSSTAYMDL LSLTSEDSAVYFCA RGGYDGRGFDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIELTQ SPAIMSASPGEKVTMT CSASSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPGRFSGSGS GNSYSLTISSVEAED DATYYCQQWSGYPLTFGAGTKLEITTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA

【0588】

BCMA CAR

在其他實施例中，表現CAR之細胞可特異性結合於BCMA，例如可包括CAR分子，或根據以引用之方式併入本文中的WO2016/014565之表1或表16、SEQ ID NO: 271或SEQ ID NO: 273的抗原結合域。如WO2016/014565中所指定的編碼BCMA CAR分子及抗原結合域(例如，包括根據Kabat或Chothia的一個、兩個、三個VH CDR及一個、兩個、三個VL CDR)的胺基酸及核苷酸序列提供於本文表15至表18中。

表15. 根據Kabat編號方案之重鏈可變域CDR (Kabat等人 (1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)

候選	**HCDR1**	**SEQ ID NO**	**HCDR2**	**SEQ ID NO**	**HCDR3**	**SEQ ID NO**
139109	NHGMS	412	GIVYSGSTYYA ASVKG	431	HGGESDV	453
139103	NYAMS	413	GISRSGENTYY ADSVKG	432	SPAHYYGGMD V	454
139105	DYAM H	414	GISWNSGSIGY ADSVKG	433	HSFLAY	455
139111	NHGMS	412	GIVYSGSTYYA ASVKG	431	HGGESDV	453
139100	NFGIN	415	WINPKNNNTN YAQKFQG	434	GPYYYQSYMD V	456
139101	SDAMT	416	VISGSGGTTYY ADSVKG	435	LDSSGYYYAR GPRY	457
139102	NYGIT	417	WISAYNGNTNY	436	GPYYYYMDV	458

			AQKFQG			
139104	NHGMS	412	GIVYSGSTYYA ASVKG	431	HGGESDV	453
139106	NHGMS	412	GIVYSGSTYYA ASVKG	431	HGGESDV	453
139107	NHGMS	412	GIVYSGSTYYA ASVKG	431	HGGESDV	453
139108	DYYMS	418	YISSSGSTIYYA DSVKG	437	ESGDGMDV	459
139110	DYYMS	418	YISSSGNTIYYA DSVKG	438	STMVREDY	460
139112	NHGMS	412	GIVYSGSTYYA ASVKG	431	HGGESDV	453
139113	NHGMS	412	GIVYSGSTYYA ASVKG	431	HGGESDV	453
139114	NHGMS	412	GIVYSGSTYYA ASVKG	431	HGGESDV	453
149362	SSYYY WG	419	SIYYSGSAYYN PSLKS	439	HWQEWPDAF DI	461
149363	TSGMC VS	420	RIDWDEDKFYS TSLKT	440	SGAGGTSATAF DI	462
149364	SYSMN	421	SISSSSSYIYYA DSVKG	441	TIAAVYAFDI	463
149365	DYYMS	418	YISSSGSTIYYA DSVKG	437	DLRGAFDI	464
149366	SHYIH	422	MINPSGGVTAY SQTLQG	442	EGSGSGWYFD F	465
149367	SGGYY WS	423	YIYYSGSTYYN PSLKS	443	AGIAARLRGA FDI	466
149368	SYAIS	424	GIIPIFGTANYA QKFQG	444	RGGYQLLRWD VGLLRSAFDI	467
149369	SNSAA WN	425	RTYYRSKWYS FYAISLKS	445	SSPEGLFLYWF DP	468
BCMA_EBB-C1978-A4	SYAMS	426	AISGSGGSTYY ADSVKG	446	VEGSGSLDY	469
BCMA_EBB-C1978-G1	RYPMS	427	GISDSGVSTYY ADSAKG	447	RAGSEASDI	470
BCMA_EBB-C1979-C1	SYAMS	426	AISGSGGSTYY ADSVKG	446	ATYKRELRYY YGMDV	471
BCMA_EBB-C1978-C7	SYAMS	426	AISGSGGSTYY ADSVKG	446	ATYKRELRYY YGMDV	471
BCMA_EBB-C1978-D10	DYAM H	414	GISWNSGSIGY ADSVKG	433	VGKAVPDV	472
BCMA_EBB-C1979-C12	DYAM H	414	SINWKGNSLAY GDSVKG	448	HQGVAYYNYA MDV	473
BCMA_EBB-C1980-G4	SYAMS	426	AISGSGGSTYY ADSVKG	446	VVRDGMDV	474
BCMA_EBB-C1980-D2	SYAMS	426	AISGSGGSTYY ADSVKG	446	IPQTGTFDY	475
BCMA_EBB-	SYAMS	426	AISGSGGSTYY	446	ANYKRELRYY	476

C1978-A10			ADSVKG		YGMDV	
BCMA_EBB-C1978-D4	SYAMS	426	AISGSGGSTYY ADSVKG	446	ALVGATGAFDI	477
BCMA_EBB-C1980-A2	SYAMS	426	AISGSGGSTYY ADSVKG	446	WFGEGFDP	478
BCMA_EBB-C1981-C3	SYAMS	426	AISGSGGSTYY ADSVKG	446	VGYDSSGYYR DYYGMDV	479
BCMA_EBB-C1978-G4	SYAMS	426	AISGSGGSTYY ADSVKG	446	MGWSSGYLG AFDI	480
A7D12.2	NFGMN	428	WINTYTGESYF ADDFKG	449	GEIYYGYDGG FAY	481
C11D5.3	DYSIN	429	WINTETREPAY AYDFRG	450	DYSYAMDY	482
C12A3.2	HYSMN	430	RINTESGVPIYA DDFKG	451	DYLYSLDF	483
C13F12.1	HYSMN	430	RINTETGEPLYA DDFKG	452	DYLYSCDY	484

表16. 根據Kabat編號方案之輕鏈可變域CDR (Kabat等人 (1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)

候選	**LCDR1**	**SEQ ID NO**	**LCDR2**	**SEQ ID NO**	**LCDR3**	**SEQ ID NO**
139109	RASQSISSYLN	237	AASSLQS	240	QQSYSTPYT	545
139103	RASQSISSSFLA	485	GASRRAT	516	QQYHSSPSWT	546
139105	RSSQSLLHSNGYNYLD	486	LGSNRAS	517	MQALQTPYT	547
139111	KSSQSLLRNDGKTPLY	487	EVSNRFS	518	MQNIQFPS	548
139100	RSSQSLLHSNGYNYLN	488	LGSKRAS	519	MQALQTPYT	547
139101	RASQSISSYLN	237	GASTLAS	520	QQSYKRAS	549
139102	RSSQSLLYSNGYNYVD	489	LGSNRAS	517	MQGRQFPYS	550
139104	RASQSVSSNLA	490	GASTRAS	521	QQYGSSLT	551
139106	RASQSVSSKLA	491	GASIRAT	522	QQYGSSSWT	552
139107	RASQSVGSTNLA	492	DASNRAT	523	QQYGSSPPWT	553
139108	RASQSISSYLN	237	AASSLQS	240	QQSYTLA	554
139110	KSSESLVHNSGKTYLN	493	EVSNRDS	524	MQGTHWPGT	555

139112	QASEDINKFLN	494	DASTLQT	525	QQYESLPLT	556
139113	RASQSVGSNLA	495	GASTRAT	526	QQYNDWLPVT	557
139114	RASQSIGSSSLA	496	GASSRAS	527	QQYAGSPPFT	558
149362	KASQDIDDAMN	497	SATSPVP	528	LQHDNFPLT	559
149363	RASQDIYNNLA	498	AANKSQS	529	QHYYRFPYS	560
149364	RSSQSLLHSNGYNYLD	486	LGSNRAS	517	MQALQTPYT	547
149365	GGNNIGTKSVH	499	DDSVRPS	530	QVWDSDSEHVV	561
149366	SGDGLSKKYVS	500	RDKERPS	531	QAWDDTTVV	562
149367	RASQGIRNWLA	501	AASNLQS	532	QKYNSAPFT	563
149368	GGNNIGSKSVH	502	GKNNRPS	533	SSRDSSGDHLRV	564
149369	QGDSLGNYYAT	503	GTNNRPS	534	NSRDSSGHHLL	565
BCMA_EBB-C1978-A4	RASQSVSSAYLA	504	GASTRAT	526	QHYGSSFNGSSLFT	566
BCMA_EBB-C1978-G1	RASQSVSNSLA	505	DASSRAT	535	QQFGTSSGLT	567
BCMA_EBB-C1979-C1	RASQSVSSSFLA	506	GASSRAT	536	QQYHSSPSWT	546
BCMA_EBB-C1978-C7	RASQSVSTTFLA	507	GSSNRAT	537	QQYHSSPSWT	546
BCMA_EBB-C1978-D10	RASQSISSYLN	237	AASSLQS	240	QQSYSTPYS	568
BCMA_EBB-C1979-C12	RATQSIGSSFLA	508	GASQRAT	538	QHYESSPSWT	569
BCMA_EBB-C1980-G4	RASQSVSSSYLA	509	GASSRAT	536	QQYGSPPRFT	570
BCMA_EBB-C1980-D2	RASQSVSSSYLA	509	GASSRAT	536	QHYGSSPSWT	571
BCMA_EBB-C1978-A10	RASQRVASNYLA	510	GASSRAT	536	QHYDSSPSWT	572
BCMA_EBB-C1978-D4	RASQSLSSNFLA	511	GASNWAT	539	QYYGTSPMYT	573
BCMA_EBB-C1980-A2	RSSQSLLHSNGYNYLD	486	LGSNRAS	517	MQALQTPLT	574
BCMA_EBB-C1981-C3	RASQSVSSSYLA	509	GTSSRAT	540	QHYGNSPPKFT	575
BCMA_EBB-C1978-G4	RASQSVASSFLA	512	GASGRAT	541	QHYGGSPRLT	576
A7D12.2	RASQDVNTAVS	513	SASYRYT	542	QQHYSTPWT	577

C11D5.3	RASESVSVIGAHLIH	514	LASNLET	543	LQSRIFPRT	578
C12A3.2	RASESVTILGSHLIY	515	LASNVQT	544	LQSRTIPRT	579
C13F12.1	RASESVTILGSHLIY	515	LASNVQT	544	LQSRTIPRT	579

表17. 例示性抗BCMA scFv域及BCMA CAR分子之胺基酸及核酸序列。亦提供各scFv之胺基酸序列可變重鏈及可變輕鏈序列。

名稱/描述	**SEQ ID NO:**	**序列**
139109		
139109- aa ScFv域	580	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
139109- nt ScFv域	581	GAAGTGCAATTGGTGGAATCAGGGGGAGGACTTGTGCAGCCTGGAGGATCGCTGAGACTGTCATGTGCCGTGTCCGGCTTTGCCCTGTCCAACCACGGGATGTCCTGGGTCCGCCGCGCGCCTGGAAAGGGCCTCGAATGGGTGTCGGGTATTGTGTACAGCGGTAGCACCTACTATGCCGCATCCGTGAAGGGGAGATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCAGGAACACTCTGTACCTCCAAATGAATTCGCTGAGGCCAGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCCGCGCATGGCGGAGAGTCCGACGTCTGGGGACAGGGGACCACCGTGACCGTGTCTAGCGCGTCCGGCGGAGGCGGCAGCGGGGGTCGGGCATCAGGGGGCGGCGGATCGGACATCCAGCTCACCCAGTCCCCGAGCTCGCTGTCCGCCTCCGTGGGAGATCGGGTCACCATCACGTGCCGCGCCAGCCAGTCGATTTCCTCCTACCTGAACTGGTACCAACAGAAGCCCGGAAAAGCCCCGAAGCTTCTCATCTACGCCGCCTCGAGCCTGCAGTCAGGAGTGCCCTCACGGTTCTCCGGCTCCGGTTCCGGTACTGATTTCACCCTGACCATTTCCTCCCTGCAACCGGAGGACTTCGCTACTTACTACTGCCAGCAGTCGTACTCCACCCCCTACACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGAAATCAAG
139109- aa VH	582	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS
139109- aa VL	583	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
139109- aa 全長CAR	584	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL

		DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR
139109- nt 全長CAR	585	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTT CTGCTCCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAATC AGGGGGAGGACTTGTGCAGCCTGGAGGATCGCTGAGACTG TCATGTGCCGTGTCCGGCTTTGCCCTGTCCAACCACGGGAT GTCCTGGGTCCGCCGCGCGCCTGGAAAGGGCCTCGAATGG GTGTCGGGTATTGTGTACAGCGGTAGCACCTACTATGCCGCA TCCGTGAAGGGGAGATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCA GGAACACTCTGTACCTCCAAATGAATTCGCTGAGGCCAGAG GACACTGCCATCTACTACTGCTCCGCGCATGGCGGAGAGTC CGACGTCTGGGGACAGGGGACCACCGTGACCGTGTCTAGC GCGTCCGGCGGAGGCGGCAGCGGGGGTCGGGCATCAGGGG GCGGCGGATCGGACATCCAGCTCACCCAGTCCCCGAGCTCG CTGTCCGCCTCCGTGGGAGATCGGGTCACCATCACGTGCCG CGCCAGCCAGTCGATTTCCTCCTACCTGAACTGGTACCAAC AGAAGCCCGGAAAAGCCCCGAAGCTTCTCATCTACGCCGC CTCGAGCCTGCAGTCAGGAGTGCCCTCACGGTTCTCCGGCT CCGGTTCCGGTACTGATTTCACCCTGACCATTTCCTCCCTGC AACCGGAGGACTTCGCTACTTACTACTGCCAGCAGTCGTAC TCCACCCCCTACACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGAAAT CAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGC ATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTC TTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTG GTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTT ACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAG CAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGG ACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGG CTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTC CAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACT CAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGC AGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAA AGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTAC CAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTC TTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG

表31. 例示性抗BCMA scFv域及BCMA CAR分子之胺基酸及核酸序列。

亦提供各scFv之胺基酸序列可變重鏈及可變輕鏈序列。

名稱/描述	**SEQ ID NO:**
139103	
139103- aa ScFv域	586
139103- nt ScFv域	587
139103- aa VH	588

139103- aa VL	589
139103- aa全長CAR	590
139103- nt全長CAR	591
139105	
139105- aa ScFv域	592
139105- nt ScFv域	593
139105- aa VH	594
139105- aa VL	595
139105- aa全長CAR	596
139105- nt全長CAR	597
139111	
139111- aa ScFv域	598
139111- nt ScFv域	599
139111- aa VH	600
139111- aa VL	601
139111- aa全長CAR	602
139111- nt全長CAR	603
139100	
139100- aa ScFv域	604
139100- nt ScFv域	605
139100- aa VH	606
139100- aa VL	607
139100- aa全長CAR	608
139100- nt全長CAR	609
139101	
139101- aa ScFv域	610
139101- nt ScFv域	611
139101- aa VH	612
139101- aa VL	613
139101- aa全長CAR	614
139101- nt全長CAR	615
139102	
139102- aa ScFv域	616
139102- nt ScFv域	617
139102- aa VH	618
139102- aa VL	619
139102- aa全長CAR	620
139102- nt全長CAR	621
139104	
139104- aa ScFv域	622
139104- nt ScFv域	623
139104- aa VH	624
139104- aa VL	625
139104- aa全長CAR	626
139104- nt全長CAR	627
139106	

139106- aa ScFv域	628
139106- nt ScFv域	629
139106- aa VH	630
139106- aa VL	631
139106- aa全長CAR	632
139106- nt全長CAR	633
139107	
139107- aa ScFv域	634
139107- nt ScFv域	635
139107- aa VH	636
139107- aa VL	637
139107- aa全長CAR	638
139107- nt全長CAR	639
139108	
139108- aa ScFv域	640
139108- nt ScFv域	641
139108- aa VH	642
139108- aa VL	643
139108- aa全長CAR	644
139108- nt全長CAR	645
139110	
139110- aa ScFv域	646
139110- nt ScFv域	647
139110- aa VH	648
139110- aa VL	649
139110- aa全長CAR	650
139110- nt全長CAR	651
139112	
139112- aa ScFv域	652
139112- nt ScFv域	653
139112- aa VH	654
139112- aa VL	655
139112- aa全長CAR	656
139112- nt全長CAR	657
139113	
139113- aa ScFv域	658
139113- nt ScFv域	659
139113- aa VH	630
139113- aa VL	660
139113- aa全長CAR	661
139113- nt全長CAR	662
139114	
139114- aa ScFv域	663
139114- nt ScFv域	664
139114- aa VH	582

139114- aa VL	665
139114- aa全長CAR	666
139114- nt全長CAR	667
149362	
149362-aa ScFv域	668
149362-nt ScFv域	669
149362-aa VH	670
149362-aa VL	671
149362-aa全長CAR	672
149362-nt全長CAR	673
149363	
149363-aa ScFv域	674
149363-nt ScFv域	675
149363-aa VH	676
149363-aa VL	677
149363-aa全長CAR	678
149363-nt全長CAR	679
149364	
149364-aa ScFv域	680
149364-nt ScFv域	681
149364-aa VH	682
149364-aa VL	683
149364-aa全長CAR	684
149364-nt全長CAR	685
149365	
149365-aa ScFv域	686
149365-nt ScFv域	687
149365-aa VH	688
149365-aa VL	689
149365-aa全長CAR	690
149365-nt全長CAR	691
149366	
149366-aa ScFv域	692
149366-nt ScFv域	693
149366-aa VH	694
149366-aa VL	695
149366-aa全長CAR	696
149366-nt全長CAR	697
149367	
149367-aa ScFv域	698
149367-nt ScFv域	699
149367-aa VH	700
149367-aa VL	701
149367-aa全長CAR	702
149367-nt全長CAR	703
149368	

149368-aa ScFv域	704
149368-nt ScFv域	705
149368-aa VH	706
149368-aa VL	707
149368-aa全長CAR	708
149368-nt全長CAR	709
149369	
149369-aa ScFv域	710
149369-nt ScFv域	711
149369-aa VH	712
149369-aa VL	713
149369-aa全長CAR	714
149369-nt全長CAR	715
BCMA_EBB-C1978-A4	
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa ScFv域	716
BCMA_EBB-C1978-A4 - nt ScFv域	717
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa VH	718
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa VL	719
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa全長CART	720
BCMA_EBB-C1978-A4 - nt全長CART	721
BCMA_EBB-C1978-G1	
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa ScFv域	722
BCMA_EBB-C1978-G1 - nt ScFv域	723
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa VH	724
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa VL	725
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa全長CART	726
BCMA_EBB-C1978-G1 - nt全長CART	727
BCMA_EBB-C1979-C1	
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa ScFv域	728
BCMA_EBB-C1979-C1 - nt ScFv域	729
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa VH	730
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa VL	731
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa全長CART	732
BCMA_EBB-C1979-C1 - nt全長CART	733
BCMA_EBB-C1978-C7	
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa ScFv域	734
BCMA_EBB-C1978-C7 - nt ScFv域	735
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa VH	736
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa VL	737
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa全長CART	738
BCMA_EBB-C1978-C7 - nt全長CART	739
BCMA_EBB-C1978-D10	
BCMA_EBB-C1978-D10 - aa ScFv域	740
BCMA_EBB-C1978-D10- nt ScFv域	741
BCMA_EBB-C1978-D10 - aa VH	742
BCMA_EBB-C1978-D10- aa VL	743

BCMA_EBB-C1978-D10 - aa全長CART	744
BCMA_EBB-C1978-D10 - nt全長CART	745
BCMA_EBB-C1979-C12	
BCMA_EBB-C1979-C12- aa ScFv域	746
BCMA_EBB-C1979-C12 - nt ScFv域	747
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa VH	748
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa VL	749
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa全長CART	750
BCMA_EBB-C1979-C12 - nt全長CART	751
BCMA_EBB-C1980-G4	
BCMA_EBB- C1980-G4- aa ScFv域	752
BCMA_EBB- C1980-G4- nt ScFv域	753
BCMA_EBB- C1980-G4- aa VH	754
BCMA_EBB- C1980-G4- aa VL	755
BCMA_EBB- C1980-G4- aa全長CART	756
BCMA_EBB- C1980-G4- nt全長CART	757
BCMA_EBB-C1980-D2	
BCMA_EBB- C1980-D2- aa ScFv域	758
BCMA_EBB- C1980-D2- nt ScFv域	759
BCMA_EBB- C1980-D2- aa VH	760
BCMA_EBB- C1980-D2- aa VL	761
BCMA_EBB- C1980-D2- aa全長CART	762
BCMA_EBB- C1980-D2- nt全長CART	763
BCMA_EBB-C1978-A10	
BCMA_EBB- C1978-A10- aa ScFv域	764
BCMA_EBB- C1978-A10- nt ScFv域	765
BCMA_EBB- C1978-A10- aa VH	766
BCMA_EBB- C1978-A10- aa VL	767
BCMA_EBB- C1978-A10- aa全長CART	768
BCMA_EBB- C1978-A10- nt全長CART	769
BCMA_EBB-C1978-D4	
BCMA_EBB- C1978-D4- aa ScFv域	770
BCMA_EBB- C1978-D4- nt ScFv域	771
BCMA_EBB- C1978-D4- aa VH	772
BCMA_EBB- C1978-D4- aa VL	773
BCMA_EBB- C1978-D4- aa全長CART	774
BCMA_EBB- C1978-D4- nt全長CART	775
BCMA_EBB-C1980-A2	
BCMA_EBB- C1980-A2- aa ScFv域	776
BCMA_EBB- C1980-A2- nt ScFv域	777
BCMA_EBB- C1980-A2- aa VH	778
BCMA_EBB- C1980-A2- aa VL	779
BCMA_EBB- C1980-A2- aa全長CART	780
BCMA_EBB- C1980-A2- nt全長CART	781
BCMA_EBB-C1981-C3	
BCMA_EBB- C1981-C3- aa ScFv域	782

BCMA_EBB- C1981-C3- nt ScFv域	783
BCMA_EBB- C1981-C3- aa VH	784
BCMA_EBB- C1981-C3- aa VL	785
BCMA_EBB- C1981-C3- aa全長CART	786
BCMA_EBB- C1981-C3- nt全長CART	787
BCMA_EBB-C1978-G4	
BCMA_EBB- C1978-G4- aa ScFv域	788
BCMA_EBB- C1978-G4- nt ScFv域	789
BCMA_EBB- C1978-G4- aa VH	790
BCMA_EBB- C1978-G4- aa VL	791
BCMA_EBB- C1978-G4- aa全長CART	792
BCMA_EBB- C1978-G4- nt全長CART	793

表18. 例示性BCMA結合域之胺基酸序列

SEQ ID NO	描述
ER26	
SEQ ID NO: 794	J6M0 VH
SEQ ID NO: 795	J6M0 VL
SEQ ID NO: 796	ER26之抗BCMA重鏈
SEQ ID NO: 797	ER26之抗BCMA輕鏈
BQ76	
SEQ ID NO: 798	17A5 VH
SEQ ID NO: 799	17A5 VL
SEQ ID NO: 800	BQ76之抗BCMA重鏈
SEQ ID NO: 801	BQ76之抗BCMA輕鏈
BU76	
SEQ ID NO: 802	C11D5 VH
SEQ ID NO: 803	C11D5 VL
SEQ ID NO: 804	BU76之抗BCMA重鏈
SEQ ID NO: 805	BU76之抗BCMA輕鏈
EE11	
SEQ ID NO: 806	83A10 VH
SEQ ID NO: 807	83A10 VL
SEQ ID NO: 808	EE11之抗BCMA scFv-Fc
EM90	
SEQ ID NO: 809	EM90之共同輕鏈
SEQ ID NO: 810	EM90之抗BCMA重鏈

【0589】 可用於抗BCMA CAR構築體中之額外例示性BCMA靶向序列揭示於以下各者中：WO 2017/021450、WO 2017/011804、WO 2017/025038、WO 2016/090327、WO 2016/130598、WO 2016/210293、WO 2016/090320、WO 2016/014789、WO 2016/094304、WO 2016/154055、WO 2015/166073、WO

2015/188119、WO 2015/158671、US 9,243,058、US 8,920,776、US 9,273,141、US 7,083,785、US 9,034,324、US 2007/0049735、US 2015/0284467、US 2015/0051266、US 2015/0344844、US 2016/0131655、US 2016/0297884、US 2016/0297885、US 2017/0051308、US 2017/0051252、US 2017/0051252、WO 2016/020332、WO 2016/087531、WO 2016/079177、WO 2015/172800、WO 2017/008169、US 9,340,621、US 2013/0273055、US 2016/0176973、US 2015/0368351、US 2017/0051068、US 2016/0368988、US 2015/0232557，其以全文引用之方式併入本文中。

【0590】 在實施例中，使用來自PCT公開案WO2012/0163805 (其內容以全文引用之方式併入本文中)的VH序列及VL序列產生額外例示性BCMA CAR構築體。例示性BCMA CAR構築體及其對應DNA序列展示於表17中。

【0591】

CD22 CAR

在其他實施例中，表現CAR之細胞可特異性結合於CD22，例如可包括CAR分子或根據以引用之方式併入本文中的WO2016/164731的抗原結合域(例如，人類化抗原結合域)。

【0592】 在實施例中，CAR分子包含特異性結合於CD22之抗原結合域(CD22 CAR)。在一個實施例中，抗原結合域靶向人類CD22。在一個實施例中，抗原結合域包括如本文所描述之單鏈Fv序列。

【0593】 人類CD22 CAR之序列提供於下文中。在一些實施例中，人類CD22 CAR為CAR22-65。

人類CD22 CAR scFv序列(VH-(G4S)3-VL)

EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGR
VSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGG
GSQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSK
SGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL (SEQ ID NO: 811)

人類CD22 CAR重鏈可變區

EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYA
SSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMVTVS
S (SEQ ID NO: 812)

人類CD22 CAR輕鏈可變區

QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRF
SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL (SEQ ID NO: 813)

表19. CD22 CAR (CAR22-65)之重鏈可變域CDR

候選	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
組合CAR22-65	GDSMLSNSDTWN	814	RTYHRSTWYDDYASSVRG	816	VRLQDGNSWSDAFDV	817
CAR22-65 Kabat	SNSDTWN	815	RTYHRSTWYDDYASSVRG	816	VRLQDGNSWSDAFDV	817

表20. CD22 CAR (CAR22-65)之輕鏈可變域CDR。此表中之LC CDR序列在Kabat或組合定義下具有相同序列

候選	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
組合CAR22-65	TGTSSDVGGYNYVS	818	DVSNRPS	819	SSYTSSSTLYV	820

[0594] 在一些實施例中，抗原結合域包含表19中所列之任何重鏈結合域胺基酸序列之HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3。在實施例中，抗原結合域進一步包含LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。在實施例中，抗原結合域包含表20中所列之LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3胺基酸序列。

[0595] 在一些實施例中，抗原結合域包含表20中所列之任何輕鏈結合域胺基酸序列之LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3中的一個、兩個或

全部，及表19中所列之任何重鏈結合域胺基酸序列之HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3中的一個、兩個或全部。

[0596] 在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號方案、Chothia編號方案或其組合定義。

[0597] 額外抗CD20 scFv序列提供於下文中：

人類CD22 CAR scFv序列(VH-(G4S)-VL)
EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYA
SSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMVTVS
SGGGGSQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRFS
GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL (SEQ ID NO: 1447)

人類CD22 CAR scFv序列(VL-(G4S)3-VH)
QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRF
SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLGGGGSGGGSGGGGSEVQ
LQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSV
KGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMVTVSS
(SEQ ID NO: 1448)

人類CD22 CAR scFv序列(VL-(G4S)-VH)
QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRF
SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLGGGGSEVQLQQSGPGLVK
PSQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVKGRVSINVDT
SKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO:
1449)

[0598] VL域及VH域在scFv中呈現之次序可變化(亦即，VL-VH或VH-VL定向)，且「G4S」(SEQ ID NO: 168)次單元之一、二、三或四個複本中之任一者可連接可變域以形成scFv域之整體，其中各次單元包含序列GGGGS (SEQ ID NO: 168)(例如，$(G4S)_3$ (SEQ ID NO: 142)或$(G4S)_4$(SEQ ID NO: 141))。或者，CAR構築體可包括例如包括序列GSTSGSGKPGSGEGSTKG (SEQ ID NO: 821)之連接子。或者，CAR構築體可包括例如包括序列LAEAAAK (SEQ ID NO: 822)之連接子。在一

實施例中，CAR構築體不包括VL域與VH域之間的連接子。

【0599】 此等純系在來源於CD3ζ鏈之共刺激域的信號域中均含有Q/K殘基變化。

【0600】 在一些實施例中，本文所描述之CAR分子為雙特異性CAR分子。在一個實施例中，雙特異性CAR分子包含針對CD19之第一結合特異性，例如針對CD19之VL1-VH1結合特異性，及針對CD22之第二結合特異性，例如針對CD22之VL2-VH2或VH2-VL1結合特異性。在一個實施例中，第一及第二結合特異性存在於相鄰多肽鏈、例如單鏈中。在一些實施例中，第一及第二結合特異性視情況包含如本文所描述之連接子。在一些實施例中，雙特異性CAR分子包含含有揭示於表5及表30中之胺基酸序列的CD19結合域。

【0601】 在一個實施例中，雙特異性CAR分子包含針對CD22之第一結合特異性，例如針對CD22之VL2-VH2或VH2-VL1結合特異性，及針對CD19之第二結合特異性，例如針對CD19之VL1-VH1結合特異性。在一個實施例中，第一及第二結合特異性存在於相鄰多肽鏈、例如單鏈中。在一些實施例中，第一及第二結合特異性視情況包含如本文所描述之連接子。

【0602】 在一些實施例中，連接子為$(Gly_4\text{-}Ser)_n$連接子，其中n為1、2、3、4、5或6。在一些實施例中，連接子為$(Gly_4\text{-}Ser)_n$，其中n=1 (SEQ ID NO: 168)，例如連接子具有胺基酸序列Gly_4-Ser (SEQ ID NO: 168)。在一些實施例中，連接子為$(Gly_4\text{-}Ser)_n$，其中n=3 (SEQ ID NO: 142)。在一些實施例中，連接子為$(Gly_4\text{-}Ser)_n$，其中n=4 (SEQ ID NO: 141)。在一些實施例中，連接子包含以下胺基酸序列，例如由以下胺基酸

序列組成：LAEAAAK (SEQ ID NO: 822)。

【0603】

CD20 CAR

在一些實施例中，本文所描述之表現CAR之細胞為表現CD20 CAR之細胞(例如，表現與人類CD20結合之CAR的細胞)。在一些實施例中，表現CD20 CAR之細胞包括根據以引用之方式併入本文中的WO2016/164731及PCT/US2017/055627的抗原結合域。例示性CD20結合序列或CD20 CAR序列揭示於例如以引用之方式併入本文中的PCT/US2017/055627之表1至表5中。在一些實施例中，CD20結合序列或CD20 CAR包含CDR、可變區、scFv或揭示於以引用之方式併入本文中的PCT/US2017/055627或WO2016/164731中之CD20 CAR之全長序列。例示性抗CD20 CAR序列可包含CDR、可變區、scFv或揭示於表32中之序列之全長CAR序列(或與其至少約85%、90%、95%、99%或99%以上一致及/或具有一個、兩個、三個或更多個取代、插入、缺失或修飾的序列)。

表32. CD20 CAR序列。

SEQ ID NO	**Ab區**
CD20-C3H2	
SEQ ID NO: 838 (Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 839 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 840 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 841 (Chothia)	HCDR1
SEQ ID NO: 842 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 843 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 844 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 845 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 846 (IMGT)	HCDR3
SEQ ID NO: 847 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 848 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 849 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 850	VH
SEQ ID NO: 851	DNA VH
SEQ ID NO: 852 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 853 (Kabat)	LCDR2

SEQ ID NO: 854 (Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 855 (Chothia)	LCDR1
SEQ ID NO: 856 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 857 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 858 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 859 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 860 (IMGT)	LCDR3
SEQ ID NO: 861 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 862 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 863 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 864	VL
SEQ ID NO: 865	DNA VL
SEQ ID NO: 866	連接子
SEQ ID NO: 867	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 868	DNA scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 869	全長CAR胺基酸序列
SEQ ID NO: 870	全長CAR核酸序列
CD20-C5H1	
SEQ ID NO: 871 (Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 872 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 873 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 874 (Chothia)	HCDR1
SEQ ID NO: 875 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 876 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 877 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 878 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 879 (IMGT)	HCDR3
SEQ ID NO: 880 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 881 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 882 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 883	VH
SEQ ID NO: 884	DNA VH
SEQ ID NO: 885 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 886 (Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 887 (Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 888 (Chothia)	LCDR1
SEQ ID NO: 889 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 890 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 891 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 892 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 893 (IMGT)	LCDR3
SEQ ID NO: 894 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 895 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 896 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 897	VL
SEQ ID NO: 898	DNA VL
SEQ ID NO: 899	連接子

SEQ ID NO: 900	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 901	DNA scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 902	全長CAR胺基酸序列
SEQ ID NO: 903	全長CAR核酸序列
CD20-C2H1	
SEQ ID NO: 904 (Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 905 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 906 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 907 (Chothia)	HCDR1
SEQ ID NO: 908 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 909 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 910 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 911 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 912 (IMGT)	HCDR3
SEQ ID NO: 913 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 914 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 915 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 916	VH
SEQ ID NO: 917	DNA VH
SEQ ID NO: 918 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 919 (Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 920 (Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 921 (Chothia)	LCDR1
SEQ ID NO: 922 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 923 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 924 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 925 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 926 (IMGT)	LCDR3
SEQ ID NO: 927 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 928 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 929 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 930	VL
SEQ ID NO: 931	DNA VL
SEQ ID NO: 932	連接子
SEQ ID NO: 933	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 934	DNA scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 935	全長CAR胺基酸序列
SEQ ID NO: 936	全長CAR核酸序列
CD20-C2H2	
SEQ ID NO: 937 (Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 938 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 939 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 940 (Chothia)	HCDR1
SEQ ID NO: 941 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 942 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 943 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 944 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 945 (IMGT)	HCDR3

SEQ ID NO: 946 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 947 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 948 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 949	VH
SEQ ID NO: 950	DNA VH
SEQ ID NO: 951 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 952 (Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 953 (Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 954 (Chothia)	LCDR1
SEQ ID NO: 955 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 956 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 957 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 958 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 959 (IMGT)	LCDR3
SEQ ID NO: 960 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 961 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 962 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 963	VL
SEQ ID NO: 964	DNA VL
SEQ ID NO: 965	連接子
SEQ ID NO: 966	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 967	DNA scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 968	全長CAR胺基酸序列
SEQ ID NO: 969	全長CAR核酸序列
CD20-C2H3	
SEQ ID NO: 970 (Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 971 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 972 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 973 (Chothia)	HCDR1
SEQ ID NO: 974 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 975 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 976 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 977 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 978 (IMGT)	HCDR3
SEQ ID NO: 979 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 980 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 981 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 982	VH
SEQ ID NO: 983	DNA VH
SEQ ID NO: 984 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 985 (Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 986 (Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 987 (Chothia)	LCDR1
SEQ ID NO: 988 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 989 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 990 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 991 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 992 (IMGT)	LCDR3

SEQ ID NO: 993 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 994 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 995 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 996	VL
SEQ ID NO: 997	DNA VL
SEQ ID NO: 998	連接子
SEQ ID NO: 999	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1000	DNA scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1001	全長CAR胺基酸序列
SEQ ID NO: 1002	全長CAR核酸序列
CD20-C2H4	
SEQ ID NO: 1003 (Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1004 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1005 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1006 (Chothia)	HCDR1
SEQ ID NO: 1007 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 1008 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 1009 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 1010 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 1011 (IMGT)	HCDR3
SEQ ID NO: 1012 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1013 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1014 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1015	VH
SEQ ID NO: 1016	DNA VH
SEQ ID NO: 1017 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1018 (Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1019 (Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1020 (Chothia)	LCDR1
SEQ ID NO: 1021 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 1022 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 1023 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 1024 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 1025 (IMGT)	LCDR3
SEQ ID NO: 1026 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1027 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1028 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1029	VL
SEQ ID NO: 1030	DNA VL
SEQ ID NO: 1031	連接子
SEQ ID NO: 1032	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1033	DNA scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1034	全長CAR胺基酸序列
SEQ ID NO: 1035	全長CAR核酸序列
CD20-C3H1	
SEQ ID NO: 1036 (Kabat)	HCDR1

SEQ ID NO: 1037 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1038 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1039 (Chothia)	HCDR1
SEQ ID NO: 1040 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 1041 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 1042 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 1043 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 1044 (IMGT)	HCDR3
SEQ ID NO: 1045 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1046 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1047 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1048	VH
SEQ ID NO: 1049	DNA VH
SEQ ID NO: 1050 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1051 (Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1052 (Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1053 (Chothia)	LCDR1
SEQ ID NO: 1054 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 1055 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 1056 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 1057 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 1058 (IMGT)	LCDR3
SEQ ID NO: 1059 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1060 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1061 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1062	VL
SEQ ID NO: 1063	DNA VL
SEQ ID NO: 1064	連接子
SEQ ID NO: 1065	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1066	DNA scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1067	全長CAR胺基酸序列
SEQ ID NO: 1068	全長CAR核酸序列
CD20-C3H3	
SEQ ID NO: 1069 (Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1070 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1071 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1072 (Chothia)	HCDR1
SEQ ID NO: 1073 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 1074 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 1075 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 1076 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 1077 (IMGT)	HCDR3
SEQ ID NO: 1078	VH
SEQ ID NO: 1079	DNA VH
SEQ ID NO: 1080 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1081 (Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1082 (Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1083 (Chothia)	LCDR1

SEQ ID NO: 1084 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 1085 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 1086 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 1087 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 1088 (IMGT)	LCDR3
SEQ ID NO: 1089 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1090 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1091 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1092	VL
SEQ ID NO: 1093	DNA VL
SEQ ID NO: 1094	連接子
SEQ ID NO: 1095	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1096	DNA scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1097	全長CAR胺基酸序列
SEQ ID NO: 1098	全長CAR核酸序列
CD20-C3H4	
SEQ ID NO: 1099 (Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1100 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1101 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1102 (Chothia)	HCDR1
SEQ ID NO: 1103 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 1104 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 1105 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 1106 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 1107 (IMGT)	HCDR3
SEQ ID NO: 1108 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1109 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1110 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1111	VH
SEQ ID NO: 1112	DNA VH
SEQ ID NO: 1113 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1114 (Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1115 (Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1116 (Chothia)	LCDR1
SEQ ID NO: 1117 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 1118 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 1119 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 1120 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 1121 (IMGT)	LCDR3
SEQ ID NO: 1122 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1123 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1124 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1125	VL
SEQ ID NO: 1126	DNA VL
SEQ ID NO: 1127	連接子
SEQ ID NO: 1128	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1129	DNA scFv (VH-連接子-VL)

SEQ ID NO: 1130	全長CAR胺基酸序列
SEQ ID NO: 1131	全長CAR核酸序列
CD20-C5H2	
SEQ ID NO: 1132 (Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1133 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1134 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1135 (Chothia)	HCDR1
SEQ ID NO: 1136 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 1137 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 1138 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 1139 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 1140 (IMGT)	HCDR3
SEQ ID NO: 1141 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1142 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1143 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1144	VH
SEQ ID NO: 1145	DNA VH
SEQ ID NO: 1146 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1147 (Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1148 (Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1149 (Chothia)	LCDR1
SEQ ID NO: 1150 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 1151 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 1152 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 1153 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 1154 (IMGT)	LCDR3
SEQ ID NO: 1155 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1156 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1157 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1158	VL
SEQ ID NO: 1159	DNA VL
SEQ ID NO: 1160	連接子
SEQ ID NO: 1161	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1162	DNA scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1163	全長CAR胺基酸序列
SEQ ID NO: 1164	全長CAR核酸序列
CD20-C5H3	
SEQ ID NO: 1165 (Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1166 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1167 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1168 (Chothia)	HCDR1
SEQ ID NO: 1169 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 1170 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 1171 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 1172 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 1173 (IMGT)	HCDR3
SEQ ID NO: 1174 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1175 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR2

SEQ ID NO: 1176 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1177	VH
SEQ ID NO: 1178	DNA VH
SEQ ID NO: 1179 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1180 (Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1181 (Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1182 (Chothia)	LCDR1
SEQ ID NO: 1183 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 1184 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 1185 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 1186 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 1187 (IMGT)	LCDR3
SEQ ID NO: 1188 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1189 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1190 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1191	VL
SEQ ID NO: 1192	DNA VL
SEQ ID NO: 1193	連接子
SEQ ID NO: 1194	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1195	DNA scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1196	全長CAR胺基酸序列
SEQ ID NO: 1197	全長CAR核酸序列
CD20-C5H4	
SEQ ID NO: 1198 (Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1199 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1200 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1201 (Chothia)	HCDR1
SEQ ID NO: 1202 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 1203 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 1204 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 1205 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 1206 (IMGT)	HCDR3
SEQ ID NO: 1207 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1208 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1209 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1210	VH
SEQ ID NO: 1211	DNA VH
SEQ ID NO: 1212 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1213 (Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1214 (Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1215 (Chothia)	LCDR1
SEQ ID NO: 1216 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 1217 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 1218 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 1219 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 1220 (IMGT)	LCDR3
SEQ ID NO: 1221 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1222 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR2

SEQ ID NO: 1223 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1224	VL
SEQ ID NO: 1225	DNA VL
SEQ ID NO: 1226	連接子
SEQ ID NO: 1227	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1228	DNA scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1229	全長CAR胺基酸序列
SEQ ID NO: 1230	全長CAR核酸序列
CD20-C8H1	
SEQ ID NO: 1231 (Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1232 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1233 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1234 (Chothia)	HCDR1
SEQ ID NO: 1235 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 1236 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 1237 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 1238 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 1239 (IMGT)	HCDR3
SEQ ID NO: 1240 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1241 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1242 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1243	VH
SEQ ID NO: 1244	DNA VH
SEQ ID NO: 1245 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1246 (Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1247 (Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1248 (Chothia)	LCDR1
SEQ ID NO: 1249 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 1250 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 1251 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 1252 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 1253 (IMGT)	LCDR3
SEQ ID NO: 1254 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1255 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1256 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1257	VL
SEQ ID NO: 1258	DNA VL
SEQ ID NO: 1259	連接子
SEQ ID NO: 1260	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1261	DNA scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1262	全長CAR胺基酸序列
SEQ ID NO: 1263	全長CAR核酸序列
CD20-C8H2	
SEQ ID NO: 1264 (Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1265 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1266 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1267 (Chothia)	HCDR1

SEQ ID NO: 1268 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 1269 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 1270 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 1271 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 1272 (IMGT)	HCDR3
SEQ ID NO: 1273 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1274 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1275 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1276	VH
SEQ ID NO: 1277	DNA VH
SEQ ID NO: 1278 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1279 (Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1280 (Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1281 (Chothia)	LCDR1
SEQ ID NO: 1282 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 1283 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 1284 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 1285 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 1286 (IMGT)	LCDR3
SEQ ID NO: 1287 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1288 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1289 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1290	VL
SEQ ID NO: 1291	DNA VL
SEQ ID NO: 1292	連接子
SEQ ID NO: 1293	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1294	DNA scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1295	全長CAR胺基酸序列
SEQ ID NO: 1296	全長CAR核酸序列
CD20-C8H3	
SEQ ID NO: 1297 (Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1298 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1299 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1300 (Chothia)	HCDR1
SEQ ID NO: 1301 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 1302 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 1303 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 1304 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 1305 (IMGT)	HCDR3
SEQ ID NO: 1306 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1307 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1308 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1309	VH
SEQ ID NO: 1310	DNA VH
SEQ ID NO: 1311 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1312 (Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1313 (Kabat)	LCDR3

SEQ ID NO: 1314 (Chothia)	LCDR1
SEQ ID NO: 1315 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 1316 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 1317 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 1318 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 1319 (IMGT)	LCDR3
SEQ ID NO: 1320 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1321 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1322 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1323	VL
SEQ ID NO: 1324	DNA VL
SEQ ID NO: 1325	連接子
SEQ ID NO: 1326	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1327	DNA scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1328	全長CAR胺基酸序列
SEQ ID NO: 1329	全長CAR核酸序列
CD20-C8H4	
SEQ ID NO: 1330 (Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1331 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1332 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1333 (Chothia)	HCDR1
SEQ ID NO: 1334 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 1335 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 1336 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 1337 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 1338 (IMGT)	HCDR3
SEQ ID NO: 1339 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1340 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1341 (組合之Chothia及Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1342	VH
SEQ ID NO: 1343	DNA VH
SEQ ID NO: 1344 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1345 (Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1346 (Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1347 (Chothia)	LCDR1
SEQ ID NO: 1348 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 1349 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 1350 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 1351 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 1352 (IMGT)	LCDR3
SEQ ID NO: 1353 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1354 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1355 (組合之Chothia及Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1356	VL
SEQ ID NO: 1357	DNA VL
SEQ ID NO: 1358	連接子
SEQ ID NO: 1359	scFv (VH-連接子-VL)

SEQ ID NO: 1360	DNA scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1361	全長CAR胺基酸序列
SEQ ID NO: 1362	全長CAR核酸序列
CD20-C2	
SEQ ID NO: 1363	VH
SEQ ID NO: 1364	DNA VH
SEQ ID NO: 1365	VL
SEQ ID NO: 1366	DNA VL
CD20-C3	
SEQ ID NO: 1367	VH
SEQ ID NO: 1368	DNA VH
SEQ ID NO: 1369	VL
SEQ ID NO: 1370	DNA VL
CD20-C5	
SEQ ID NO: 1371	VH
SEQ ID NO: 1372	DNA VH
SEQ ID NO: 1373	VL
SEQ ID NO: 1374	DNA VL
CD20-C6	
SEQ ID NO: 1375	VH
SEQ ID NO: 1376	DNA VH
SEQ ID NO: 1377	VL
SEQ ID NO: 1378	DNA VL
CD20-C7	
SEQ ID NO: 1379	VH
SEQ ID NO: 1380	DNA VH
SEQ ID NO: 1381	VL
SEQ ID NO: 1382	DNA VL
CD20-C8	
SEQ ID NO: 1383	VH
SEQ ID NO: 1384	DNA VH
SEQ ID NO: 1385	VL
SEQ ID NO: 1386	DNA VL
CD20-3m	
SEQ ID NO: 1387	VH
SEQ ID NO: 1388	DNA VH
SEQ ID NO: 1389	VL
SEQ ID NO: 1390	DNA VL
SEQ ID NO: 1391	連接子
SEQ ID NO: 1392	scFv (VH-連接子-VL)
CD20-3J	
SEQ ID NO: 1393	VH
SEQ ID NO: 1394	DNA VH
SEQ ID NO: 1395	VL
SEQ ID NO: 1396	DNA VL
SEQ ID NO: 1397	連接子
SEQ ID NO: 1398	scFv (VH-連接子-VL)
CD20-3H5k1	
SEQ ID NO: 1399	VH

SEQ ID NO: 1400	DNA VH
SEQ ID NO: 1401	VL
SEQ ID NO: 1402	DNA VL
SEQ ID NO: 1403	連接子
SEQ ID NO: 1404	scFv (VH-連接子-VL)
CD20-3H5k3	
SEQ ID NO: 1405	VH
SEQ ID NO: 1406	DNA VH
SEQ ID NO: 1407	VL
SEQ ID NO: 1408	DNA VL
SEQ ID NO: 1409	連接子
SEQ ID NO: 1410	scFv (VH-連接子-VL)
CD20-Ofa	
SEQ ID NO: 1411 (Kabat)	HCDR1
SEQ ID NO: 1412 (Kabat)	HCDR2
SEQ ID NO: 1413 (Kabat)	HCDR3
SEQ ID NO: 1414 (Chothia)	HCDR1
SEQ ID NO: 1415 (Chothia)	HCDR2
SEQ ID NO: 1416 (Chothia)	HCDR3
SEQ ID NO: 1417 (IMGT)	HCDR1
SEQ ID NO: 1418 (IMGT)	HCDR2
SEQ ID NO: 1419 (IMGT)	HCDR3
SEQ ID NO: 1420	VH
SEQ ID NO: 1421	DNA VH
SEQ ID NO: 1422 (Kabat)	LCDR1
SEQ ID NO: 1423 (Kabat)	LCDR2
SEQ ID NO: 1424 (Kabat)	LCDR3
SEQ ID NO: 1425 (Chothia)	LCDR1
SEQ ID NO: 1426 (Chothia)	LCDR2
SEQ ID NO: 1427 (Chothia)	LCDR3
SEQ ID NO: 1428 (IMGT)	LCDR1
SEQ ID NO: 1429 (IMGT)	LCDR2
SEQ ID NO: 1430 (IMGT)	LCDR3
SEQ ID NO: 1431	VL
SEQ ID NO: 1432	DNA VL
SEQ ID NO: 1433	連接子
SEQ ID NO: 1434	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1435	DNA scFv (VH-連接子-VL)
CD20-3	
SEQ ID NO: 1436	VH
SEQ ID NO: 1437	VL
SEQ ID NO: 1438	連接子
SEQ ID NO: 1439	scFv (VH-連接子-VL)
CD20-8aBBz	
SEQ ID NO: 1440	VH
SEQ ID NO: 1441	DNA VH
SEQ ID NO: 1442	VL
SEQ ID NO: 1443	DNA VL

SEQ ID NO: 1444	連接子
SEQ ID NO: 1445	scFv (VH-連接子-VL)
SEQ ID NO: 1446	DNA scFv (VH-連接子-VL)

【0604】

CLL-1 CAR

在其他實施例中，表現CAR之細胞可特異性結合於CLL-1，例如可包括CAR分子或根據以引用之方式併入本文中的WO2016/014535之表2的抗原結合域。編碼CLL-1 CAR分子及抗原結合域(例如，包括根據Kabat或Chothia的一個、兩個、三個VH CDR及一個、兩個、三個VL CDR)的例示性胺基酸及核苷酸序列提供於WO2016/014535中。

【0605】

GFR ALPHA-4

在其他實施例中，表現CAR之細胞可特異性結合於GFR α-4，例如可包括CAR分子或根據以引用之方式併入本文中的WO2016/025880之表2的抗原結合域。編碼GFR α-4 CAR分子及抗原結合域(例如，包括根據Kabat或Chothia的一個、兩個、三個VH CDR及一個、兩個、三個VL CDR)的例示性胺基酸及核苷酸序列提供於WO2016/025880中。

【0606】 在一個實施例中，本文所描述之CAR分子中之任一者的抗原結合域(例如，CD19、CD123、EGFRvIII、CD33、間皮素、BCMA及GFR α-4中之任一者)包含來自上文所列之抗體的一個、兩個或三個(例如，全部三個)重鏈CDR，亦即HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3，及/或來自上文所列之抗原結合域的一個、兩個或三個(例如，全部三個)輕鏈CDR，亦即LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。在一個實施例中，抗原結合域包含上文所列或所描述之抗體之重鏈可變區及/或可變輕鏈區。

【0607】 在一個態樣中，抗腫瘤抗原結合域為片段，例如單鏈可變

片段(scFv)。在一個態樣中，抗如本文所描述之癌症相關抗原的結合域為Fv、Fab、(Fab')2或雙功能性(例如雙特異性)混合抗體(例如Lanzavecchia等人，Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987))。在一個態樣中，本發明之抗體及其片段以野生型或增強型親和力結合如本文所描述之癌症相關抗原蛋白。

【0608】 在一些情況下，scFv可根據此項技術中已知之方法製備(參見例如Bird等人，(1988) Science 242:423-426及Huston等人，(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883)。可藉由例如使用可撓性多肽連接子將VH區及VL區連接在一起產生ScFv分子。scFv分子包含具有最佳長度及/或胺基酸組成之連接子(例如Ser-Gly連接子)。連接子長度可大大影響scFv可變區之摺疊及相互作用方式。實際上，若採用短多肽連接子(例如，5-10個胺基酸)，則防止鏈內摺疊。亦需要鏈間摺疊使兩個可變區一起形成功能性抗原決定基結合位點。連接子定向及大小之實例參見例如Hollinger等人1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448、美國專利申請公開案第2005/0100543號、第2005/0175606號、第2007/0014794號及PCT申請案第WO2006/020258號及第WO2007/024715號，其以引用之方式併入本文中。

【0609】 在另一態樣中，抗原結合域為T細胞受體(「TCR」)或其片段，例如單鏈TCR (scTCR)。製備此類TCR之方法為此項技術中已知的。參見例如，Willemsen RA等人，Gene Therapy 7: 1369-1377 (2000)；Zhang T等人，Cancer Gene Ther 11: 487-496 (2004)；Aggen等人，Gene Ther. 19(4):365-74 (2012) (參考文獻全文併入本文中)。舉例而言，scTCR可經工程改造而含有藉由連接子(例如可撓性肽)連接的來自T細胞

純系之Vα及Vβ基因。此方法極適用於自身為細胞內的癌症相關標靶，然而，此類抗原(肽)之片段藉由MHC呈現於癌細胞之表面上。

【0610】

額外例示性抗原結合域及CAR

在一個實施例中，GD2之抗原結合域為描述於以下中之抗體之抗原結合部分，例如CDR，例如：Mujoo 等人，Cancer Res. 47(4):1098-1104 (1987)；Cheung等人，Cancer Res 45(6):2642-2649 (1985)；Cheung等人，J Clin Oncol 5(9):1430-1440 (1987)；Cheung等人，J Clin Oncol 16(9):3053-3060 (1998)；Handgretinger等人，Cancer Immunol Immunother 35(3):199-204 (1992)。在一些實施例中，GD2之抗原結合域為選自以下之抗體之抗原結合部分：mAb 14.18、14G2a、ch14.18、hu14.18、3F8、hu3F8、3G6、8B6、60C3、10B8、ME36.1及8H9，參見例如WO2012033885、WO2013040371、WO2013192294、WO2013061273、WO2013123061、WO2013074916及WO201385552。在一些實施例中，GD2之抗原結合域為描述於美國公開案第20100150910號或PCT公開案第WO 2011160119號中的抗體之抗原結合部分。

【0611】在一個實施例中，Tn抗原、sTn抗原、Tn-O-醣肽抗原或sTn-O-醣肽抗原之抗原結合域為描述於以下中的抗體之抗原結合部分，例如CDR，例如：US 2014/0178365、US8,440,798、EP 2083868 A2、Brooks等人，PNAS 107(22):10056-10061 (2010)及Stone等人，OncoImmunology 1(6):863-873(2012)。

【0612】在一個實施例中，PSMA之抗原結合域為描述於以下中之抗體及單鏈抗體片段(scFv A5及D7)的抗原結合部分，例如CDR，例如：

Parker等人，Protein Expr Purif 89(2):136-145 (2013), US 20110268656 (J591 ScFv)；Frigerio等人，European J Cancer 49(9):2223-2232 (2013) (scFvD2B)；WO 2006125481 (mAbs 3/A12、3/E7及3/F11)。

【0613】在一個實施例中，CD97之抗原結合域為描述於例如US6,846,911、de Groot等人，J Immunol 183(6):4127-4134 (2009)中之抗體或來自R&D: MAB3734之抗體的抗原結合部分，例如CDR。

【0614】在一個實施例中，TAG72之抗原結合域為描述於例如Hombach等人Gastroenterology 113(4):1163-1170 (1997)中之抗體及Abcam ab691之抗原結合部分，例如CDR。

【0615】在一個實施例中，CD44v6之抗原結合域為描述於例如Casucci等人，Blood 122(20):3461-3472 (2013)中的抗體之抗原結合部分，例如CDR。

【0616】在一個實施例中，CEA之抗原結合域為描述於例如Chmielewski等人，Gastoenterology 143(4):1095-1107 (2012)中的抗體之抗原結合部分，例如CDR。

【0617】在一個實施例中，EPCAM之抗原結合域為選自以下之抗體之抗原結合部分，例如CDR：MT110、EpCAM-CD3雙特異性Ab (參見例如clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596)、依決洛單抗(Edrecolomab)、3622W94、ING-1及阿達木單抗(adecatumumab) (MT201)。

【0618】在一個實施例中，KIT之抗原結合域為描述於例如US7915391、US20120288506及若干商業目錄抗體中之抗體的抗原結合部分，例如CDR。

【0619】在一個實施例中，IL-13Ra2之抗原結合域為描述於例如WO2008/146911、WO2004087758、若干商業目錄抗體及WO2004087758中之抗體的抗原結合部分，例如CDR。

【0620】在一個實施例中，CD171之抗原結合域為描述於例如Hong等人J Immunother 37(2):93-104 (2014)中之抗體的抗原結合部分，例如CDR。

【0621】在一個實施例中，PSCA之抗原結合域為描述於以下中之抗體的抗原結合部分，例如CDR，例如：Morgenroth等人，Prostate 67(10):1121-1131 (2007) (scFv 7F5)；Nejatollahi等人，J of Oncology 2013(2013), 文章ID 839831 (scFv C5-II)；及美國專利公開案第20090311181號。

【0622】在一個實施例中，MAD-CT-2之抗原結合域為描述於例如PMID:2450952、US7635753中之抗體的抗原結合部分，例如CDR。

【0623】在一個實施例中，葉酸受體α之抗原結合域為抗體IMGN853或描述於US20120009181、US4851332、LK26:US5952484中抗體的抗原結合部分，例如CDR。

【0624】在一個實施例中，ERBB2 (Her2/neu)之抗原結合域為抗體曲妥珠單抗(trastuzumab)或帕妥珠單抗(pertuzumab)之抗原結合部分，例如CDR。

【0625】在一個實施例中，MUC1之抗原結合域為抗體SAR566658之抗原結合部分，例如CDR。

【0626】在一個實施例中，EGFR之抗原結合域為抗體西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)、紮魯姆單抗(zalutumumab)、尼

妥珠單抗(nimotuzumab)或馬妥珠單抗(matuzumab)之抗原結合部分，例如CDR。

【0627】在一個實施例中，NCAM之抗原結合域為抗體純系2-2B: MAB5324 (EMD Millipore)之抗原結合部分，例如CDR。

【0628】在一個實施例中，CAIX之抗原結合域為抗體純系303123 (R&D Systems)之抗原結合部分，例如CDR。

【0629】在一個實施例中，Fos相關抗原1之抗原結合域為抗體12F9 (Novus Biologicals)之抗原結合部分，例如CDR。

【0630】在一個實施例中，SSEA-4之抗原結合域為抗體MC813 (Cell Signaling)或其他可商購抗體之抗原結合部分，例如CDR。

【0631】在一個實施例中，PDGFR-β之抗原結合域為抗體Abcam ab32570之抗原結合部分，例如CDR。

【0632】在一個實施例中，ALK之抗原結合域為描述於例如Mino-Kenudson等人，Clin Cancer Res 16(5):1561-1571 (2010)中之抗體的抗原結合部分，例如CDR。

【0633】在一個實施例中，聚唾液酸之抗原結合域為描述於例如Nagae等人，J Biol Chem 288(47):33784-33796 (2013)中之抗體的抗原結合部分，例如CDR。

【0634】在一個實施例中，PLAC1之抗原結合域為描述於例如Ghods等人Biotechnol Appl Biochem 2013 doi:10.1002/bab.1177中之抗體的抗原結合部分，例如CDR。

【0635】在一個實施例中，GloboH之抗原結合域為抗體VK9或描述於以下中之抗體的抗原結合部分，例如：Kudryashov V等人，

Glycoconj J.15(3):243-9 (1998)，Lou等人，Proc Natl Acad Sci USA 111(7):2482-2487 (2014)，MBr1: Bremer E-G等人 J Biol Chem 259:14773-14777 (1984)。

【0636】在一個實施例中，NY-BR-1之抗原結合域為描述於例如Jager等人，Appl Immunohistochem Mol Morphol 15(1):77-83 (2007)中之抗體的抗原結合部分，例如CDR。

【0637】在一個實施例中，精子蛋白17之抗原結合域為描述於以下中之抗體的抗原結合部分，例如CDR，例如：Song等人，Target Oncol 2013年8月14日(PMID: 23943313)；Song等人，Med Oncol 29(4):2923-2931 (2012)。

【0638】在一個實施例中，TRP-2之抗原結合域為描述於例如Wang等人J Exp Med. 184(6):2207-16 (1996)中之抗體的抗原結合部分，例如CDR。

【0639】在一個實施例中，CYP1B1之抗原結合域為描述於例如Maecker等人，Blood 102 (9): 3287-3294 (2003)中之抗體的抗原結合部分，例如CDR。

【0640】在一個實施例中，RAGE-1之抗原結合域為抗體MAB5328 (EMD Millipore)之抗原結合部分，例如CDR。

【0641】在一個實施例中，人類端粒酶逆轉錄酶之抗原結合域為抗體目錄號LS-B95-100 (Lifespan Biosciences)之抗原結合部分，例如CDR。

【0642】在一個實施例中，腸道羧酯酶之抗原結合域為抗體4F12：目錄號LS-B6190-50 (Lifespan Biosciences)之抗原結合部分，例如

CDR。

【0643】在一個實施例中，mut hsp70-2之抗原結合域為抗體Lifespan Biosciences：單株：目錄號：LS-C133261-100 (Lifespan Biosciences)之抗原結合部分，例如CDR。

【0644】在一個實施例中，MAD-CT-2之抗原結合域為描述於例如PMID:2450952、US7635753中之抗體的抗原結合部分，例如CDR。

【0645】在一個實施例中，抗原結合域包含來自上文所列之抗體的一個、兩個或三個(例如，全部三個)重鏈CDR，亦即HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3，及/或來自上文所列之抗體的一個、兩個或三個(例如，全部三個)輕鏈CDR，亦即LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。在一個實施例中，抗原結合域包含上文所列之抗體之重鏈可變區及/或可變輕鏈區。

【0646】在一些實施例中，CAR之抗原結合域靶向腫瘤抗原，其為表現於骨髓腫瘤上之抗原(表面抗原或由MHC呈現)，且包含此CAR之細胞識別骨髓腫瘤抗原。

【0647】在一實施例中，骨髓腫瘤抗原為優先或特異性地表現於骨髓腫瘤細胞之表面上的抗原。

【0648】在一個實施例中，CAR之抗原結合域可經選擇使得靶向骨髓腫瘤群體。或者，當需要靶向超過一種類型之骨髓腫瘤時，可選擇靶向由超過一種(例如所有)待靶向骨髓腫瘤表現之骨髓腫瘤抗原的抗原結合域。

【0649】CAR可靶向以下額外腫瘤抗原：CD123、CD34、Flt3、CD33及CLL-1。在實施例中，腫瘤抗原係選自CD123、CD33及CLL-1。

在一些實施例中，腫瘤抗原為CD123。在一些實施例中，腫瘤抗原為CD33。在一些實施例中，腫瘤抗原為CD34。在一些實施例中，腫瘤抗原為Flt3。在實施例中，腫瘤抗原為CLL-1。在實施例中，抗原結合域靶向人類抗原。

【0650】在一個態樣中，CAR之抗原結合域與CD123、例如人類CD123結合。任何已知CD123結合域可用於本發明。在一個實施例中，CD123之抗原結合域為描述於例如以引用之方式併入本文中之PCT公開案WO2014/130635中的抗體、抗原結合片段或CAR之抗原結合部分，例如CDR或VH及VL。在一個實施例中，CD123之抗原結合域為描述於例如以引用之方式併入本文中之PCT公開案WO/2016/028896中的抗體、抗原結合片段或CAR之抗原結合部分，例如CDR或VH及VL。在一個實施例中，CD123之抗原結合域為描述於以下中的抗體、抗原結合片段或CAR之抗原結合部分，例如CDR，例如以引用之方式併入本文中的PCT公開案WO1997/024373、WO2008/127735 (例如，26292、32701、37716或32703之CD123結合域)、WO2014/138805 (例如，CSL362之CD123結合域)、WO2014/138819、WO2013/173820、WO2014/144622、WO2001/66139、WO2010/126066 (例如，Old4、Old5、Old17、Old19、New102或Old6中之任一者之CD123結合域)、WO2014/144622、WO2016/028896或US2009/0252742。在實施例中，抗原結合域為或來源於鼠類抗人類CD123結合域。在實施例中，抗原結合域為人類化抗體或抗體片段，例如scFv域。在一實施例中，抗原結合域為與人類CD123結合的人類抗體或抗體片段。在實施例中，抗原結合域為包括輕鏈可變區(VL)及重鏈可變區(VH)的scFv域。VL及VH可藉由本文所描述之例如包含序列

GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 142)的連接子連接且可呈任何定向，例如VL-連接子-VH或VH-連接子-VL。

【0651】在一些實施例中，CAR之抗原結合域靶向B細胞抗原。在一實施例中，B細胞抗原為優先或特異性地表現於B細胞之表面上的抗原。抗原可表現於以下類型之B細胞中之任一者之表面上：祖代B細胞(例如，pre-B細胞或pro-B細胞)、早期pro-B細胞、後期pro-B細胞、大pre-B細胞、小pre-B細胞、不成熟B細胞(例如原生B細胞、成熟B細胞、血漿B細胞、漿母細胞、記憶B細胞、B-1細胞、B-2細胞、邊緣區B細胞、濾泡B細胞、生髮中心B細胞或調節B細胞(Breg)。

【0652】本發明提供可靶向以下抗原之CAR：CD19；CD123；CD22；CD30；CD171；CS-1；C類凝集素樣分子-1，CD33；表皮生長因子受體變異體III (EGFRvIII)；神經節苷脂G2 (GD2)；神經節苷脂GD3；TNF受體家族成員；B細胞成熟抗原；Tn抗原((Tn Ag)或(GalNAcα-Ser/Thr))；前列腺特異性膜抗原(PSMA)；受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (ROR1)；Fms樣酪胺酸激酶3 (FLT3)；腫瘤相關糖蛋白72 (TAG72)；CD38；CD44v6；癌胚抗原(CEA)；上皮細胞黏附分子(EPCAM)；B7H3 (CD276)；KIT (CD117)；介白素13受體次單元α-2；間皮素；介白素11受體α (IL-11Ra)；前列腺幹細胞抗原(PSCA)；蛋白酶絲胺酸21；血管內皮生長因子受體2 (VEGFR2)；Lewis(Y)抗原；CD24；血小板衍生生長因子受體β (PDGFR-β)；階段特異性胚抗原-4 (SSEA-4)；CD20；葉酸受體α；受體酪胺酸-蛋白激酶ERBB2 (Her2/neu)；細胞表面相關黏蛋白1 (MUC1)；表皮生長因子受體(EGFR)；神經細胞黏附分子(NCAM)；前列腺酶；前列腺酸性磷酸酶

(PAP)；突變延長因子2 (ELF2M)；肝配蛋白B2；纖維母細胞活化蛋白α (FAP)；類胰島素生長因子1受體(IGF-I受體)，碳酸酐酶IX (CAIX)；β類蛋白酶體(前體，巨蛋白因子)次單元9 (LMP2)；糖蛋白100 (gp100)；由斷點叢集區(BCR)及Abelson鼠類白血病病毒癌基因同源物1 (Abl)組成之癌基因多肽(bcr-abl)；酪胺酸酶；肝配蛋白A類受體2 (EphA2)；岩藻糖GM1；唾液酸基Lewis黏附分子(sLe)；神經節苷脂GM3；轉麩醯胺酸酶5 (TGS5)；高分子量黑素瘤相關抗原(HMWMAA)；O-乙醯基-GD2神經節苷脂(OAcGD2)；葉酸受體β；腫瘤內皮細胞標記物1 (TEM1/CD248)；相關腫瘤內皮細胞標記物7 (TEM7R)；密連蛋白6 (CLDN6)；促甲狀腺激素受體(TSHR)；G蛋白偶合受體C類第5組成員D (GPRC5D)；X染色體開放閱讀框61 (CXORF61)；CD97；CD179a；退行性淋巴瘤激酶(ALK)；聚唾液酸；胎盤特異性1 (PLAC1)；globoH醣醯胺之六醣部分(GloboH)；乳腺分化抗原(NY-BR-1)；尿溶蛋白2 (UPK2)；A型肝炎病毒細胞受體1 (HAVCR1)；腎上腺素受體β3 (ADRB3)；泛連接蛋白3 (PANX3)；G蛋白偶合受體20 (GPR20)；淋巴細胞抗原6複合物，基因座K 9 (LY6K)；嗅覺受體51E2 (OR51E2)；TCR γ替代閱讀框蛋白(TARP)；威爾姆氏腫瘤蛋白(WT1)；癌症/睪丸抗原1 (NY-ESO-1)；癌症/睪丸抗原2 (LAGE-1a)；黑素瘤相關抗原1 (MAGE-A1)；位於染色體12p上之ETS易位變異基因6 (ETV6-AML)；精子蛋白17 (SPA17)；X抗原家族成員1A (XAGE1)；血管生成素結合細胞表面受體2 (Tie 2)；黑素瘤癌睪丸抗原-1 (MAD-CT-1)；黑素瘤癌睪丸抗原-2 (MAD-CT-2)；Fos相關抗原1；腫瘤蛋白p53 (p53)；p53突變體；前列腺蛋白；存活素；端粒酶；前列腺癌腫瘤抗原-1，藉由T細胞1識別之黑素瘤抗原；大鼠肉瘤(Ras)突變體；人類端粒酶逆

轉錄酶(hTERT)；肉瘤易位斷點；細胞凋亡黑素瘤抑制劑(ML-IAP)；ERG (跨膜蛋白酶，絲胺酸2 (TMPRSS2) ETS融合基因)；N-乙醯基葡糖胺基轉移酶V (NA17)；成對盒蛋白Pax-3 (PAX3)；雄激素受體；週期蛋白B1；v-myc禽類髓細胞瘤病病毒癌基因神經母細胞瘤衍生同源物(MYCN)；Ras同源物家族成員C (RhoC)；酪胺酸酶相關蛋白2 (TRP-2)；細胞色素P450 1B1 (CYP1B1)；藉由T細胞識別之CCCTC結合因子(鋅指蛋白)樣鱗狀細胞癌抗原3 (SART3)；成對盒蛋白Pax-5 (PAX5)；頂體蛋白結合蛋白sp32 (OY-TES1)；淋巴細胞特異性蛋白酪胺酸激酶(LCK)；A激酶錨定蛋白4 (AKAP-4)；滑膜肉瘤X斷點2 (SSX2)；糖化終產物受體(RAGE-1)；腎泛素1 (RU1)；腎泛素2 (RU2)；豆球蛋白；人類乳頭狀瘤病毒E6 (HPV E6)；人類乳頭狀瘤病毒E7 (HPV E7)；腸道羧酯酶；熱休克蛋白突變型70-2 (mut hsp70-2)；CD79a；CD79b；CD72；白血球相關免疫球蛋白樣受體1 (LAIR1)；IgA受體之Fc片段(FCAR或CD89)；白血球免疫球蛋白樣受體子族A成員2 (LILRA2)；CD300分子樣家族成員f (CD300LF)；C類凝集素域家族12成員A (CLEC12A)；骨髓基質細胞抗原2 (BST2)；類含EGF樣模組黏蛋白樣激素受體2 (EMR2)；淋巴細胞抗原75 (LY75)；磷脂肌醇蛋白聚醣-3 (GPC3)；類Fc受體5 (FCRL5)；免疫球蛋白λ樣多肽1 (IGLL1)；TNF受體家族成員；Fms樣酪胺酸激酶3 (FLT3)；CD10、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD25、CD37、CD38、CD53、CD72、CD73、CD74、CD75、CD77、CD79a、CD79b、CD80、CD81、CD82、CD83、CD84、CD85、ROR1、BCMA、CD86及CD179b。可由本文所描述之CAR靶向的其他B細胞抗原包括：CD1a、CD1b、CD1c、CD1d、CD2、CD5、CD6、CD9、

CD11a、CD11b、CD11c、CD17、CD18、CD26、CD27、CD29、CD30、CD31、CD32a、CD32b、CD35、CD38、CD39、CD40、CD44、CD45、CD45RA、CD45RB、CD45RC、CD45RO、CD46、CD47、CD48、CD49b、CD49c、CD49d、CD50、CD52、CD54、CD55、CD58、CD60a、CD62L、CD63、CD63、CD68 CD69、CD70、CD85E、CD85I、CD85J、CD92、CD95、CD97、CD98、CD99、CD100、CD102、CD108、CD119、CD120a、CD120b、CD121b、CD122、CD124、CD125、CD126、CD130、CD132、CD137、CD138、CD139、CD147、CD148、CD150、CD152、CD162、CD164、CD166、CD167a、CD170、CD175、CD175s、CD180、CD184、CD185、CD192、CD196、CD197、CD200、CD205、CD210a、CDw210b、CD212、CD213a1、CD213a2、CD215、CD217、CD218a、CD218b、CD220、CD221、CD224、CD225、CD226、CD227、CD229、CD230、CD232、CD252、CD253、CD257、CD258、CD261、CD262、CD263、CD264、CD267、CD268、CD269、CD270、CD272、CD274、CD275、CD277、CD279、CD283、CD289、CD290、CD295、CD298、CD300a、CD300c、CD305、CD306、CD307a、CD307b、CD307c、CD307d、CD307e、CD314、CD315、CD316、CD317、CD319、CD321、CD327、CD328、CD329、CD338、CD351、CD352、CD353、CD354、CD355、CD357、CD358、CD360、CD361、CD362及CD363。

【0653】在另一實施例中，由CAR靶向之抗原係選自CD19、BCMA、CD20、CD22、FcRn5、FcRn2、CS-1及CD138。在一實施例

中，由CAR靶向之抗原為CD19。在一實施例中，由CAR靶向之抗原為CD20。在一實施例中，由CAR靶向之抗原為CD22。在一實施例中，由CAR靶向之抗原為BCMA。在一實施例中，由CAR靶向之抗原為FcRn5。在一實施例中，由CAR靶向之抗原為FcRn2。在一實施例中，由CAR靶向之抗原為CS-1。在一實施例中，由CAR靶向之抗原為CD138。

【0654】 在一個實施例中，CAR (例如由本發明細胞(例如，亦表現CAR之細胞)表現的CAR)之抗原結合域可經選擇使得靶向較佳B細胞群體。舉例而言，在需要靶向B調節細胞之一實施例中，抗原結合域經選擇靶向表現於調節B細胞上而不表現於其他B細胞群體(例如血漿B細胞及記憶B細胞)上的抗原。表現於調節B細胞上之細胞表面標記物包括：CD19、CD24、CD25、CD38或CD86， 或 描 述 於He等 人,2014, *J Immunology Research*, 文章ID 215471中之標記物。當需要靶向超過一種類型之B細胞時，可選擇靶向由所有待靶向B細胞表現之抗原的抗原結合域。

【0655】

CAR跨膜域

在各種實施例中，關於跨膜域，CAR可經設計以包含連接至CAR之胞外域之跨膜域。跨膜域可包括一或多個鄰近跨膜區的額外胺基酸，例如一或多個與衍生出跨膜蛋白之蛋白的胞外區相關的胺基酸(例如，胞外區之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10至15個胺基酸)及/或一或多個與衍生出跨膜蛋白之蛋白的胞內區域相關的額外胺基酸(例如，胞內區之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10至15個胺基酸)。在一個態樣中，跨膜域為與CAR之其他域中之一者相關的跨膜域。在一些情況下，跨膜域可藉由胺基

酸取代選擇或修飾以避免此類域與相同或不同表面膜蛋白之跨膜域結合，例如將與受體複合物之其他成員的相互作用減至最少。在一個態樣中，跨膜域能夠與表現CAR之細胞的細胞表面上之另一CAR均二聚。在不同態樣中，跨膜域之胺基酸序列可經修飾或經取代以使與相同CART中存在之原生結合搭配物之結合域的相互作用減至最少。

【0656】 跨膜域可來源於天然或重組來源。在來源為天然時，該域可來源於任何膜結合蛋白或跨膜蛋白。在一個態樣中，每當CAR已結合至標靶時，跨膜域能夠向胞內域傳導信號。特定用於本發明中之跨膜域可包括至少例如T細胞受體、CD28、CD27、CD3 ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154之α、β或ξ鏈之跨膜區。在一些實施例中，跨膜域可包括至少以下之跨膜區：例如KIR2DS2、OX40、CD2、CD27、LFA-1 (CD11a、CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD160、CD19、IL2R β、IL2R γ、IL7R α、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKG2D、

NKG2C。

【0657】 在一些情況下，跨膜域可經由鉸鏈(例如來自人類蛋白之鉸鏈)連接至CAR之胞外區，例如CAR之抗原結合域。舉例而言，在一個實施例中，鉸鏈可為人類Ig (免疫球蛋白)鉸鏈，例如IgG4鉸鏈，或CD8a鉸鏈。在一個實施例中，鉸鏈或間隔子包含SEQ ID NO: 147之胺基酸序列(例如，由其組成)。在一個態樣中，跨膜域包含SEQ ID NO: 155之跨膜域(例如，由其組成)。

【0658】 在一個態樣中，鉸鏈或間隔子包含IgG4鉸鏈。舉例而言，在一個實施例中，鉸鏈或間隔子包含以下胺基酸序列之鉸鏈：ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM (SEQ ID NO: 149)。在一些實施例中，鉸鏈或間隔子包含由以下核苷酸序列編碼之鉸鏈：GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAA

GGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAG
CAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCC
CCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG
CCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
GAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGT
GCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCCGGCTGACCGT
GGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGT
GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAG
CCTGTCCCTGGGCAAGATG (SEQ ID NO: 150)。

【0659】在一態樣中，鉸鏈或間隔子包含IgD鉸鏈。舉例而言，在一個實施例中，鉸鏈或間隔子包含以下胺基酸序列之鉸鏈：RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKE KEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFV VGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRS LWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLLASSDPP EAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTF WAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH (SEQ ID NO: 151)。在一些實施例中，鉸鏈或間隔子包含由以下核苷酸序列編碼之鉸鏈：AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCATCTA GTGTTCCTACTGCACAGCCCCAGGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAG CTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGGGA GGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGG GAGACCAAGACCCCTGAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGC

GTCTATCTCTTGACTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATA
AGGCCACCTTTACATGTTTCGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGC
CCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGAAAGGTACCCACAGGGGGGGT
TGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCA
GCACTCAAGACTCACCCTTCCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGAC
CTCTGTCACATGTACTCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCCACAGCGTC
TGATGGCCCTTAGAGAGCCAGCCGCCCAGGCACCAGTTAAGCTTA
GCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCAGAGGCCGCCAGCTG
GCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCCAACATCTTGCTC
ATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCT
CCAGCCCGGCCCCCACCCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGGCCT
GGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCACCTAGCCCCCAGCCAGCCA
CATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAGCAGGACCCTGCTAAA
TGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGACTGACCATT (SEQ ID NO: 152)。

【0660】 在一個態樣中，跨膜域可為重組的，在此情況下，其將主要包含疏水性殘基，諸如白胺酸及纈胺酸。在一個態樣中，重組跨膜域之各端可發現苯丙胺酸、色胺酸及纈胺酸之三聯體。

【0661】 視情況，長度為2與10個胺基酸之間的短寡肽或多肽連接子可在CAR之跨膜域與細胞質區之間形成連接。甘胺酸-絲胺酸二聯體提供尤其適合之連接子。舉例而言，在一個態樣中，連接子包含GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 153)之胺基酸序列。在一些實施例中，連接子由GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC (SEQ ID NO:

154)之核苷酸序列編碼。

【0662】 在一態樣中，鉸鏈或間隔子包含KIR2DS2鉸鏈。

【0663】

細胞質域

CAR之細胞質域或區包括胞內信號傳導域。胞內信號傳導域一般負責CAR已引入其中之免疫細胞之至少一個正常效應功能的活化。

【0664】 用於本文所描述之CAR的胞內信號傳導域之實例包括共同作用以在抗原受體接合後起始信號轉導的T細胞受體(TCR)及輔受體之細胞質序列，以及此等序列及具有相同功能性能力之任何重組序列的任何衍生物或變異體。

【0665】 已知單獨TCR產生之信號不足以完全活化T細胞且亦需要次要及/或協同刺激信號。因此，T細胞活化可據稱由兩個相異類別之細胞質信號傳導序列介導：經由TCR (主要胞內信號轉導域)起始抗原相依主要活化的彼等細胞質信號傳導序列，及以非抗原相依方式起作用以提供次要或協同刺激信號(次要細胞質域，例如共刺激域)的彼等細胞質信號傳導序列。

【0666】 主要信號傳導域以刺激方式或抑制方式調節TCR複合物之主要活化。以刺激方式起作用之主要胞內信號傳導域可含有已知為基於免疫受體酪胺酸之活化模體或ITAM的信號傳導模體。

【0667】 含有在本發明中具有特定用途的主要胞內信號傳導域之ITAM之實例包括TCR ξ、FcR γ、FcR β、CD3 γ、CD3 δ、CD3 ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b、CD278 (亦稱為「ICOS」)、FcεRI、DAP10、DAP12及CD66d之彼等ITAM。在一個實施例中，本發明之CAR

包含胞內信號傳導域，例如CD3-ζ (例如本文所描述之CD3-ζ序列)之主要信號傳導域。

【0668】 在一個實施例中，主要信號傳導域包含經修飾ITAM域，例如相較於原生ITAM域具有改變(例如增加或降低)之活性的突變ITAM域。在一個實施例中，主要信號傳導域包含含有經修飾ITAM之主要胞內信號傳導域，例如含有最佳化及/或截短ITAM之主要胞內信號傳導域。在一實施例中，主要信號傳導域包含一個、兩個、三個、四個或更多個ITAM模體。

【0669】

共刺激信號傳導域

CAR之胞內信號傳導域本身可包含CD3-ξ信號傳導域或其可與適用於本發明之CAR之情形下之任何其他所需胞內信號傳導域組合。舉例而言，CAR之胞內信號傳導域可包含CD3 ξ鏈部分及共刺激信號傳導域。共刺激信號傳導域係指包含共刺激分子之胞內域的CAR之一部分。在一個實施例中，胞內域經設計以包含CD3-ξ之信號傳導域及CD28之信號傳導域。在一個態樣中，胞內域經設計以包含CD3-ξ之信號傳導域及ICOS之信號傳導域。

【0670】 共刺激分子可為除淋巴細胞對抗原之有效反應所需之抗原受體或其配位體以外的細胞表面分子。此類分子之實例包括CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3及與CD83特異性結合之配位體及類似者。舉例而言，CD27共刺激已展現活體外增強人類CART細胞之擴增、效應功能及存活率且活體內加強人類T

細胞持久性及抗腫瘤活性(Song等人. Blood. 2012; 119(3):696-706)。此類共刺激分子之其他實例包括CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp30、NKp44、NKp46、CD160、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2R β、IL2R γ、IL7R α、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、NKG2D、NKG2C及PAG/Cbp。

【0671】 CAR之細胞質部分內之胞內信號傳導序列可以隨機或指定次序彼此連接。視情況，長度在例如2與10個胺基酸之間(例如，2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸)的短寡肽或多肽連接子可形成胞內信號傳導序列之間的連接。在一個實施例中，甘胺酸-絲胺酸二聯體可用作適合連接子。在一個實施例中，單一胺基酸(例如丙胺酸、甘胺酸)可用作適合連接子。

【0672】 在一個態樣中，胞內信號傳導域經設計以包含兩個或更多個(例如2、3、4、5或更多個)共刺激信號傳導域。在一實施例中，兩個或更多個(例如2、3、4、5或更多個)共刺激信號傳導域由連接分子(例如本文所描述之連接分子)分隔開。在一個實施例中，胞內信號傳導域包含兩

個共刺激信號傳導域。在一些實施例中，連接子分子為甘胺酸殘基。在一些實施例中，連接子為丙胺酸殘基。

【0673】在一個態樣中，胞內信號傳導域經設計以包含CD3-ξ之信號傳導域及CD28之信號傳導域。在一個態樣中，胞內信號傳導域經設計以包含CD3-ξ之信號傳導域及4-1BB之信號傳導域。在一個態樣中，4-1BB之信號傳導域為SEQ ID NO: 158之信號傳導域。在一個態樣中，CD3-ξ之信號傳導域為SEQ ID NO: 163之信號傳導域。

【0674】在一個態樣中，胞內信號傳導域經設計以包含CD3-ξ之信號傳導域及CD27之信號傳導域。在一個態樣中，CD27之信號傳導域包含QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP (SEQ ID NO: 161)之胺基酸序列。在一個態樣中，CD27之信號傳導域由以下之核酸序列編碼：AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTG ACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGC ATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTC C (SEQ ID NO: 162)。

【0675】在一個態樣中，本文所描述之表現CAR之細胞可進一步包含第二CAR，例如包括例如針對相同標靶或不同標靶(例如，除本文所描述之癌症相關抗原外的標靶或本文所描述之不同癌症相關抗原，例如CD19、CD33、CLL-1、CD34、FLT3或葉酸受體β)之不同抗原結合域的第二CAR。在一個實施例中，第二CAR包括表現與癌症相關抗原相同之癌細胞類型之標靶之抗原結合域。在一個實施例中，表現CAR之細胞包含靶向第一抗原且包括具有共刺激信號傳導域而不具有主要信號傳導域之胞

內信號傳導域的第一CAR，及靶向第二不同抗原且包括具有主要信號傳導域而不具有共刺激信號傳導域之胞內信號傳導域的第二CAR。儘管不希望受理論束縛，但將共刺激信號傳導域(例如4-1BB、CD28、ICOS、CD27或OX-40)置於第一CAR上且將主要信號傳導域(例如CD3 ζ)置於第二CAR上可限制CAR對表現兩種標靶之細胞的活性。在一個實施例中，表現CAR之細胞包含：第一癌症相關抗原CAR，其包括結合本文所描述之靶抗原之抗原結合域、跨膜域及共刺激域；及第二CAR，其靶向不同靶抗原(例如，表現於與第一靶抗原相同之癌細胞類型上的抗原)且包括抗原結合域、跨膜域及主要信號傳導域。在另一實施例中，表現CAR之細胞包含：第一CAR，其包括結合本文所描述之靶抗原之抗原結合域、跨膜域及主要信號傳導域；及第二CAR，其靶向除第一靶抗原以外的抗原(例如，表現於與第一靶抗原相同之癌細胞類型上之抗原)且包括抗原之抗原結合域、跨膜域及共刺激信號傳導域。

【0676】在另一態樣中，本發明特徵在於表現CAR之細胞(例如，CART細胞)群體。在一些實施例中，表現CAR之細胞群體包含表現不同CAR之細胞的混合物。舉例而言，在一個實施例中，CART細胞之群體可包括：第一細胞，其表現具有本文所描述之癌症相關抗原之抗原結合域的CAR；及第二細胞，其表現具有不同抗原結合域(例如本文所描述之不同癌症相關抗原之抗原結合域，例如不同於藉由由第一細胞表現之CAR之抗原結合域結合之癌症相關抗原的本文所描述之癌症相關抗原之抗原結合域)的CAR。作為另一實例，表現CAR之細胞群體可包括：第一細胞，其表現包括本文所描述之癌症相關抗原之抗原結合域的CAR；及第二細胞，其表現包括除如本文所描述之癌症相關抗原以外的標靶之抗原結合域的

CAR。在一個實施例中，表現CAR之細胞群體包括：例如第一細胞，其表現包括主要胞內信號傳導域之CAR，及第二細胞，其表現包括次要信號傳導域之CAR。

【0677】在另一態樣中，本發明特徵在於：細胞群體，其中群體中之至少一個細胞表現具有本文所描述之癌症相關抗原之抗原結合域地CAR；及第二細胞，其表現另一試劑，例如增強表現CAR之細胞之活性的試劑。舉例而言，在一個實施例中，試劑可為抑制抑制性分子之試劑。在一些實施例中，抑制性分子(例如，PD-1)可降低表現CAR之細胞建立免疫效應反應之能力。抑制性分子之實例包括PD-1、PD-L1、CTLA4、TIM3、CEACAM (CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I類、MHC II類、GAL9、腺苷及TGF (例如，TGFβ)。在一個實施例中，抑制抑制性分子之試劑包含第一多肽，例如與向細胞提供陽性信號之第二多肽(例如本文所描述之胞內信號傳導域)相關的抑制性分子。在一個實施例中，試劑包含例如抑制性分子(諸如PD-1、PD-L1、CTLA4、TIM3、CEACAM (CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及TGF β，或該等中之任一者之片段)之第一多肽，及第二多肽，該第二多肽為本文所描述之胞內信號傳導域(例如，包含共刺激域(例如，41BB、CD27、OX40或CD28，例如如本文所描述)及/或主要信號傳導域(例如，本文所描述之CD3 ζ信號傳導域))。在一個實施例中，試劑包含PD-1或其片段之第一多肽及作為本文所描述之胞內信號傳導域(例如，本

文所描述之CD28信號傳導域及/或本文所描述之CD3 ζ信號傳導域)之第二多肽。

【0678】

相關調節多肽

在一些實施例中，與COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及/或降解域連接之相關異源多肽為調節蛋白。本文提供適用於用於鑑別、選擇或製備能夠產生高產率產物(例如重組或治療多肽)之細胞或細胞株的遺傳控制迴路、細胞及方法中的調節多肽及調節多肽編碼序列。一般而言，調節多肽調節產物(例如重組或治療多肽)之表現。在一些實施例中，調節多肽為基因編輯多肽。在一些實施例中，調節多肽編碼序列處於依賴於一或多個條件活化調節多肽編碼序列之轉錄的控制要素之轉錄控制下。在一些實施例中，調節多肽結合於與重組或治療多肽編碼序列可操作地連接的控制要素，例如啟動子要素。在一些實施例中，調節多肽與控制要素之結合抑制可操作地連接之重組或治療多肽編碼序列之轉錄。在一些實施例中，調節多肽與編碼重組或治療多肽之轉錄物之非轉譯區的序列結合。在一些實施例中，調節多肽與重組或治療多肽之轉錄物之非轉譯區的結合抑制重組或治療多肽編碼序列之轉譯。在一些實施例中，調節多肽與重組或治療多肽編碼序列之編碼序列結合。在一些實施例中，調節多肽與重組或治療多肽之編碼序列的結合抑制重組或治療多肽編碼序列之轉錄、轉譯或轉錄及轉譯。

【0679】 預期本發明對特定調節多肽不具特異性。例示性調節多肽包括(但不限於)：Cas9分子、TALE分子及鋅指分子。在一些實施例中，調節多肽為此項技術中已知之Cas相關蛋白。在一些實施例中，調節多肽

為來自I型、II型或III型CRISPR/Cas系統之蛋白(例如，如K. S. Makarova等人，Nat. Rev. Microbiol. 9, 467 (2011)；K. S. Makarova, N. V. Grishin, S. A. Shabalina, Y. I. Wolf, E. V. Koonin, Biol. Direct 1, 7 (2006)；或K. S. Makarova, L. Aravind, Y. I. Wolf, E. V. Koonin, Biol. Direct 6, 38 (2011)中所描述)。

【0680】 在一些實施例中，調節多肽為Cas9分子。為Cas9分子之調節多肽需要一或多個(例如，一個、兩個、三個、四個或更多個)適合gRNA來抑制重組或治療多肽之表現。

【0681】 在一些實施例中，調節多肽為TALE分子。

【0682】 在一些實施例中，調節多肽為鋅指分子。

【0683】 在一些實施例中，調節多肽為第一控制要素(例如第一啟動子要素)之內源調節因子。在一實施例中，編碼調節多肽之內源基因無活性，例如已基因剔除或突變而產生功能缺失。

【0684】

Cas9分子及CRISPR/CAS系統之其他組分

在一些實施例中，與COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及/或降解域連接之相關異源多肽為Cas9分子、Cas12分子、Cas13分子或CRISPR/CAS系統之另一組分(例如，核糖核蛋白(RNP)分子)。對於使用CRISPR/CAS系統之基因療法，一個重要考慮因素為限制由Cas分子(例如，Cas9分子)之脫靶活性引起的副作用。將降解決定子(例如本文所描述之COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽，例如本文所描述之HilD標記或CARB標記)融合至CRISPR/CAS系統之組分(例如，Cas9分子或RNP分子)有助於產生CRISPR/CAS系統之活性例如在產生副

作用之情況下可由本文所描述之降解化合物調節的基因療法。

【0685】待用於本發明之遺傳控制迴路、細胞及方法的Cas9分子可包含來源於多個物種之多肽。另外，來自一個物種中之Cas9分子之一或多個域可與來自另一物種中(例如融合蛋白中)之Cas9分子之一或多個域組合。額外包含Cas9多肽之物種包括：西瓜嗜酸菌(*Acidovorax avenae*)、胸膜肺炎放線桿菌(*Actinobacillus pleuropneumoniae*)、琥珀酸放線桿菌(*Actinobacillus succinogenes*)、豬放線桿菌(*Actinobacillus suis*)、放線菌屬(*Actinomyces sp.*)、脫氮嗜脂環菌(*cycliphilus* denitrificans)、少食胞菌(*Aminomonas paucivorans*)、蠟樣芽胞桿菌(*Bacillus cereus*)、史氏芽孢桿菌(*Bacillus smithii*)、蘇雲金芽孢桿菌(Bacillus thuringiensis)、擬桿菌屬、瑪麗娜胚小梨形菌(*Blastopirellula marina*)、慢生根瘤菌屬、側孢短芽孢桿菌(*Brevibacillus laterosporus*)、大腸彎曲桿菌(*Campylobacter coli*)、空腸彎曲桿菌(*Campylobacter jejuni*)、拉氏彎曲桿菌(*Campylobacter lari*)、普尼側螺旋菌候選種(*Candidatus Puniceispirillum*)、解纖維梭菌(*Clostridium cellulolyticum*)、產氣莢膜梭菌(*Clostridium perfringens*)、擁擠棒狀桿菌(*Corynebacterium accolens*)、白喉棒狀桿菌(*Corynebacterium diphtheria*)、馬氏棒狀桿菌(*Corynebacterium matruchotii*)、斯波玫瑰桿菌(*Dinoroseobacter shibae*)、細長真桿菌(*Eubacterium dolichum*)、γ變形桿菌(*gamma proteobacterium*)、重氮營養葡糖醋桿菌(*Gluconacetobacter diazotrophicus*)、副流感嗜血桿菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、生痰嗜血桿菌(*Haemophilus sputorum*)、加拿大螺旋桿菌(*Helicobacter canadensis*)、同性戀螺旋桿菌(*Helicobacter cinaedi*)、鼬鼠螺旋桿菌

(*Helicobacter mustelae*)、多營養泥桿菌(*Ilyobacter polytropus*)、金格桿菌(*Kingella kingae*)、捲曲乳桿菌(*Lactobacillus crispatus*)、伊氏李斯特菌(*Listeria ivanovii*)、單核球增多性李氏菌(*Listeria monocytogenes*)、李斯特氏菌(*Listeriaceae bacterium*)、甲基孢囊菌屬(*Methylocystis sp.*)、甲烷氧化菌(*Methylosinus trichosporium*)、羞怯動彎桿菌(*Mobiluncus mulieris*)、桿狀奈瑟氏菌(*Neisseria bacilliformis*)、灰色奈瑟球菌(*Neisseria cinerea*)、淺黃奈瑟氏菌(*Neisseria flavescens*)、乳糖奈瑟氏菌(*Neisseria lactamica*)、腦膜炎雙球菌(*Neisseria meningitidis*)、奈瑟氏菌屬(*Neisseria sp.*)、瓦茨瓦爾西奈瑟氏菌(*Neisseria wadsworthii*)、亞硝化單胞菌屬(*Nitrosomonas sp.*)、食清潔劑細小棒菌(*Parvibaculum lavamentivorans*)、多殺巴斯德菌(*Pasteurella multocida*)、琥珀酸考拉桿菌(*Phascolarctobacterium succinatutens*)、丁香羅爾斯頓菌(*Ralstonia syzygii*)、沼澤紅假單胞菌(*Rhodopseudomonas palustris*)、小紅卵菌屬(*Rhodovulum sp.*)、米氏西蒙斯氏菌(*Simonsiella muelleri*)、鞘脂單胞菌屬(*Sphingomonas sp.*)、威尼亞芽孢乳桿菌(*Sporolactobacillus vineae*)、路鄧葡萄球菌(*Staphylococcus lugdunensis*)、鏈球菌屬(*Streptococcus sp.*)、罕見小球菌屬(*Subdoligranulum sp.*)、運動替斯崔納菌(*Tistrella mobilis*)、螺旋體屬(*Treponema sp.*)或愛勝蚓蟲腎桿菌(*Verminephrobacter eiseniae*)。

【0686】Cas12分子(例如，Cas12a、Cas12b及Cas12c)已揭示於例如Chen等人，Science. 2018 Apr 27;360(6387):436-439及Shmakov等人，Nat Rev Microbiol. 2017 Mar;15中。(3):169-182，該等文獻以全文引用之方式併入本文中 CRISPR-Cas12a (Cpf1)蛋白為結合DNA且產生

靶雙股DNA斷裂的RNA導引酶。如同CRISPR-Cas9，Cas12亦為基因組編輯之適用工具。適用於基因編輯之額外Cas分子包括(但不限於)Cas13，例如Cas13a、Cas13b及Cas13c，如例如WO2017219027及Shmakov等人，Nat Rev Microbiol. 2017 Mar;15(3):169-182中所揭示，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，相關異源多肽為Cas12。在一些實施例中，相關異源多肽為Cas13。

【0687】

Cas9結構及活性

晶體結構可供用於天然存在之Cas9多肽(Jinek等人，Science, 343(6176):1247997, 2014)及具有嚮導RNA之化膿性鏈球菌Cas9(例如，crRNA及tracrRNA之合成融合體)(Nishimasu等人，Cell, 156:935-949, 2014；及Anders等人，Nature, 2014, doi: 10.1038/nature13579)。

【0688】在一實施例中，Cas9分子或Cas9多肽包含以下域中之一或多者：RuvC樣域及HNH樣域。在一實施例中，Cas9分子或Cas9多肽為dCas9分子或dCas9多肽，且dCas9分子或dCas9多肽包含RuvC樣域，例如不具有核酸酶活性之RuvC樣域，及/或HNH樣域，例如不具有核酸酶活性之HNH樣域。

【0689】在一實施例中，Cas9分子或Cas9多肽可包括超過一個RuvC樣域(例如，一個、兩個、三個或更多個RuvC樣域)。在一實施例中，RuvC樣域包含改變其活性之一或多個突變，使得RuvC域不裂解DNA或具有降低之DNA裂解活性。在一實施例中，RuvC樣域之長度為至少5、6、7、8個胺基酸，但長度不大於20、19、18、17、16或15個胺基酸。在一實施例中，Cas9分子或Cas9多肽包含長度約10至20個胺基酸(例

如約15個胺基酸)之N端RuvC樣域。

【0690】在一實施例中，Cas9分子或Cas9多肽可包括超過一個HNH樣域(例如，一個、兩個、三個或更多個HNH樣域)。在一實施例中，HNH樣域包含改變其活性之一或多個突變，使得HNH樣域不裂解DNA或具有降低之DNA裂解活性。在一實施例中，HNH樣域之長度為至少15、20、25個胺基酸，但長度不大於40、35或30個胺基酸，例如長度為20至35個胺基酸，例如長度為25至30個胺基酸。

【0691】在實施例中，Cas9分子或Cas9多肽具有與gRNA分子相互作用及與gRNA分子結合定位至核心靶域之能力，但不能裂解靶核酸或不能以高效速率裂解。不具有裂解活性或不具有顯著裂解活性之Cas9分子本文中被稱作dCas9分子或dCas9多肽。舉例而言，dCas9分子或dCas9多肽可缺乏裂解活性或具有實質上較少，例如參考Cas9分子或Cas9多肽之小於20%、10%、5%、1%或0.1%之裂解活性，如藉由此項技術中已知之分析或本文所描述之分析所量測。

【0692】

靶向及PAM

Cas9分子或Cas9多肽為可與嚮導RNA (gRNA)分子相互作用且與gRNA分子共同定位至包含標靶域及PAM序列之位點的多肽。

【0693】在一實施例中，Cas9分子或Cas9多肽與靶核酸相互作用之能力為PAM序列相依的。PAM序列為靶核酸中之序列。來自不同細菌物種之Cas9分子可識別不同序列模體(例如，PAM序列)。Cas9分子可經工程改造以改變Cas9分子之PAM特異性。例示性天然存在之Cas9分子描述於Chylinski等人，RNA Biology 2013 10:5, 727-737中。

【0694】

Cas9結構之改變

在一些實施例中，一或多個突變可存在於Cas9分子或Cas9多肽之例如一或多個RuvC樣域(例如N端RuvC樣域、HNH樣域、RuvC樣域及HNH樣域外部之區域)中。在一些實施例中，突變存在於RuvC樣域、例如N端RuvC樣域中。在一些實施例中，突變存在於HNH樣域中。在一些實施例中，突變存在於RuvC樣域(例如N端RuvC樣域)及HNH樣域兩者中。

【0695】 在一實施例中，Cas9分子或Cas9多肽(例如dCas9分子或dCas9多肽)包含如下胺基酸序列：

與本文中所描述之任何Cas9分子序列或天然存在之Cas9分子序列具有60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同源性；

相較於本文中所描述之任何Cas9分子序列或天然存在之Cas9分子序列，不超過2%、5%、10%、15%、20%、30%或40%之胺基酸殘基不同；

至少1、2、5、10或20個胺基酸但不超過100、80、70、60、50、40或30個胺基酸不同於本文中所描述之任何Cas9分子序列或天然存在之Cas9分子序列；或

與本文所描述之任何Cas9分子序列或天然存在之Cas9分子序列一致，例如來自本文中所列或Chylinski等人，RNA BIOLOGY 2013 10:5, 727-737；Hou等人，PNAS早期版本2013, 1-6中所描述之物種的Cas9分子。在一實施例中，Cas9分子或Cas9多肽包含以下活性中之一或多者：解螺旋酶活性；或與gRNA分子一起定位至靶核酸的能力。在一實施例

中，Cas9分子或Cas9多肽不包含切口酶(nickase)活性或雙股裂解活性(例如，核酸內切酶及/或核酸外切酶活性)。

【0696】 可發生於參考化膿性鏈球菌序列之RuvC域或HNH域中之例示性突變包括：D10A、E762A、H840A、N854A、N863A及/或D986A。

【0697】 例示性Cas9多肽及Cas9域序列可見於WO2015/157070之表50至表54中。

【0698】

dCas9多肽

在一實施例中，與COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及/或降解域連接之相關異源多肽為dCas9分子，例如相較於參考Cas9分子在RuvC域及/或HNH域中包含一或多個差異的dCas9多肽，且dCas9分子或dCas9多肽不裂解核酸或以比野生型顯著更低之效率(例如當在裂解分析中與野生型進行比較時)裂解，例如如本文所描述，相較於參考Cas9分子減少小於50%、25%、10%或1%，如藉由本文所描述之分析所量測。

【0699】 Cas9蛋白之兩個DNA裂解域中之關鍵殘基突變(例如，D10A及H840A突變)使得產生無催化活性Cas9 (亦稱為死亡Cas9之dCas9)分子。無酶活性之Cas9(例如dCas9)與gRNA複合且定位至特異於gRNA之靶向域的DNA序列；然而，其不裂解靶DNA。無酶活性之Cas9 (例如，dCas9)分子可在募集至編碼序列中之早期區域時阻礙轉錄。額外抑制可藉由使轉錄抑制域(例如KRAB、SID或ERD)融合至無酶活性之Cas9(例如dCas9)及將其募集至靶序列(例如基因之起始密碼子之序列3'之1000bp內或起始密碼子之控制要素、例如啟動子要素、例如5'之500 bp內)來達成。

靶向啟動子之DNase I超敏位點(DHS)(例如，藉由使gRNA與DHS互補)可為基因抑制(例如重組或治療多肽編碼序列之抑制)之額外策略，因為該等區域更可能接近無酶活性之Cas9 (例如dCas9)且亦很可能具有用於內源轉錄因子之位點。儘管不希望受理論束縛，但本文預期阻斷內源轉錄因子或RNA聚合酶之結合位點將有助於下調基因表現，例如重組或治療多肽編碼序列之表現。在一實施例中，一或多個無酶活性之Cas9 (例如dCas9)分子可用於阻斷一或多個內源轉錄因子之結合。在另一實施例中，無酶活性之Cas9 (例如dCas9)分子可與效應子域(例如抑制域、活化域、甲基化酶等)融合。無酶活性之Cas9 (例如dCas9)與效應子域之融合使得能夠將效應子募集至特異於gRNA之任何DNA位點。改變染色體狀態會導致減少靶基因之表現。與一或多個染色體修飾蛋白融合的一或多個無酶活性之Cas9 (例如dCas9)分子可用於改變染色體狀態。

【0700】 在一實施例中，gRNA分子可為控制要素(例如，啟動子要素)(例如與重組或治療多肽編碼序列可操作地連接之控制要素)之標靶。在一實施例中，gRNA分子可為編碼重組或治療多肽之序列之標靶。

【0701】

TALE分子

在一些實施例中，與COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及/或降解域連接之相關異源多肽為轉錄活化因子樣效應子(TALE)分子或TALE多肽。當在本文中使用術語分子或TALE多肽時，其係指包含多個可位於或定位至特異於TALE DNA結合重複域(TALE DBD)之核酸位置的TALE DBD的分子或多肽。當在本文中使用術語TALE分子或TALE多肽時，其係指天然存在之TALE分子及經工程改造、改變或修飾

之TALE分子或TALE多肽，其例如至少一個胺基酸殘基不同於參考序列，例如此項技術中已知之最類似之天然存在TALE分子。

【0702】當在本文中使用術語TALE DBD時，其係指33-35胺基酸模體，在模體之位置12及13處包括兩個高變殘基(亦即，重複可變二殘基，RVD)。TALE DNA結合域(DBD)之RVD特異於DNA鹼基對或TALE DBD具有結合親和力之鹼基對。當將TALE DBD組合於TALE分子或TALE多肽內之陣列中時，TALE DBD(及其RVD)之次序決定TALE分子或TALE多肽對其具有結合親和力之DNA序列。天然存在之TALE多肽及TALE DBD由黃單孢菌屬(*Xanthomonas*)細菌產生。

【0703】當在本文中使用術語重複可變二殘基(RVD)時，其係指TALE DBD之位置12及13處的兩個高變胺基酸殘基。RVD決定TALE DBD之DNA鹼基對親和力。RVD之所有可能組合及其各別鹼基對親和力為此項技術中已知的。參見例如Cong L., 等人Nat Commun. 2012年7月24日; (3):968；Juillerat A.,等人Sci Rep. 2015年1月30日; 5():8150；Miller J. C.等人 Nat Methods 12, 465-471 (2015)；Streubel J.,等人 Nat Biotechnol 30, 593-595 (2012)；及Yang J. 等人 Cell Res 24, 628-631 (2014)，其全文以引用之方式併入本文中。涵蓋用於本文所描述之抑制多肽(例如TALE分子)之所有可能RVD。

【0704】當在本文中使用術語TALE DBD陣列時，其係指TALE分子或TALE多肽內之TALE DBD之屬性及次序(例如各TALE DBD之RVD)。TALE DBD陣列決定TALE分子或TALE多肽之序列特異性結合親和力。

【0705】在一些實施例中，抑制多肽為TALE分子或TALE多肽。來

自任何黃單孢菌屬物種之TALE DBD及TALE多肽可用於供鑑別、選擇或製備能夠產生高產率本文所描述之產物(例如重組或治療多肽)之細胞或細胞株的遺傳控制迴路、細胞及方法。在一些實施例中，抑制多肽為天然存在之TALE分子或TALE多肽。在一些實施例中，抑制多肽為工程改造TALE分子或TALE多肽，亦即一或多個胺基酸不同於天然存在之TALE分子或TALE多肽或不同於此項技術中已知之另一工程改造TALE分子或TALE多肽的TALE分子或TALE多肽。

【0706】 在一些實施例中，工程改造TALE分子或TALE多肽包含如下胺基酸序列：

與本文中所描述之任何TALE分子序列或天然存在之TALE分子序列具　有60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同源性；

相較於本文中所描述之任何TALE分子序列或天然存在之TALE分子序列，不超過2%、5%、10%、15%、20%、30%或40%之胺基酸殘基不同；

至少1、2、5、10或20個胺基酸但不超過100、80、70、60、50、40或30個胺基酸不同於本文中所描述之任何TALE分子序列或天然存在之TALE分子序列；或

與本文所描述之任何TALE分子序列或天然存在之TALE分子序列一致，例如來自本文所列或本文中參考之公開案中所描述之物種的TALE分子。

【0707】 在一些實施例中，TALE分子定位至特異於TALE分子之TALE DBD陣列的靶DNA序列。在一些實施例中，TALE分子可在募集至

編碼序列(例如重組或治療多肽之編碼序列)中之早期區域時阻斷轉錄。在一些實施例中，TALE分子可在募集至與重組或治療多肽編碼序列可操作地連接之控制要素(例如啟動子要素)時阻斷轉錄。在一些實施例中，額外抑制可藉由使轉錄抑制域(例如KRAB、SID或ERD)融合至TALE分子從而使得能夠將效應子募集至特異於TALE DBD陣列之任何DNA位點來達成。

【0708】 在一些實施例中，TALE分子包含兩個或更多個(例如，2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多個)TALE DBD。

【0709】 在一些實施例中，抑制多肽(例如TALE分子)之TALE DBD陣列特異於靶DNA序列。在一些實施例中，特異於TALE DBD陣列之靶序列包含在與重組或治療多肽編碼序列可操作地連接之控制要素(例如啟動子要素)內。在一些實施例中，特異於TALE DBD陣列之靶序列包含於重組或治療多肽編碼序列。

【0710】 用於供鑑別、選擇或製備能夠產生本文所描述之高產率產物(例如重組或治療多肽)之細胞或細胞株的遺傳控制迴路、細胞及方法的例示性天然存在及工程改造TALE多肽序列以及用於設計及測試TALE多肽之方法可見於此項技術中之例如Zhang F,等人 Nat Biotechnol. 2011; 29:149-153；Geissler R,等人PLoS One. 2011; 6:e19509；Garg A,等人 Nucleic Acids Res. 2012；Bultmann S, 等人 Nucleic Acids Res. 2012; 40:5368-5377；Cermak T, 等人Efficient design and assembly of custom

TALEN and other TAL effector-based constructs for DNA targeting. Nucleic Acids Res. 2011; 39:e82；Cong L,等人Nat Commun. 2012; 3:968；及Miller JC,等人Nat Biotechnol. 2011; 29:143-148中，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0711】

鋅指分子

在一些實施例中，與COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及/或降解域連接的相關異源多肽為鋅指分子。當在本文中使用術語鋅指分子時，其係指包含多個鋅指域(ZFD)之分子或多肽。鋅指分子對特異性DNA序列具有親和力，該特異性DNA序列由鋅指分子包含之ZFD之屬性及次序決定。

【0712】 當在本文中使用術語鋅指域(ZFD)時，其係指以序列特異性方式結合DNA且需要結合DNA之鋅離子配位體的多肽家族中之任一者。已研究及表徵許多ZFD家族(參見例如Krishna, SS.,等人 Nucl. Acids Res. (2003) 31 (2): 532-550)。本發明涵蓋可包含熟習此項技術者已知之任何類型或來源之ZFD的鋅指分子。不欲受限於任何特定類型之ZFD，本發明涵蓋包含Cys_2His_2 ZFD (其為此項技術中最普遍且深入研究之ZFD)的鋅指分子。Cys_2His_2 ZFD包含形成反向平行β摺疊及α螺旋的兩個β鏈。α螺旋之位置1、1、2、3、5及6已知特異於藉由與DNA鹼基對相互作用而特異性結合的DNA序列。在一實施例中，Cys_2His_2 ZFD可對3鹼基對靶序列具有特異性結合親和力。在一實施例中，Cys_2His_2 ZFD可以情形特異性方式(亦即取決於鋅指分子內之相鄰ZFD之呈現及屬性)特異性地與鄰近靶序列之額外鹼基對相互作用。

【0713】 當在本文中使用術語鋅指域陣列或ZFD陣列時，其係指鋅指分子或鋅指多肽內之ZFD的屬性及次序。ZFD陣列決定鋅指分子或鋅指多肽之序列特異性結合親和力。

【0714】 在一些實施例中，抑制多肽為鋅指分子或鋅指多肽。來自任何物種(例如，哺乳動物物種，例如人類)之ZFD及鋅指多肽可用於供鑑別、選擇或製備能夠產生本文所描述之高產率產物(例如重組或治療多肽)之細胞或細胞株的遺傳控制迴路、細胞及方法中。在一些實施例中，抑制多肽為天然存在之鋅指分子或鋅指多肽。在一些實施例中，抑制多肽為工程改造鋅指分子或鋅指多肽，亦即一或多個胺基酸不同於天然存在之鋅指分子或鋅指多肽或不同於此項技術中已知之另一工程改造鋅指分子或鋅指多肽的鋅指分子或鋅指多肽。

【0715】 在一些實施例中，工程改造鋅指分子或鋅指多肽包含如下胺基酸序列：

與本文中所描述之任何鋅指分子序列或天然存在之鋅指分子序列具有60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同源性；

相較於本文中所描述之任何鋅指分子序列或天然存在之鋅指分子序列，不超過2%、5%、10%、15%、20%、30%或40%之胺基酸殘基不同；

至少1、2、5、10或20個胺基酸但不超過100、80、70、60、50、40或30個胺基酸不同於本文中所描述之任何鋅指分子序列或天然存在之鋅指分子序列；或

與本文所描述之任何鋅指分子序列或天然存在之鋅指分子序列一

致，例如來自本文所列或本文中參考之公開案中所描述之物種的鋅指分子。

【0716】 在一些實施例中，鋅指分子定位至特異於鋅指分子之ZFD陣列的靶DNA序列。在一些實施例中，鋅指分子可在募集至編碼序列(例如重組或治療多肽之編碼序列)中之早期區域時阻斷轉錄。在一些實施例中，鋅指分子可在募集至與重組或治療多肽編碼序列可操作地連接之控制要素(例如啟動子要素)時阻斷轉錄。在一些實施例中，額外抑制可藉由使轉錄抑制域(例如KRAB、SID或ERD)融合至鋅指分子從而使得能夠將效應子募集至特異於ZFD陣列之任何DNA位點來達成。

【0717】 在一些實施例中，鋅指分子包含兩個或更多個(例如，2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多個)ZFD。在一些實施例中，ZFD陣列可自具有已知靶序列親和力之ZFD構築以產生具有所需特異性靶序列之鋅指分子或鋅指多肽。

【0718】 在一些實施例中，抑制多肽(例如鋅指分子)之ZFD陣列特異於靶DNA序列。在一些實施例中，特異於ZFD陣列之靶序列包含於與重組或治療多肽編碼序列可操作地連接之控制要素(例如啟動子要素)內。在一些實施例中，特異於ZFD陣列之靶序列包含於重組或治療多肽編碼序列。

【0719】 用於供鑑別、選擇或製備能夠產生本文所描述之高產率產物(例如重組或治療多肽)之細胞或細胞株的遺傳控制迴路、細胞及方法的例示性天然存在及工程改造鋅指多肽序列以及用於設計及測試鋅指多肽之

方法可見於此項技術中之例如Wolfe SA, 等人Annu Rev Biophys Biomol Struct. 2000; 29:183-212；Pabo CO,等人Annu Rev Biochem. 2001; 70:313-340；Greisman HA, Pabo CO. Science. 1997; 275:657-661；Isalan M, 等人，Proc Natl Acad Sci U S A. 1997; 94:5617-5621；Wolfe SA, 等人 J Mol Biol. 1999; 285:1917-1934中，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0720】 設計結合特異性靶DNA序列之ZFD及ZFD陣列的方法可見於此項技術中之例如Maeder ML,等人Mol Cell. 2008; 31:294-301；Sander JD,等人，Nat Methods. 2011; 8:67-69；及Meng X,等人Nat Biotechnol. 2008; 26:695-701中，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0721】

降解域

在一些實施例中，本發明之融合多肽進一步包含降解域。在一些實施例中，降解域具有第一狀態及第二狀態，例如穩定/不穩定狀態，或摺疊/摺疊異常狀態。第一狀態與融合多肽之第一比率或量之表現相關、引起該表現或介導該表現，且第二狀態與融合多肽之第二比率或量之表現相關、引起該表現或介導該表現。在一些實施例中，第二狀態之量或比率比第一狀態之比率或量大，例如大2、3、4、5、6、7、8、9、10、20或30倍。在一些實施例中，第二狀態與穩定化合物之存在相關、藉由穩定化合物之存在維持或由穩定化合物之存在引起。在一些實施例中，穩定化合物之存在可與例如相關細胞中第一摺疊狀態至第二摺疊狀態(例如自摺疊異常至更適當摺疊狀態，例如自易降解之第一狀態至相比第一狀態較不易降

解之第二狀態；或自具有第一降解量之第一摺疊狀態至具有第二較小降解量之第二摺疊狀態)之轉化相關、引起該轉化或介導該轉化。

【0722】 在一實施例中，穩定化合物至複數個細胞(例如宿主細胞或包含本文所描述之融合多肽的細胞)之添加引起次複數個細胞自第一狀態至第二狀態(例如如本文所描述之穩定/不穩定狀態，或摺疊/摺疊異常狀態)之轉化。在一實施例中，在無穩定化合物之存在下，該複數個中之小於10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%之細胞包含第二狀態，且該複數個中之大於或等於90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之細胞包含第一狀態。在一實施例中，在穩定化合物存在下，該複數個中之大於或等於20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%之細胞包含第二狀態，且該複數個中之小於20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%之細胞包含第一狀態。複數個細胞中包含某一狀態之細胞之百分比之測定可使用本說明書通篇描述之方法進行。

【0723】 在一個實施例中，降解域藉由異源蛋白酶裂解位點與融合多肽之剩餘部分分隔開。

【0724】 不希望受理論所束縛，在一些實施例中，在無穩定化合物存在下，降解域不穩定及/或不能摺疊成穩定構形。此摺疊異常/未摺疊降解域可連同融合多肽之剩餘部分一起藉由胞內降解路徑降解。在穩定化合物存在下，降解域採取適當構形且較不易受胞間降解路徑影響。因此，融合多肽之表現量可藉由存在或不存在穩定化合物來調節。

【0725】 在一些實施例中，降解域之適當摺疊暴露異源蛋白酶裂解位點，引起異源蛋白酶裂解位點之裂解及降解域自融合多肽之剩餘部分的

移除。

【0726】 產生在穩定化合物存在下選擇性穩定之降解域的方法為此項技術中熟知且在下文進一步論述。迄今為止已產生若干此類域-穩定化合物對，且其為本發明之特徵。其包括如「A Rapid, Reversible, and Tunable Method to Regulate Protein Function in Living Cells Using Synthetic Small Molecules.」 Banaszynski, L. A.; Chen, L.-C.; Maynard-Smith, L. A.; Ooi, A. G. L.; Wandless, T. J. Cell, 2006, 126, 995-1004中所描述之基於FKBP (例如，使用「Shield」穩定化合物)之降解域；如A general chemical method to regulate protein stability in the mammalian central nervous system. Iwamoto, M.; Björklund, T.; Lundberg, C.; Kirik, D.; Wandless, T. J. Chemistry & Biology, 2010, 17, 981-988中所描述之基於DHFR(例如，使用甲氧苄啶作為穩定化合物)的域；及如Destabilizing domains derived from the human estrogen receptor Y Miyazaki, H Imoto, L-c Chen, TJ Wandless J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 3942-3945中所描述之基於雌激素受體α (例如，其中將4OHT用作穩定化合物)的域。該等參考文獻中之每一者以全文引用之方式併入。

【0727】 本發明涵蓋來源於任何天然存在之蛋白質的降解域。較佳地，本發明之融合多肽將包括不存在原生地表現於相關細胞區室中之配位體的降解域。舉例而言，若融合多肽經設計表現於T細胞中，則選擇T細胞中不存在天然存在之配位體的降解域較佳。因此，降解域在表現於相關細胞中時將僅在外源地添加之化合物存在下經穩定化。值得注意的是，此特性可如下予以工程改造：藉由將降解域工程改造而不再結合原生地表現

之配位體(在此情況下，降解域將僅在合成化合物存在下係穩定的)或藉由使降解域表現於不出現原生地表現之配位體的區室中(例如，降解域可來源於除將表現融合多肽之物種外的物種)。

【0728】 降解域-穩定化合物對可來源於任何天然存在或合成產生之蛋白質。穩定化合物可為任何天然存在或合成之化合物。在某些實施例中，穩定化合物將為現有處方或非處方藥物。可經工程改造以具有降解域之特性的蛋白質之實例連同對應穩定化合物一起闡述於下表21中。

【0729】 在一些實施例中，降解域來源於表21中所列之蛋白質。

【0730】 在一些實施例中，降解域來源於雌激素受體(ER)。在一些實施例中，降解域包含選自以下之胺基酸序列：SEQ ID NO: 46或與其具有至少90%、95%、97%、98%或99%一致性之序列，或SEQ ID NO: 48或與其具有至少90%、95%、97%、98%或99%一致性之序列。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 46或48之胺基酸序列。當降解域來源於雌激素受體時，穩定化合物可選自巴多昔芬或4-羥基他莫昔芬(4-OHT)。在一些實施例中，穩定化合物為巴多昔芬。他莫昔芬及巴多昔芬為FDA批准藥物，及因此安全用於人類。

【0731】 在一些實施例中，降解域來源於FKB蛋白(FKBP)。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 50或與其具有至少90%、95%、97%、98%或99%一致性之序列的胺基酸序列。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 50之胺基酸序列。當降解域來源於FKBP時，穩定化合物可為Shield-1。

【0732】 在一些實施例中，降解域來源於二氫葉酸還原酶(DHFR)。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 51或與其具有至少

90%、95%、97%、98%或99%一致性之序列的胺基酸序列。在一些實施例中，降解域包含SEQ ID NO: 51之胺基酸序列。當降解域來源於DHFR時，穩定化合物可為甲氧苄啶。

【0733】 在一些實施例中，降解域並非來源於FKB蛋白、雌激素受體或DHFR。

表21. 用於產生降解域之例示性蛋白質

類型	藥物活性	藥物實例
氧化還原酶		
醛去氫酶	抑制劑	二硫龍
單胺氧化酶(MAO)	MAO-A抑制劑	反苯環丙胺(tranylcypromine)、嗎氯貝胺(moclobemide)
	MAO-B抑制劑	反苯環丙胺
環加氧酶(COX)	COX1抑制劑	乙醯水楊酸、洛芬類(profens)、對乙醯胺基酚及安乃近(dipyrone) (如花生四烯醯胺)
	COX2抑制劑	乙醯水楊酸、洛芬類、對乙醯胺基酚及安乃近(如花生四烯醯胺)
維生素K環氧化物還原酶	抑制劑	華法林(warfarin)、苯丙香豆醇
芳香酶	抑制劑	依西美坦
羊毛甾醇去甲基酶(真菌性)	抑制劑	唑類抗真菌藥
脂肪氧合酶	抑制劑	美沙拉嗪
	5-脂肪氧合酶抑制劑	齊留通
甲狀腺過氧化酶	抑制劑	硫尿嘧啶
碘甲狀腺胺酸-5'脫碘酶	抑制劑	丙硫氧嘧啶
肌苷單磷酸去氫酶	抑制劑	黴酚酸酯
HMG-CoA還原酶	抑制劑	他汀類
α-5-睪固酮還原酶	抑制劑	非那雄安、度他雄胺
二氫葉酸還原酶(細菌性)	抑制劑	甲氧苄啶
二氫葉酸還原酶(人類)	抑制劑	甲胺喋呤、培美曲塞(pemetrexed)
二氫葉酸還原酶(寄生動物)	抑制劑	氯胍(Proguanil)
二氫乳清酸還原酶	抑制劑	來氟米特(Leflunomide)
烯醯基還原酶(分支桿菌)	抑制劑	異煙肼
角鯊烯環氧酶(真菌性)	抑制劑	特比萘芬(Terbinafin)
Δ-14還原酶(真菌性)	抑制劑	阿莫羅芬(Amorolfin)

黃嘌呤氧化酶	抑制劑	安樂普利諾(Allopurinol)
4-羥基苯基丙酮酸二氧酶	抑制劑	尼替西農(Nitisinone)
核苷二磷酸酯還原酶	抑制劑	羥基脲
轉移酶		
蛋白激酶C	抑制劑	米替福新(Miltefosine)
細菌性肽基轉移酶	抑制劑	氯黴素
兒茶酚胺-O-甲基轉移酶	抑制劑	恩他卡朋(Entacapone)
RNA聚合酶(細菌性)	抑制劑	安莎黴素(Ansamycins)
反轉錄酶(病毒性)	競爭性抑制劑	齊多夫定(Zidovudine)
	異位抑制劑	依法韋侖(Efavirenz)
DNA聚合酶	抑制劑	阿昔洛韋(Acyclovir)、蘇拉明(suramin)
GABA轉胺酶	抑制劑	丙戊酸、喜保寧(vigabatrin)
酪胺酸激酶	PDGFR/ABL/KIT抑制劑	伊馬替尼(Imatinib)
	EGFR抑制劑	埃羅替尼(Erlotinib)
	β-VEGFR2/PDGFR/KIT/FLT3	舒尼替尼(Sunitinib)
	β-VEGFR2/PDGFR/RAF	索拉非尼(Sorafenib)
甘胺醯胺核糖核苷酸甲醯基轉移酶	抑制劑	培美曲塞
磷酸烯醇丙酮酸轉移酶(MurA，細菌性)	抑制劑	磷黴素(Fosfomycin)
人類胞溶質分支鏈胺基轉移酶(hBCATc)	抑制劑	加巴噴丁(Gabapentin)
水解酶(蛋白酶)		
天冬胺醯基蛋白酶(病毒性)	HIV蛋白酶抑制劑	沙奎那韋(Saquinavir)、茚地那韋(indinavir)
水解酶(絲胺酸蛋白酶)		
非特異性	非特異性抑制劑	抑肽酶(Aprotinine)
細菌性絲胺酸蛋白酶	直接抑制劑	β-內醯胺
細菌性絲胺酸蛋白酶	間接抑制劑	糖肽
細菌性內醯胺酶	直接抑制劑	舒巴坦
人類抗凝血酶	活化劑	肝素
人類纖維蛋白溶酶原	活化劑	鏈激酶
人類凝血因子	活化劑	IX因子複合體、VIII因子
人類Xa因子	抑制劑	方達珀魯(Fondaparinux)
水解酶(金屬蛋白酶)		
人類ACE	抑制劑	卡托普利(Captopril)
人類HRD	抑制劑	西司他汀(Cilastatin)
人類羧肽酶A (Zn)	抑制劑	青黴胺(Penicillamine)
人類腦啡肽酶	抑制劑	消旋卡多曲(Racecadotril)
水解酶(其他)		
26S蛋白酶體	抑制劑	硼替佐米(Bortezomib)
酯酶	AChE抑制劑	毒扁豆鹼(Physostigmine)
	AChE再活化劑	雙複磷(Obidoxime)

	PDE抑制劑	咖啡鹼
	PDE3抑制劑	氨力農(Amrinon)、米利酮(milrinone)
	PDE4抑制劑	罌粟鹼(Papaverine)
	PDE5抑制劑	西地那非(Sildenafil)
	HDAC抑制劑	丙戊酸
	HDAC3/HDAC7抑制劑	卡馬西平(Carbamezepine)
糖苷酶(病毒性)	α-醣苷酶抑制劑	紮那米韋、奧司他韋
糖苷酶(人類)	α-醣苷酶抑制劑	阿卡波糖(Acarbose)
脂肪酶	胃腸道脂肪酶抑制劑	奧利司他(Orlistat)
磷酸酶	鈣調神經磷酸酶抑制劑	環孢素
	肌醇多磷酸磷酸酶抑制劑	鋰離子
GTP酶	Rac1抑制劑	6-硫-GTP (硫唑嘌呤代謝物)
磷酸化酶	細菌性C55-脂質磷酸酯去磷酸化酶抑制劑	桿菌肽素(Bacitracin)
裂解酶		
DOPA去羧酶	抑制劑	卡比多巴(Carbidopa)
碳酸酐酶	抑制劑	乙醯偶氮胺
組胺酸去羧酶	抑制劑	曲托喹啉(Tritoqualine)
鳥胺酸去羧酶	抑制劑	二氟甲基鳥氨酸(Eflornithine)
可溶性鳥苷酸環化酶	活化劑	硝酸酯、嗎多明(molsidomine)
異構酶		
丙胺酸消旋酶	抑制劑	D-環絲胺酸
DNA旋轉酶(細菌性)	抑制劑	氟喹諾酮
拓樸異構酶	拓樸異構酶I抑制劑	伊立替康(Irinotecan)
	拓樸異構酶II抑制劑	依託泊苷(Etoposide)
8,7異構酶(真菌性)	抑制劑	阿莫羅芬(Amorolfin)
接合酶(亦稱為合成酶)		
二氫葉酸合成酶	抑制劑	磺醯胺
胸苷酸合成酶(真菌性及人類)	抑制劑	氟尿嘧啶
胸苷酸合成酶(人類)	抑制劑	甲胺喋呤、培美曲塞
磷酸果糖激酶	抑制劑	銻化合物
mTOR	抑制劑	雷帕黴素(Rapamycin)
Haem聚合酶(瘧原蟲)	抑制劑	喹啉抗瘧疾藥
β-1,3--D-葡聚糖合成酶(真菌)	抑制劑	卡泊芬淨(Caspofungin)
葡糖神經醯胺合成酶	抑制劑	美格魯特(Miglustat)
受質	**藥物物質**	
天冬胺酸	天冬醯胺酶	
尿酸鹽	拉布立酶(尿酸氧化酶)	
VAMP-突觸泡蛋白、	肉毒桿菌神經毒素之輕鏈	

SNAP25、突觸蛋白	(Zn-肽鏈內切酶)	
類型	**藥物活性**	**藥物實例**
直接配位體閘控離子通道受體		
$GABA_A$受體	巴比妥酸結合位點促效劑	巴比妥酸鹽
	苯并二氮呯結合位點促效劑	苯并二氮呯
	苯并二氮呯結合位點拮抗劑	氟馬西尼
乙醯膽鹼受體	菸鹼受體促效劑	噻嘧啶(血管圓線蟲屬)、左旋咪唑
	菸鹼受體穩定化拮抗劑	阿庫氯銨(Alcuronium)
	菸鹼受體去極化拮抗劑	丁二醯膽鹼(Suxamethonium)
	菸鹼受體異位調節劑	加蘭他敏(Galantamine)
麩胺酸酯受體(離子移變的)	NMDA亞型拮抗劑	美金剛(Memantine)
	NMDA亞型表現調節劑	阿坎酸(Acamprosate)
	NMDA亞型苯環己哌啶結合位點拮抗劑	氯胺酮(Ketamine)
G蛋白偶合受體		
乙醯膽鹼受體	蕈毒鹼受體促效劑	匹魯卡品(Pilocarpine)
	蕈毒鹼受體拮抗劑	莨菪烷衍生物
	蕈毒鹼受體M_3拮抗劑	達非那新(Darifenacine)
腺苷受體	促效劑	腺苷
	腺苷A_1受體促效劑	來自纈草之木酚素(Lignan)
	腺苷A1受體拮抗劑	咖啡鹼、茶鹼
	腺苷A_{2A}受體拮抗劑	咖啡鹼、茶鹼
腎上腺素受體	促效劑	腎上腺素、去甲腎上腺素、麻黃素
	α_1-及α_2-受體促效劑	賽洛唑啉(Xylometazoline)
	α_1-受體拮抗劑	麥角胺(Ergotamine)
	α_2-受體中心促效劑	甲基多巴(如甲基去甲腎上腺素)
	β-腎上腺素受體拮抗劑	異丙腎上腺素
	β_1-受體拮抗劑	普萘洛爾(Propranolol)、阿替洛爾(atenolol)
	β_2-受體促效劑	沙丁胺醇(Salbutamol)
	β_2-受體拮抗劑	普萘洛爾
血管緊張素受體	AT_1-受體拮抗劑	沙坦(Sartan)
鈣感測受體	促效劑	鍶離子
	異位活化劑	西那卡塞(Cinacalcet)
大麻素受體	CB_1-及CB_2-受體促效劑	屈大麻酚(Dronabinol)
半胱胺醯基-白三烯受體	拮抗劑	孟魯司特
多巴胺受體	多巴胺受體亞型直接促效劑	多巴胺、左旋多巴
	D_2、D_3及D_4促效劑	阿樸嗎啡
	D_2、D_3及D_4拮抗劑	氯丙嗪(Chlorpromazine)、氟非那嗪(fluphenazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、甲氧氯普

		胺(metoclopramide)、齊拉西酮(ziprasidone)
內皮素受體(ET_A、ET_B)	拮抗劑	波生坦(Bosentan)
$GABA_B$受體	促效劑	氯苯胺丁酸(Baclofen)
升糖素受體	促效劑	升糖素
升糖素樣肽-1受體	促效劑	艾塞那肽(Exenatide)
組織胺受體	H_1-拮抗劑	苯海拉明(Diphenhydramine)
	H_2-拮抗劑	西咪替丁(Cimetidine)
類鴉片受體	μ-類鴉片促效劑	嗎啡鹼、丁基原啡因(buprenorphine)
	μ-,κ-及δ-類鴉片拮抗劑	納曲酮(Naltrexone)
	κ-類鴉片拮抗劑	丁基原啡因
神經激肽受體	NK_1受體拮抗劑	阿匹坦(Aprepitant)
前列腺素受體	促效劑	迷索前列醇(Misoprostol)、硫前列酮(sulprostone)、伊洛前列素(iloprost)
前列腺醯胺受體	促效劑	比馬前列素(Bimatoprost)
嘌呤受體	P_2Y_{12}拮抗劑	克羅匹多(Clopidogrel)
血清素受體	亞型特異性(部分)促效劑	麥角新鹼、麥角胺
	$5\text{-}HT_{1A}$部分促效劑	丁螺環酮(Buspirone)
	$5\text{-}HT_{1B/1D}$促效劑	曲普坦
	$5\text{-}HT_{2A}$拮抗劑	喹硫平(Quetiapine)、齊拉西酮(ziprasidone)
	$5\text{-}HT_3$拮抗劑	格拉司瓊(Granisetron)
	$5\text{-}HT_4$部分促效劑	替加色羅(Tegaserode)
升壓素受體	促效劑	升壓素
	V_1促效劑	特利加壓素(Terlipressin)
	V_2促效劑	去胺加壓素(Desmopressin)
	OT促效劑	催產素
	OT拮抗劑	阿托西班(Atosiban)
細胞介素受體		
I類細胞介素受體	生長激素受體拮抗劑	派格索曼(Pegvisomant)
	紅血球生成素受體促效劑	紅血球生成素
	粒細胞群落刺激因子促效劑	非格司亭(Filgrastim)
	顆粒球巨噬細胞群落刺激因子促效劑	莫拉司亭(Molgramostim)
	介白素-1受體拮抗劑	阿那白滯素(Anakinra)
	介白素-2受體促效劑	阿地白介素(Aldesleukin)
TNFα受體	模擬物(可溶性)	依那西普(Etanercept)
整合素受體		
糖蛋白IIb/IIIa受體	拮抗劑	替羅非班(Tirofiban)
與酪胺酸激酶相關之受體		
胰島素受體	直接促效劑	胰島素
胰島素受體	增感劑	雙胍

細胞核受體(類固醇激素受體)		
鹽皮質激素受體	促效劑	醛固酮
	拮抗劑	螺內酯
糖皮質激素受體	促效劑	糖皮質激素
孕酮受體	促效劑	促孕素
雌激素受體	促效劑	雌激素
	(部分)拮抗劑	克羅米芬(Clomifene)
	拮抗劑	氟維司群(Fulvestrant)
	調節劑	他莫昔芬、雷諾昔酚(raloxifene)
	雄激素受體促效劑	睪固酮
	拮抗劑	乙酸環丙孕酮
維生素D受體	促效劑	類視黃素
ACTH受體促效劑	促效劑	替可克肽(Tetracosactide)(亦稱為促腎上腺皮質素)
細胞核受體(其他)		
	α-視黃酸受體RAR促效劑	異維甲酸(Isotretinoin)
	β-RAR促效劑	阿達帕林(Adapalene)、異維甲酸
	γ-RAR促效劑	阿達帕林、異維甲酸
過氧化物酶體增生劑活化受體(PPAR)	α-PPAR促效劑	纖維酸酯
	γ-PPAR促效劑	格列酮(Glitazone)
甲狀腺激素受體	促效劑	L-甲狀腺素
電壓閘控Ca^{2+}通道		
通用	抑制劑	奧卡西平(Oxcarbazepine)
在血吸蟲屬中	抑制劑	吡喹酮
L型通道	抑制劑	二氫吡啶、地爾硫卓(diltiazem)、樂卡地平(lercanidipine)、普瑞巴林(pregabalin)、維拉帕米(verapamil)
T型通道	抑制劑	丁二醯亞胺
K+通道		
上皮細胞K^+通道	開放劑抑制劑	二氮嗪、敏樂定(minoxidil)
		那格列奈(Nateglinide)、磺醯基脲
電壓閘控K^+通道	抑制劑	胺碘酮(Amiodarone)
Na^+通道		
上皮細胞Na+通道(ENaC)	抑制劑	胺氯吡脒(Amiloride)、布比卡因(bupivacaine)、利多卡因(lidocaine)、普魯卡因胺(procainamide)、奎尼丁(quinidine)
電壓閘控Na^+通道	抑制劑	卡馬西平、氟卡尼、拉莫三

		嗪(lamotrigine)、苯妥英(phenytoin)、普羅帕酮(propafenone)、托吡酯、丙戊酸
理阿諾鹼-肌醇1,4,5-三磷酸酯受體Ca^{2+}通道(RIR-CaC)家族		
理阿諾鹼受體	抑制劑	丹曲洛林(Dantrolene)
瞬時受體電位Ca^{2+}通道(TRP-CC)家族		
TRPV1受體	抑制劑	乙醯胺苯酚(如花生四烯醯胺)
Cl-通道		
Cl^-通道	抑制劑(肥大細胞)開放劑(寄生物)	色甘酸鈉艾弗麥克素(Ivermectin)
陽離子氯化物共運輸蛋白(CCC)家族	人類噻嗪敏感性NaCl同向轉運蛋白抑制劑	噻嗪利尿劑
	人類布美他尼敏感性NaCl/KCl同向轉運蛋白抑制劑	呋喃苯胺酸
Na^+/H^+反向運輸蛋白	抑制劑	胺氯吡脒(Amiloride)、胺苯喋啶(triamterene)
質子泵	Ca^{2+}-相　依ATP酶(PfATP6；瘧原蟲)抑制劑	青蒿素及衍生物
H^+/K^+-ATP酶	抑制劑	奧美拉唑(Omeprazole)
Na^+/K^+ ATP酶	抑制劑	強心苷
真核(推定)固醇轉運體(EST)家族	尼曼匹克C1樣1 (NPC1L1)蛋白抑制劑	依澤替米貝(Ezetimibe)
神經傳遞素/Na^+同向轉運蛋白(NSS)家族	血清素/Na^+同向轉運蛋白抑制劑	古柯鹼(Cocaine)、三環抗抑鬱劑、帕羅西汀(paroxetine)
	去甲腎上腺素/Na^+同向轉運蛋白抑制劑	安非他酮(Bupropion)、文拉法辛(venlafaxine)
	多巴胺/Na^+同向轉運蛋白抑制劑	三環抗抑鬱劑、古柯鹼、安非他明
	囊泡單胺轉運體抑制劑	蛇根素鹼(Reserpine)
核酸		
DNA及RNA	烷基化	苯丁酸氮芥、環磷醯胺、達卡巴嗪
	複合	順鉑
	嵌入	多柔比星(Doxorubicin)
	氧化降解	博萊黴素(Bleomycin)
	股斷裂	硝基咪唑
RNA	與16S-rRNA相互作用	胺基醣苷抗感染劑
	與23S-rRNA相互作用	巨環內酯抗感染劑
	23S-rRNA/tRNA/2-多肽複合體	噁唑啶酮抗感染劑
紡錘體	顯現抑制	長春花生物鹼

	崩解抑制	紫杉烷
有絲分裂抑制	-	秋水仙鹼(Colchicine)
核糖體		
30S次單元(細菌性)	抑制劑	四環素
50S次單元(細菌性)	抑制劑	林可醯胺類(Lincosamide)、奎奴普丁-達福普汀(quinupristin dalfopristin)

表22. 降解域之例示性序列

SEQ ID NO	描述	序列
SEQ ID NO: 44	ER1 WT (305aa-549aa)胺基酸序列	SLALSLTADQMVSALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTN LADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLECAWLEILMIGL VWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSS RFRMMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHR VLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNK GMEHLYSMKCKNVVPLYDLLLEMLDAHRL
SEQ ID NO: 45	ER1 WT (305aa-549aa)核苷酸序列	tcgttggcactttccctgactgccgaccagatggtgtccgcccttctggacgccgagcctccaattct gtactcggagtacgatccgactcgcccgttctccgaagccagcatgatgggcctgttgactaacctg gcggaccgcgagttggtgcacatgattaactgggctaagcgggtgccgggcttcgtggacctgac tctgcacgaccaagtgcacctcctggaatgcgcctggctggaaatcctcatgatcggcctcgtgtgg agatccatggagcatcccggaaagctcctgtttgcacccaacctcctgcttgatcgcaaccaggga aaatgcgtggaagggatggtcgagattttcgacatgctgctcgccacctcttcccggttccggatgat gaatctgcagggagaagagttcgtgtgtctgaagtcaatcatcctgctgaactccggggtctatacct tcctgagctcgaccctcaagtcactggaggaaaaagaccacatccatcgcgtgctcgataagatca ccgacacccttatccatctcatggcgaaggctggactgaccctgcaacagcagcaccagaggctg gcccagttgctgctgattctgagccacatccggcacatgtcgaacaaggggatggaacacctgtac agcatgaagtgcaagaacgtcgtgcctctgtacgatctgctcctggaaatgctggacgcgcacaga ctc
SEQ ID NO: 46	ERmut1 (6個突變)胺基酸序列	SLALSLTADQMVSALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTN LADRELVHMINWAKRVPGFVDLALHDQVHLLECAWMEILMIG LVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGGVEIFDMLLATSS RFRMMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHR VLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSSK RMEHLYSMKCKNVVPLSDLLLEMLDAHRL
SEQ ID NO: 47	ERmut1 (6個突變)核苷酸序列	tcgttggcactttccctgactgccgaccagatggtgtccgcccttctggacgccgagcctccaattct gtactcggagtacgatccgactcgcccgttctccgaagccagcatgatgggcctgttgactaacctg gcggaccgcgagttggtgcacatgattaactgggctaagcgggtgccgggcttcgtggacctggc cctgcacgaccaagtgcacctcctggaatgcgcctggatggaaatcctcatgatcggcctcgtgtg gagatccatggagcatcccggaaagctcctgtttgcacccaacctcctgcttgatcgcaaccaggg aaaatgcgtggaaggggtgtcgagattttcgacatgctgctcgccacctcttcccggttccggatg atgaatctgcagggagaagagttcgtgtgtctgaagtcaatcatcctgctgaactccggggtctatac cttcctgagctcgaccctcaagtcactggaggaaaaagaccacatccatcgcgtgctcgataagat caccgacacccttatccatctcatggcgaaggctggactgaccctgcaacagcagcaccagaggc tggcccagttgctgctgattctgagccacatccggcacatgtcgtccaagaggatggaacacctgta cagcatgaagtgcaagaacgtcgtgcctctgtccgatctgctcctggaaatgctggacgcgcacag actc
SEQ ID NO:	ERmut2 (4個突變)胺基酸序列	SLALSLTADQMVSALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTN LADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLECAWMEILMIG LVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGGVEIFDMLLATSS

48		RFRMMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHR VLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNK RMEHLYSMKCKNVVPLSDLLLEMLDAHRL
SEQ ID NO: 49	ERmut2 (4個突變)核苷酸序列	tcgttggcactttccctgactgccgaccagatggtgtccgcccttctggacgccgagcctccaattct gtactcggagtacgatccgactcgcccgttctccgaagccagcatgatgggcctgttgactaacctg gcggaccgcgagttggtgcacatgattaactgggctaagcgggtgccgggcttcgtggacctgac cctgcacgaccaagtgcacctcctggaatgcgcctggatggaaatcctcatgatcggcctcgtgtg gagatccatggagcatcccggaaagctcctgtttgcacccaacctcctgcttgatcgcaaccaggg aaaatgcgtggaaggggtgtcgagattttcgacatgctgctcgccacctcttcccggttccggatg atgaatctgcagggagaagagttcgtgtgtctgaagtcaatcatcctgctgaactccggggtctatac cttcctgagctcgaccctcaagtcactggaggaaaaagaccacatccatcgcgtgctcgataagat caccgacacccttatccatctcatggcgaaggctggactgaccctgcaacagcagcaccagaggc tggcccagttgctgctgattctgagccacatccggcacatgtcgaacaagaggatggaacacctgt acagcatgaagtgcaagaacgtcgtgcctctgtccgatctgctcctggaaatgctggacgcgcaca gactc
SEQ ID NO: 50	FKBP L106P胺基酸序列	GVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSRDR NKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGA TGHPGIIPPHATLVFDVELLKPE
SEQ ID NO: 51	DHFR R12Y/G27S/Y100I胺基酸序列	ISLIAALAVDYVIGMENAMPWNLPADLAWFKRNTLNKPVIMG RHTWESIGRPLPGRKNIILSSQPSTDDRVTWVKSVDEAIAACGD VPEIMVIGGGRVIEQFLPKAQKLYLTHIDAEVEGDTHFPDYEPD DWESVFSEFHDADAQNSHSYCFEILERR

【0734】 降解域可經由此項技術中已知之多種常規方法中之任一者自已知蛋白質(例如，闡述於表21中之彼等蛋白質)工程改造。一般而言，此類方法首先建立包括來源於例如天然存在蛋白質之蛋白質的相關文庫。然後，將基於衍生蛋白之表現是否依賴於所需穩定化合物之存在來選擇來自個別文庫構築體之表現細胞或細胞群體的蛋白質。衍生及選擇過程可視需要重複許多循環以鑑別適合候選。

【0735】 舉例而言，文庫可經由合理蛋白設計基於取樣不同結構及蛋白域對所選化合物之推定親和力來建立。或者，文庫可藉由靶蛋白之隨機突變誘發產生。在任一情況下，例如傑卡特細胞可經自構築體產生之慢病毒文庫轉導。傑卡特細胞隨後可經歷一輪FACS分選以消除構成性表現相關蛋白質之細胞。在下一階段中，將經分選細胞與所選化合物一起培育24小時，且陽性細胞經FACS分選。此等細胞可經由單細胞克隆擴增。自此，被評定個別經轉導純系誘導相關蛋白質以化合物相依方式表現的能

力。

【0736】在一些實施例中，本發明之融合多肽包含降解域、COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及異源多肽。在一些實施例中，融合多肽在穩定化合物存在下之表現量相較於融合多肽在無穩定化合物存在下之表現量增加至少例如1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0737】

裂解位點

在一些實施例中，本發明之融合多肽包含由異源裂解位點分隔開之第一域及第二域，其中第一域包含降解域，且第二域包含COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及異源多肽。

【0738】裂解位點可為自裂解位點及/或蛋白酶裂解位點。裂解位點可經設計以由以足夠量表現於相關細胞中(經由重組表現或內源表現)以裂解降解域的任何位點特異性蛋白酶裂解。在本發明之重要態樣中，蛋白酶裂解位點經選擇對應於原生地(或藉助於細胞工程改造)存在於與相關蛋白質表現相關之細胞區室中的蛋白酶。蛋白酶之胞內遷移應與含有所採用降解域之相關蛋白質之胞內遷移重疊或部分重疊。舉例而言，若相關蛋白質位於細胞表面，則裂解其之酶可外源地添加至細胞。

【0739】若相關蛋白質駐留於核內體/溶酶體系統中，則可使用用於駐留於彼等區室中之酶的蛋白酶裂解位點。此類蛋白酶/共同模體包括例如：

弗林：RX(K/R)R共同模體(X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 52)

PCSK1：RX(K/R)R共同模體(X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 52)

PCSK5：RX(K/R)R共同模體(X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 52)

PCSK6：RX(K/R)R共同模體(X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 52)

PCSK7：RXXX[KR]R共同模體(X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 53)

組織蛋白酶B：RRX (SEQ ID NO : 54)

顆粒酶B：I-E-P-D-X (SEQ ID NO: 55)

XA因子：Ile-Glu/Asp-Gly-Arg (SEQ IDNO : 56)

腸激酶：Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (SEQ ID NO: 57)

基因酶：Pro-Gly-Ala-Ala-His-Tyr (SEQ ID NO: 58)

分選酶：LPXTG/A (SEQ ID NO: 59)

PreScission蛋白酶：Leu-Glu-Val-Phe-Gln-Gly-Pro (SEQ ID NO: 60)

凝血酶：Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser (SEQ ID NO: 61)

TEV蛋白酶：E-N-L-Y-F-Q-G (SEQ ID NO: 62)

彈性蛋白酶1：[AGSV]-X (X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 63)

【0740】在一些實施例中，本文所描述之融合多肽包括弗林裂解位點。在一些實施例中，本文所描述之融合多肽包括表23中所列之弗林裂解位點中之任一者。

【0741】在一些實施例中，本文所描述之融合多肽包括選自以下之弗林裂解位點：RTKR (SEQ ID NO: 123)或與其具有至少90%、95%、97%、98%或99%一致性之序列；GTGAEDPRPSRKRRSLGDVG (SEQ ID NO: 125)或與其具有至少90%、95%、97%、98%或99%一致性之序

列；GTGAEDPRPSRKRR (SEQ ID NO: 127)或與其具有至少90%、95%、97%、98%或99%一致性之序列；LQWLEQQVAKRRTKR (SEQ ID NO: 129)或與其具有至少90%、95%、97%、98%或99%一致性之序列；GTGAEDPRPSRKRRSLGG (SEQ ID NO: 131)或與其具有至少90%、95%、97%、98%或99%一致性之序列；GTGAEDPRPSRKRRSLG (SEQ ID NO: 133)或與其具有至少90%、95%、97%、98%或99%一致性之序列；SLNLTESHNSRKKR (SEQ ID NO: 135)或與其具有至少90%、95%、97%、98%或99%一致性之序列；或CKINGYPKRGRKRR (SEQ ID NO: 137)或與其具有至少90%、95%、97%、98%或99%一致性之序列。

【0742】在一些實施例中，本文所描述之融合多肽包括選自以下之弗林裂解位點：RTKR (SEQ ID NO: 123)；GTGAEDPRPSRKRRSLGDVG (SEQ ID NO: 125)；GTGAEDPRPSRKRR (SEQ ID NO: 127)；LQWLEQQVAKRRTKR (SEQ ID NO: 129)；GTGAEDPRPSRKRRSLGG (SEQ ID NO: 131)；GTGAEDPRPSRKRRSLG (SEQ ID NO: 133)；SLNLTESHNSRKKR (SEQ ID NO: 135)；或CKINGYPKRGRKRR (SEQ ID NO: 137)。

【0743】在一些實施例中，本文所描述之融合多肽包括選自以下之弗林裂解位點：GTGAEDPRPSRKRRSLGDVG (SEQ ID NO: 125)或與其具有至少90%、95%、97%、98%或99%一致性之序列，或GTGAEDPRPSRKRR (SEQ ID NO: 127)或與其具有至少90%、95%、97%、98%或99%一致性之序列。

【0744】在一些實施例中，本文所描述之融合多肽包括選自

GTGAEDPRPSRKRRSLGDVG (SEQ ID NO: 125)或GTGAEDPRPSRKRR (SEQ ID NO: 127)之弗林裂解位點。

【0745】在一些實施例中，本文所描述之融合多肽包括GTGAEDPRPSRKRRSLGDVG (SEQ ID NO: 125)之弗林裂解位點。

表23. 例示性弗林裂解位點

	胺基酸序列	核酸序列
弗林裂解位點1	RTKR (SEQ ID NO: 123)	cgtactaaaaga (SEQ ID NO: 139)
弗林裂解位點2	GTGAEDPRPSRKRRSLGDVG (SEQ ID NO: 125)	ggaaccggcgcggaagacccccggccctccaggaagcgaaggtccctcggagacgtgggt (SEQ ID NO: 126)
弗林裂解位點3	GTGAEDPRPSRKRR (SEQ ID NO: 127)	ggaaccggcgcggaagacccccggccctccaggaagcgaagg (SEQ ID NO: 128)
弗林裂解位點4	LQWLEQQVAKRRTKR (SEQ ID NO: 129)	ctgcaatggctggagcagcaggtggcgaagcggagaactaagcgg (SEQ ID NO: 130)
弗林裂解位點5	GTGAEDPRPSRKRRSLGG (SEQ ID NO: 131)	ggcacaggtgccgaggaccctcggccaagccgcaaaaggaggtcacttggcggc (SEQ ID NO: 132)
弗林裂解位點6	GTGAEDPRPSRKRRSLG (SEQ ID NO: 133)	ggaaccggagcagaagatcccagaccaagccggaaaaggcggtccctgggt (SEQ ID NO: 134)
弗林裂解位點7	SLNLTESHNSRKKR (SEQ ID NO: 135)	agtctcaatttgactgagtcacacaattccaggaagaaaaagg (SEQ ID NO: 136)
弗林裂解位點8	CKINGYPKRGRKRR (SEQ ID NO: 137)	tgcaagatcaacggctaccctaagaggggcagaaagcggcgg (SEQ ID NO: 138)

【0746】

信號肽

在某些實施例中，本發明之融合多肽進一步包括信號肽。信號肽在需要使蛋白質遵循分泌路徑時適用。在一些實施例中，此信號肽將經工程改造以處於融合多肽之正好N端。例示性信號肽闡述如下：

CD8：MALPVTALLLPLALLLHAARP (SEQ ID NO: 64)

GMCSFR：MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP (SEQ ID NO: 65)

IL2：MYRMQLLSCIALSLALVTNS (SEQ ID NO: 66)

IgK鏈：MAQVKLQESGTELAKPGAAVK (SEQ ID NO: 67)

NPC2：MRFLAATFLLLALSTAAQA (SEQ ID NO: 68)

LAMB1：MGLLQLLAFSFLALCRARVRA (SEQ ID NO: 69)

P3IP1：MLLAWVQAFLVSNMLLAEAYG (SEQ ID NO: 70)

DMKN：MKFQGPLACLLLALCLGSGEA (SEQ ID NO: 71)

TPA：MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSP (SEQ ID NO: 72)

PCSK9：MGTVSSRRSWWPLPLLLLLLLLLGPAGARAQEDED (SEQ ID NO: 73)

KDEL (SEQ ID NO: 74)或KKXX (X可為任何胺基酸SEQ ID NO: 75)及相關蛋白質之正好C端處之衍生物可在相關蛋白質為ER駐留蛋白時經工程改造。該等序列必須與信號肽一起插入。

【0747】 相關蛋白質可經工程改造以包括用於經由甘露糖-6-磷酸酯受體內化及靶向核內體/溶酶體系統的糖基化模式。若相關蛋白質為駐留於彼區室中之蛋白質，則該等模式應包括於相關蛋白質自身中。Asn-X-Ser/Thr共同用於N-糖基化，其中X為除脯胺酸(Pro)、絲胺酸(Ser)及蘇胺酸(Thr)外之任何胺基酸(SEQ ID NO: 76)。

【0748】 在需要在過氧化體處靶向相關蛋白質之實施例中，融合多肽可經工程改造以包括C端過氧化體靶向信號(例如，PTS1：-SKL)。

【0749】

編碼融合多肽之核酸及載體

在另一態樣中，本發明係關於編碼本文所描述之融合多肽中之任一者之核酸或包含此核酸之載體。在一個實施例中，載體選自DNA載體、RNA載體、質體、慢病毒載體、腺病毒載體或反轉錄病毒載體。在一個實施例中，載體為慢病毒載體。

【0750】 本發明亦提供插入有本發明之DNA的載體。來源於反轉錄病毒(諸如慢病毒)之載體為達成長期基因轉移之適合工具，因為其允許長期穩定整合轉殖基因及其在子細胞中之傳播。慢病毒載體具有優於來源於致癌反轉錄病毒(諸如鼠類白血病病毒)之載體的額外優勢，因為其可轉導非增殖性細胞，諸如肝細胞。其亦具有低免疫原性之額外優勢。反轉錄病毒載體亦可為例如γ反轉錄病毒載體。γ反轉錄病毒載體可包括例如啟動子、包裝信號(ψ)、引物結合位點(PBS)、一或多個(例如兩個)長末端重複序列(LTR)及相關轉殖基因，例如編碼CAR之基因。γ反轉錄病毒載體可能缺乏病毒結構一族，諸如gag、pol及env。例示性γ反轉錄病毒載體包括鼠類白血病病毒(MLV)、脾病灶形成病毒(SFFV)及骨髓增生肉瘤病毒(MPSV)及由其衍生之載體。其他γ反轉錄病毒載體描述於例如Tobias Maetzig 等人，「Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and Application」 Viruses. 2011 Jun; 3(6): 677-713中，其在此以引用之方式併入本文中。

【0751】 在另一實施例中，包含編碼本發明之所需融合多肽之核酸的載體為腺病毒載體(A5/35)。在另一實施例中，編碼嵌合分子之核酸之表現可使用轉座子(諸如睡美人)，使用基因編輯工具(諸如CRISPR (例如，CAS9))或使用鋅指核酸酶實現。參見例如June等人2009, *Nature Reviews Immunology* 9.10: 704-716，其在此以引用之方式併入本文中。

【0752】 核酸可選殖至許多類型之載體中。舉例而言，核酸可選殖至包括(但不限於)質體、噬菌粒、噬菌體衍生物、動物病毒及黏質體之載體中。尤其受關注之載體包括表現載體、複製載體、探針產生載體及定序載體。

【0753】

編碼融合多肽(例如包含COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽之CAR)的核酸構築體

本發明亦提供編碼本文所揭示之融合多肽中之一或多者的核酸分子。

【0754】在一個實施例中，融合多肽包含靶向本文所描述之腫瘤抗原及/或B細胞抗原的CAR構築體。在一個態樣中，核酸分子作為信使RNA轉錄物提供。在一個態樣中，核酸分子作為DNA構築體提供。

【0755】因此，在一個態樣中，本發明係關於一種編碼融合多肽之核酸分子，該融合多肽包含COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及異源多肽。在一些實施例中，異源多肽為嵌合抗原受體(CAR)，其中CAR包含與本文所描述之腫瘤抗原或本文所描述之B細胞抗原結合的抗原結合域、跨膜域(例如，本文所描述之跨膜域)及胞內信號傳導域(例如，本文所描述之胞內信號傳導域)，該胞內信號傳導域包含刺激域，例如共刺激信號傳導域(例如，本文所描述之共刺激信號傳導域)及/或主要信號傳導域(例如，本文所描述之主要信號傳導域，例如本文所描述之ζ鏈)。在一個實施例中，跨膜域為選自由以下組成之群的蛋白質之跨膜域：T細胞受體之α、β或ξ鏈、CD28、CD3 ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137及CD154。在一些實施例中，跨膜域可包括至少以下之跨膜區：例如KIRDS2、OX40、CD2、CD27、LFA-1 (CD11a、CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、

CD160、CD19、IL2R β、IL2R γ、IL7R α、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKG2D及NKG2C。

【0756】在一個實施例中，跨膜域包含SEQ ID NO: 155之序列或與其具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，抗原結合域藉由鉸鏈區(例如本文所描述之鉸鏈)連接至跨膜域。在一個實施例中，鉸鏈區包含SEQ ID NO: 147或SEQ ID NO: 149或SEQ ID NO: 151或SEQ ID NO: 153，或與其具有95%-99%一致性之序列。在一個實施例中，經分離核酸分子進一步包含編碼共刺激域之序列。在一個實施例中，共刺激域為選自由以下組成之群的蛋白質之功能性信號傳導域：OX40、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)及4-1BB (CD137)。此類共刺激分子之其他實例包括CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD160、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2R β、IL2R γ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、

ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKG2D及NKG2C。在一個實施例中，胞內信號傳導域包含4-1BB之功能性信號傳導域及CD3 ξ之功能性信號傳導域。在一個實施例中，胞內信號傳導域包含SEQ ID NO: 158、161、176或180之序列或與其具有95%-99%一致性之序列，及SEQ ID NO: 163或SEQ ID NO: 166之序列或與其具有95%-99%一致性之序列，其中包含該等序列之胞內信號傳導域表現在同一框中且以單一多肽鏈形式表現。

【0757】 在另一態樣中，本發明係關於一種編碼例如如本文所描述之融合多肽的經分離核酸分子，該融合多肽包含：包括包含前導序列SEQ ID NO: 64之CAR構築體的域，如本文所描述的scFv域，SEQ ID NO: 147或SEQ ID NO: 149或SEQ ID NO: 151或SEQ ID NO: 153 (或與其具有95%-99%一致性之序列)的鉸鏈區，具有SEQ ID NO: 155之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)的跨膜域，具有SEQ ID NO: 158之序列的4-1BB共刺激域，具有SEQ ID NO: 161之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)的CD27共刺激域，具有SEQ ID NO: 176之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)的ICOS共刺激域或具有SEQ ID NO: 180之序列的CD28共刺激域，及具有SEQ ID NO: 163或SEQ ID NO: 166之序列(或與其具有95%-99%一致性之序列)的CD3 ζ刺激域。

【0758】 編碼所需分子之核酸序列可使用此項技術中已知之重組方法獲得，諸如藉由使用標準技術自表現基因之細胞篩選文庫、自已知包括基因之載體獲得基因或自含有基因之細胞及組織直接分離。或者，相關基因可以合成方式產生而非選殖。

【0759】 本發明亦提供其中插入本發明之核酸的載體。來源於反轉錄病毒(諸如慢病毒)之載體為達成長期基因轉移之適合工具，因為其允許長期穩定整合轉殖基因及其在子細胞中之傳播。慢病毒載體具有優於來源於致癌反轉錄病毒(諸如鼠類白血病病毒)之載體的額外優勢，因為其可轉導非增殖性細胞，諸如肝細胞。其亦具有低免疫原性之額外優勢。

【0760】 簡單總結為，編碼本發明之融合多肽的重組核酸之表現通常藉由使編碼融合多肽之核酸以可操作方式連接至啟動子及將構築體併入至表現載體中來達成。載體可適於複製及整合真核生物。典型選殖載體含有轉錄及轉譯終止子、起始序列及適用於調節所需核酸序列表現之啟動子。

【0761】 本發明之表現構築體亦可使用標準基因傳遞方案用於核酸免疫接種及基因療法。基因傳遞方法為此項技術中已知的。參見例如美國專利第5,399,346號、第5,580,859號、第5,589,466號，其以全文引用之方式併入。在另一實施例中，本發明提供基因療法載體。

【0762】 核酸可選殖至許多類型之載體中。舉例而言，核酸可選殖至包括(但不限於)質體、噬菌粒、噬菌體衍生物、動物病毒及黏質體之載體中。尤其受關注之載體包括表現載體、複製載體、探針產生載體及定序載體。

【0763】 另外，表現載體可以病毒載體形式提供至細胞。病毒載體

技術為此項技術中所熟知且描述於例如Sambrook等人，2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 第1-4卷, Cold Spring Harbor Press, NY)及其他病毒學與分子生物學手冊中。適用作載體之病毒包括(但不限於)反轉錄病毒、腺病毒、腺相關病毒、疱疹病毒及慢病毒。一般而言，適合載體含有在至少一個生物體中起作用的複製起點、啟動子序列、適宜限制性核酸內切酶位點及一或多個可選標記物(例如，WO 01/96584；WO 01/29058；及美國專利第6,326,193號)。

【0764】 已開發出多種基於病毒之系統用於將基因轉移至哺乳動物細胞中。舉例而言，反轉錄病毒提供基因傳遞系統之適宜平台。所選基因可插入載體中且使用此項技術中已知之技術封裝於反轉錄病毒粒子中。重組病毒可隨後經分離且活體內或離體傳遞至個體之細胞中。多種反轉錄病毒系統為此項技術中已知。在一些實施例中，使用腺病毒載體。多種腺病毒載體為此項技術中已知的。在一個實施例中，使用慢病毒載體。

【0765】 額外啟動子要素(例如，強化子)調節轉錄起始頻率。通常，此等要素定位於起始位點上游30-110 bp區中，儘管許多啟動子已顯示含有亦在起始位點下游之功能性要素。啟動子要素之間的間距通常為靈活的，使得當要素倒置或相對於彼此移動時保留啟動子功能。在胸苷激酶(tk)啟動子中，啟動子要素之間的間距在活性開始減退之前可增加至相隔50 bp。視啟動子而定，個別要素似乎可合作地或獨立地起活化轉錄功能。例示性啟動子包括CMV IE基因、EF-1α、泛素C或磷酸甘油酸激酶(PGK)啟動子。

【0766】 在一些實施例中，啟動子為組織特異性啟動子。在一些實施例中，啟動子在特異性發展階段活化。在一些實施例中，啟動子為誘導

性啟動子。在一些實施例中，啟動子為四環素誘導性啟動子。在一些實施例中，啟動子為金屬硫蛋白啟動子。在一些實施例中，啟動子為HSV TK啟動子。

【0767】 能夠表現例如如本文所描述之融合多肽的啟動子之實例為EF1a啟動子，該融合多肽包含包括編碼哺乳動物T細胞中之核酸分子之aCAR的域。原生EF1a啟動子驅動延長因子-1複合物之α次單元的表現，該複合物負責將胺基醯基tRNA酶促傳遞至核糖體。EF1a啟動子已充分用於哺乳動物表現質體中，且已顯示有效驅動融合多肽之表現，例如如本文所描述之包含包括自核酸分子選殖至慢病毒載體中之CAR的域的融合多肽。參見例如Milone等人，Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)。在一個態樣中，EF1a啟動子包含如SEQ ID NO: 1提供之序列。

【0768】 啟動子之另一實例為即刻早期巨細胞病毒(CMV)啟動子序列。此啟動子序列為能夠驅動任何與其可操作地連接之聚核苷酸序列之高表現量的強組成性啟動子序列。然而，亦可使用其他組成性啟動子序列，包括(但不限於)猴病毒40 (SV40)早期啟動子、小鼠乳房腫瘤病毒(MMTV)、人類免疫缺乏病毒(HIV)長末端重複序列(LTR)啟動子、MoMuLV啟動子、禽類白血病病毒啟動子、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)即刻早期啟動子、勞斯肉瘤病毒啟動子(Rous sarcoma virus promoter)，以及人類基因啟動子，諸如(但不限於)肌動蛋白啟動子、肌凝蛋白啟動子、延長因子-1啟動子、血紅蛋白啟動子及肌酸激酶啟動子。另外，本發明應不限於組成性啟動子之使用。亦涵蓋誘導性啟動子作為本發明之一部分。誘導性啟動子之使用提供分子開關，該分子開關能夠在需要此類表現時打開其可操作地連接之聚核苷酸序列之表現或在不需要表現時

關閉表現。誘導性啟動子之實例包括(但不限於)金屬硫蛋白啟動子、糖皮質激素啟動子、孕酮啟動子及四環素啟動子。

[0769] 啟動子之另一實例為磷酸甘油酸激酶(PGK)啟動子。在實施例中，可需要截短PGK啟動子(例如相較於野生型PGK啟動子序列，具有一或多個，例如1、2、5、10、100、200、300或400個核苷酸缺失之PGK啟動子)。下文提供例示性PGK啟動子之核苷酸序列。

WT PGK啟動子

ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGGCGAGGCCTCC
GAACGTCTTACGCCTTGTGGCCCGCCCCGTCCTTGTCCCCGGGTGTGATGCCGGGGTGTGGGGC
GGAGGCCGTGGCGGGGAAGGCCCCGGCGACGAGACCCGCCGGGGACGACTCGTCGGCGATA
ACCGGTGTCGGGTAGCGCCAGCCGCGCGACGGTAACGAGGACCGCGACAGGCAGACGCTC
CCATGATCACTCTGCACCCCGAAGGCAAATAGTGCAGGCCGTGCGGCGCTTGGCGTCCTTG
GAAGGGCTGAATCCCCGCCTCGTCCTTGCAGCGGCCCCCCGGGTGTCCCATCGCCGCTTC
TAGGCCCACTGCGACGCTTGCCTGCACTTCTTACACGCTCTGGGTCCCAGCCCGCCGGACGC
AAAGGGCCTTGGTGCGGGTCTCGTCGGCGCAGGGACGGCGTTTGGGTCCCGACGGAACCTTTT
CCGCGTTGGGGTTGGGGCACCATAAGCT (SEQ ID NO: 823)

例示性截短PGK啟動子：

PGK100:

ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGGCGAGGCCTCC
GAACGTCTTACGCCTTGTGGCCCGCCCCGTCCTTGTCCCCGGGTGTGATGCCGGGGTG (SEQ ID
NO: 824)

PGK200:

ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGGCGAGGCCTCC
GAACGTCTTACGCCTTGTGGCCCGCCCCGTCCTTGTCCCCGGGTGTGATGCCGGGGTGTGGGGC
GGAGGCCGTGGCGGGGAAGGCCCCGGCGACGAGACCCGCCGGGGACGACTCGTCGGCGATA
ACCGGTGTCGGGTAGCGCCAGCCGCGCGACGGTAACG (SEQ ID NO: 825)

PGK300:

ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGGCGAGGCCTCC
GAACGTCTTACGCCTTGTGGCCCGCCCCGTCCTTGTCCCCGGGTGTGATGCCGGGGTGTGGGGC
GGAGGCCGTGGCGGGGAAGGCCCCGGCGACGAGACCCGCCGGGGACGACTCGTCGGCGATA
ACCGGTGTCGGGTAGCGCCAGCCGCGCGACGGTAACGAGGACCGCGACAGGCAGACGCTC
CCATGATCACTCTGCACCCCGAAGGCAAATAGTGCAGGCCGTGCGGCGCTTGGCGTCCTTG
GAAGGGCTGAATCCCCG (SEQ ID NO: 826)

PGK400:

ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGGCGAGGCCTCC
GAACGTCTTACGCCTTGTGGCCCGCCCCGTCCTTGTCCCCGGGTGTGATGCCGGGGTGTGGGGC
GGAGGCCGTGGCGGGGAAGGCCCCGGCGACGAGACCCGCCGGGGACGACTCGTCGGCGATA
ACCGGTGTCGGGTAGCGCCAGCCGCGCGACGGTAACGAGGACCGCGACAGGCAGACGCTC

CCATGATCACTCTTGCACGCCGAAGGCAAATAGTGCAGGCCGTGGGGCGCTTGGCGTTCCTTG
GAAGGGCTGAATCCCCGGCCTCGTCCTTCGCAGCGGCCCCCCGGGTGTTCCCATCGCGCGCTTC
TAGGCCCACTGCGACGCTTGCCTGCACTTCTTACACGCTCTGGGTCCCAGCCG (SEQ ID NO: 827)

[0770] 載體亦可包括例如促進分泌之信號序列、崇腺苷酸化信號及轉錄終止子(例如，來自牛生長激素(BGH)基因)、允許游離型複製及在原核生物中複製之要素(例如，SV40起點及ColE1或此項技術中已知之其他要素)及/或允許選擇之要素(例如，抗安比西林(ampicillin)基因及/或博歐黴素(zeocin)標記物)。

[0771] 為了評定融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR多肽或其部分之域)之表現，待引入至細胞中之表現載體亦可含有可選標記基因或報導基因或兩者以有助於自試圖經由病毒載體轉染或感染之細胞群體鑑別及選擇表現細胞。在其他態樣中，可選標記物可攜載於獨立DNA段上且用於共轉染程序。可選標記基因及報導基因皆可側接適當調節序列以使得能夠在宿主細胞中表現。適用可選標記物包括例如耐抗生素基因，諸如neo及其類似物。

[0772] 報導基因用於鑑別潛在經轉染細胞及評估調節序列功能性。一般而言，報導基因為不存在於接受者生物體或組織中或由接受者生物體或組織表現的基因，且該基因編碼表現藉由一些容易偵測之特性(例如酶促活性)顯現之多肽。在DNA已引入接受者細胞中之後的適合時間分析報導基因之表現。適合報導基因可包括編碼螢光素酶、β-半乳糖苷酶、氯黴素乙醯基轉移酶、分泌鹼性磷酸酶之基因或綠色螢光蛋白基因(例如Ui-Tei等人，2000 FEBS Letters 479: 79-82)。適合的表現系統已熟知且可使用已知技術製備或商業購買。一般而言，具有顯示報導基因最高表現量之最小5'側接區的構築體經鑑別為啟動子。此類啟動子區可連接至報導基因且用於評估能夠調節啟動子驅動之轉錄的試劑。

【0773】 在一些實施例中，包含編碼本文所描述之融合多肽(例如包含本文所描述之CAR分子的融合多肽)之核酸序列的載體可進一步包含編碼多肽(例如增加例如如本文所描述之包含包括CAR分子之域的融合多肽之活性的試劑)之第二核酸序列。在一些實施例中，單一核酸分子或包含該核酸分子之載體編碼例如如本文所描述之多個融合多肽，其各自包含包括本文所描述之CAR的域。在一些實施例中，編碼第一融合多肽之核酸處於獨立於編碼第二融合多肽之核酸(例如，藉由本文所描述之啟動子)的調節控制(例如，藉由本文所描述之啟動子)下。在其他實施例中，兩個或更多個核酸序列由同一框中之單一核酸分子編碼且以單一多肽鏈形式編碼。在此態樣中，兩個或更多個融合多肽(例如如本文所描述，各自包含包括CAR之域)可例如由一或多個肽裂解位點(例如，自動裂解位點或用於胞內蛋白酶之受質)分隔開。肽裂解位點之實例包括以下，其中GSG殘基為視情況存在的：

T2A: (GSG) E G R G S L L T C G D V E E N P G P (SEQ ID NO: 828)

P2A: (GSG) A T N F S L L K Q A G D V E E N P G P (SEQ ID NO: 829)

E2A: (GSG) Q C T N Y A L L K L A G D V E S N P G P (SEQ ID NO: 830)

F2A: (GSG) V K Q T L N F D L L K L A G D V E S N P G P (SEQ ID NO: 831)

【0774】 在一些實施例中，本發明提供例如一種包含編碼第一分子之第一核酸序列及編碼第二分子之第二核酸序列的核酸分子。在一些實施

例中，第一分子為包含第一COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及第一異源多肽的第一融合多肽(例如，第一CAR分子)，及/或第二分子為包含第二COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及第二異源多肽的第二融合多肽(例如，第二CAR分子)。在一些實施例中，第一及第二核酸序列安置於單一核酸分子上。在一些實施例中，第一及第二核酸序列安置於獨立核酸分子上。在一些實施例中，第一CAR分子與CD19結合(例如，第一CAR分子為揭示於表5、表6、表7及表30中之抗CD19 CAR)，且第二CAR分子與CD22結合(例如，第二CAR分子為揭示於表19及表20中之抗CD22 CAR)。在一些實施例中，第一CAR分子與CD19結合(例如，第一CAR分子為揭示於表5、表6、表7及表30中之抗CD19 CAR)，且第二CAR分子與CD20結合(例如，第二CAR分子為揭示於表32中之抗CD20 CAR)。在實施例中，核酸分子包含RNA或DNA。在實施例中，第一及第二核酸序列以相同定向定位，例如第一及第二核酸序列之轉錄以相同方向進行。在實施例中，第一及第二核酸序列以不同定向定位。在實施例中，單一啟動子控制第一及第二核酸序列之表現。在實施例中，編碼蛋白酶裂解位點(諸如T2A、P2A、E2A或F2A裂解位點)之核酸定位於第一與第二核酸序列之間。在實施例中，蛋白酶裂解位點經安置使得細胞可表現包含第一分子及第二分子之融合蛋白，該蛋白質隨後藉由蛋白質裂解處理成兩個肽。在一些實施例中，第一核酸序列在第二核酸序列上游，或第二核酸序列在第一核酸序列上游。在實施例中，第一啟動子控制第一核酸序列之表現且第二啟動子控制第二核酸序列之表現。在實施例中，核酸分子為質體。在實施例中，核酸分子包含病毒封裝要素。在一些態樣中，本發明提供一種包含本文所描述之核酸分子(例如包含上文所

描述之第一及第二核酸序列之核酸分子)的細胞，例如免疫效應細胞。細胞可包含裂解T2A、P2A、E2A或F2A裂解位點之蛋白酶(例如內源性或外源性)。

【0775】 向細胞中引入及表現基因之方法為此項技術中已知。在表現載體之情形下，載體可藉由此項技術中之任何方法容易地引入至宿主細胞(例如哺乳動物、細菌、酵母菌或昆蟲細胞)中。舉例而言，表現載體可藉由物理、化學或生物方式轉移至宿主細胞中。

用於將聚核苷酸引入宿主細胞中之物理方法包括磷酸鈣沈澱、脂質體轉染、粒子轟擊、顯微注射、電穿孔及類似方法。用於製造包含載體及/或外源核酸之細胞的方法為此項技術中熟知的。參見例如Sambrook等人，2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 第1-4卷, Cold Spring Harbor Press, NY)。用於將聚核苷酸引入宿主細胞中之較佳方法為磷酸鈣轉染或電穿孔。

【0776】 將相關聚核苷酸引入宿主細胞中之生物方法包括使用DNA及RNA載體。病毒載體及尤其反轉錄病毒載體已成為最廣泛用於將基因插入至哺乳動物(例如人類)細胞中之方法。其他病毒載體可來源於慢病毒、痘病毒、I型單純疱疹病毒、腺病毒及腺相關病毒及類似病毒。參見例如美國專利第5,350,674號及第5,585,362號。

【0777】 將聚核苷酸引入宿主細胞中之化學方式包括膠態分散系統，諸如大分子複合物、奈米膠囊、微球、珠粒及基於脂質之系統，包括水包油乳液、微胞、混合微胞及脂質體。用作活體外及活體內傳遞媒劑之例示性膠態系統為脂質體(例如人工膜泡)。可獲得目前先進技術中靶向傳遞核酸之其他方法，諸如用目標奈米粒子或其他適合之亞微米大小的傳遞

系統傳遞聚核苷酸。

【0778】 在利用非病毒傳遞系統之情況下，例示性傳遞媒劑為脂質體。預期使用脂質調配物將核酸引入宿主細胞中(活體外、離體或活體內)。在另一態樣中，核酸可與脂質締合。與脂質締合之核酸可包封於脂質體之水性內部中，穿插於脂質體之脂質雙層內，經由與脂質體及寡核苷酸締合之連接分子連接至脂質體、包覆於脂質體中，與脂質體複合，分散於含有脂質之溶液中，與脂質混合，與脂質合併，以懸浮液形式含於脂質中，含有微胞或與微胞複合，或以其他方式與脂質締合。與脂質、脂質/DNA或脂質/表現載體締合的組合物不限於溶液中之任何特定結構。舉例而言，其可存在於雙層結構中，以微胞形式存在或具有「塌陷」結構。其亦可簡單地穿插於溶液中，可能形成大小或形狀上不均勻的聚集物。脂質為可天然存在之脂肪物質或合成脂質。舉例而言，脂質包括細胞質中天然存在之脂肪滴以及含有長鏈脂族烴及其衍生物之化合物類別(諸如脂肪酸、醇、胺、胺基醇及醛)。

【0779】 適合於使用之脂質可獲自商業來源。舉例而言，二肉豆蔻基磷脂醯膽鹼(「DMPC」)可獲自Sigma, St. Louis, MO；磷酸三十二烷基酯(「DCP」)可獲自K & K Laboratories (Plainview, NY)；膽固醇(「Choi」)可獲自Calbiochem-Behring；二肉豆蔻基磷脂醯甘油(「DMPG」)及其他脂質可獲自Avanti Polar Lipids, Inc. (Birmingham, AL.)。氯仿或氯仿/甲醇中之脂質儲備溶液可在約-20℃下儲存。氯仿用作唯一溶劑，因為其比甲醇更容易蒸發。「脂質體」為涵蓋藉由產生封閉脂質雙層或聚集物形成的多種單層及多層脂質媒劑的通用術語。脂質體之特徵可為具有囊泡結構，其具有磷脂雙層膜及內部水性介質。多層脂質體具

有藉由水性介質分隔開之多個脂質層。其在磷脂懸浮於過量水溶液中時自發地形成。脂質組分在形成封閉結構之前進行自重組且在脂質雙層之間捕獲水及溶解之溶解物(Ghosh等人，1991 Glycobiology 5: 505-10)。然而，亦涵蓋在溶液中具有與正常囊泡結構不同之結構的組合物。舉例而言，脂質可採用膠束結構或僅以脂質分子之非均勻聚集物形式存在。亦涵蓋脂染胺-核酸複合物。

【0780】 不管用於將外源核酸引入宿主細胞或以其他方式使細胞暴露於本發明之抑制劑的方法如何，為了確認宿主細胞中重組DNA序列之存在，可進行多種分析。此類分析包括例如熟習此項技術者熟知之「分子生物」分析，諸如南方及北方墨點法、RT-PCR及PCR；「生物化學」分析，諸如偵測特定肽之存在或不存在，例如藉由免疫學方式(ELISA及西方墨點法)或藉由本文所描述之分析來識別在本發明之範疇內的試劑。

【0781】 本發明進一步提供一種包含融合多肽之載體，該融合多肽例如如本文所描述包含包括CAR編碼核酸分子之域。在一個實施例中，載體包含例如如本文所描述之CAR編碼核酸分子。在一個實施例中，載體包含兩個CAR編碼核酸分子。在一個態樣中，一或多種CAR載體(例如，包含第一CAR編碼核酸分子之載體及包含第二CAR編碼核酸分子之載體，或包含第一及第二CAR編碼核酸兩者之載體)可直接經轉導至細胞(例如T細胞或NK細胞)中。在一個態樣中，載體為選殖或表現載體，例如包括(但不限於)以下之載體：一或多個質體(例如，表現質體、選殖載體、微環、微載體、雙微染色體)、反轉錄病毒及豆狀病毒載體構築體。在一個態樣中，載體能夠將CAR構築體表現於哺乳動物免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)中。

【0782】 在需要穩定表現一或多個(例如，一或兩個)融合多肽(例如如本文所描述，各自包含包括CAR之域)的一個實施例中，包含一或多個(例如，一或兩個)CAR編碼核酸分子之載體經轉導至免疫效應細胞中。舉例而言，可使用慢病毒載體產生穩定表現兩個融合多肽(例如如本文所描述，各自包含包括CAR之域)的免疫效應細胞。展現兩個融合多肽(例如如本文所描述，各自包含包括CAR之域)之穩定表現的細胞在轉導之後表現CAR，持續至少1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、3個月、6個月、9個月或12個月。

【0783】 在需要短暫表現一或多個(例如，一或兩個)融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)的一個實施例中，編碼一或多個(例如，一或兩個)融合多肽之核酸分子經轉染至免疫效應細胞中。編碼一或多個(例如，一或兩個)融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)的核酸分子可為包含編碼一或多個(例如，一或兩個) CAR之核酸分子或一或多個(例如，一或兩個)活體外轉錄RNA CAR的載體。下文進一步描述活體外轉錄RNA CAR及轉染至免疫效應細胞中之方法。展現一或多個(例如，一或兩個)CAR之短暫表現的細胞在轉染之後表現一或多個(例如，一或兩個)CAR，持續4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15天。

【0784】

RNA轉染

本文揭示用於產生編碼融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)的活體外轉錄RNA的方法。本發明亦包括編碼融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)的RNA構築體，其可直接轉染至細胞中。一

種產生用於轉染之mRNA的方法可涉及用專門設計之引子活體外轉錄(IVT)模板，隨後添加聚A，產生含有3'及5'未轉譯序列(「UTR」)、5'封端及/或內部核糖體入口位點(IRES)、待表現核酸及長度通常為50-5000個鹼基之聚A尾(SEQ ID NO: 174)的構築體。所產生之RNA可有效轉染不同種類之細胞。在一個態樣中，模板包括CAR之序列。

【0785】 在一個態樣中，本發明之融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)係由信使RNA (mRNA)編碼。在一個態樣中，將編碼本文所描述之CAR的mRNA引入至T細胞或NK細胞中。

【0786】 在一個實施例中，編碼融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)的活體外轉錄RNA可以瞬態轉染之形式引入至細胞。藉由使用聚合酶鏈反應(PCR)產生之模板活體外轉錄產生RNA。來自任何來源之相關DNA可藉由PCR使用適當引子及RNA聚合酶直接轉化成用於活體外mRNA合成之模板。DNA來源可為例如基因組DNA、質體DNA、噬菌體DNA、cDNA、合成DNA序列或任何其他適當DNA來源。活體外轉錄所需之模板為例如如本文所描述之融合多肽，其包含包括本文所描述之CAR之域。舉例而言，用於RNA CAR之模板包含：胞外區，其包含本文所描述之抗原之抗體的單鏈可變域；鉸鏈區(例如，本文所描述之鉸鏈區)，跨膜域(例如，本文所描述之跨膜域，諸如CD8a之跨膜域)；及細胞質區，其包括胞內信號傳導域，例如本文所描述之例如包含CD3-ζ之信號傳導域及4-1BB之信號傳導域的胞內信號傳導域。

【0787】 在一個實施例中，待用於PCR之DNA含有開放閱讀框。DNA可來自生物體基因組的天然存在之DNA序列。在一個實施例中，核酸可包括一些或全部5'及/或3'未轉譯區域(UTR)。核酸可包括外顯子及內

含子。在一個實施例中，待用於PCR之DNA為人類核酸序列。在另一實施例中，待用於PCR之DNA為包括5'及3' UTR之人類核酸序列。DNA可替代地為通常不表現於天然存在之生物體中的人工DNA序列。例示性人工DNA序列為含有接合在一起形成編碼融合多肽之開放閱讀框的基因部分之序列。接合在一起之DNA部分可來自單一生物體或超過一種生物體。

【0788】 使用PCR產生用於活體外轉錄用於轉染之mRNA之模板。進行PCR之方法為此項技術中熟知。用於PCR之引子經設計以具有與待用作PCR模板之DNA區實質上互補的區域。如本文所用，「實質上互補」係指引子序列中之大部分或全部鹼基互補或一或多個鹼基不互補或不匹配之核苷酸序列。實質上互補之序列能夠與預期DNA標靶在用於PCR之黏接條件下黏接或雜交。引子可經設計以與DNA模板之任何部分實質上互補。舉例而言，引子可經設計以擴增通常在細胞中轉錄之核酸部分(開放閱讀框)，包括5'及3' UTR。引子亦可經經設計以擴增編碼相關特定域之核酸部分。在一個實施例中，引子經設計以擴增人類cDNA之編碼區，包括全部或部分5'及3' UTR。適用於PCR之引子可藉由此項技術中熟知之合成方法產生。「正向引子」為含有與DNA模板上在待擴增DNA序列之上游的核苷酸實質上互補之核苷酸區的引子。「上游」在本文中用於指待擴增之DNA序列相對於編碼股之位置5。「反向引子」為含有與在待擴增DNA序列之下游的雙股DNA模板實質上互補之核苷酸區的引子。「下游」在本文中用於指待擴增之DNA序列相對於編碼股之位置3'。

【0789】 適用於PCR之任何DNA聚合酶可用於本文揭示之方法中。試劑及聚合酶可自許多來源商購。

【0790】亦可使用能夠促進穩定性及/或轉譯效率之化學結構。RNA較佳具有5'及3' UTR。在一個實施例中，5' UTR之長度在1至3000個核苷酸之間。待添加至編碼區之5'及3' UTR序列之長度可藉由不同方法改變，包括(但不限於)設計黏接至UTR之不同區域的PCR引子。使用此方法，一般熟習此項技術者可在經轉錄RNA轉染之後更改實現最佳轉譯效率所需的5'及3' UTR長度。

【0791】5'及3' UTR可為相關核酸之天然存在之內源5'及3' UTR。或者，可藉由將UTR序列併入正向及反向引子中或藉由模板之任何其他修飾來添加相關核酸之非內源UTR序列。相關核酸之非內源UTR序列之使用可適用於更改RNA之穩定性及/或轉譯效率。舉例而言，已知3' UTR序列中之AU增濃要素可降低mRNA之穩定性。因此，可選擇及設計3' UTR以基於此項技術中熟知之UTR特性提高經轉錄RNA的穩定性。

【0792】在一個實施例中，5' UTR可含有內源核酸之克紮克序列(Kozak sequence)。或者，當藉由如上文所描述之PCR添加相關核酸之非內源5' UTR時，共同克紮克序列可藉由添加5' UTR序列重新設計。克紮克序列可提高一些RNA轉錄物的轉譯效率，但似乎並非為使得所有RNA能夠有效轉移所需。此項技術中已知許多mRNA需要克紮克序列。在其他實施例中，5' UTR可為其RNA基因組在細胞中穩定的RNA病毒之5'UTR 。在其他實施例中，各種核苷酸類似物可用於3'或5' UTR以阻礙mRNA之核酸外切酶分解。

【0793】為了能夠在不需要基因選殖之情況下自DNA模板合成RNA，轉錄啟動子應連接至待轉錄序列上游之DNA模板。當充當RNA聚合酶之啟動子的序列添加至正向引子之5'端時，RNA聚合酶啟動子併入待

轉錄之開放閱讀框上游的PCR產物中。在一個較佳實施例中，啟動子為如本文別處所描述之T7聚合酶啟動子。其他適用啟動子包括(但不限於)T3及SP6 RNA聚合酶啟動子。T7、T3及SP6啟動子的共同核苷酸序列為此項技術中已知。

【0794】 在一較佳實施例中，mRNA在5'端及決定細胞中之核糖體結合、轉譯起始及mRNA穩定性的3'聚(A)尾上皆具有封端。在環形DNA模板(例如質體DNA)上，RNA聚合酶產生不適於在真核細胞中表現的長多聯產物。在3' UTR之末端經線性化之質體DNA的轉錄產生正常大小之mRNA，即使在轉錄後經聚腺苷酸化，其在真核轉染中仍無效。

【0795】 在線性DNA模板上，噬菌體T7 RNA聚合酶可使轉錄之3'端延伸超過模板之最後一個鹼基(Schenborn及Mierendorf, Nuc Acids Res., 13:6223-36 (1985)；Nacheva及Berzal-Herranz, Eur. J. Biochem., 270:1485-65 (2003))。

【0796】 將聚A/T伸長部整合至DNA模板中的習知方法為分子選殖。然而，整合至質體DNA中之聚A/T序列可使質體不穩定，此為獲自細菌細胞之質體DNA模板通常高度混雜有缺失及其他畸變之原因。此使選殖程序不僅費力費時且通常不可靠。此為一種方法允許用聚A/T 3'伸長部構築DNA模板而不高度需要選殖的原因。

【0797】 可在PCR期間藉由使用含有聚T尾(諸如100T尾(SEQ ID NO: 832))之反向引子(大小可為50-5000 T (SEQ ID NO: 833))或在PCR之後藉由包括(但不限於) DNA接合或活體外重組之任何其他方法產生轉錄DNA模板之聚A/T區段。聚(A)尾亦向RNA提供穩定性且減少其降解。一般而言，聚(A)尾之長度與經轉錄之RNA的穩定性正相關。在一個實施例

中，聚(A)尾為100至5000個腺苷(SEQ ID NO: 834)。

【0798】 RNA之聚(A)尾在使用聚(A)聚合酶(諸如大腸桿菌聚A聚合酶(E-PAP))活體外轉錄之後可進一步延伸。在一個實施例中，將聚(A)尾之長度自100個核苷酸增加至300至400個核苷酸(SEQ ID NO: 835)促使RNA之轉譯效率提高約兩倍。另外，不同化學基團與3'端之連接可提高mRNA穩定性。此類連接可含有經修飾/人工核苷酸、適體及其他化合物。舉例而言，ATP類似物可使用聚(A)聚合酶併入聚(A)尾中。ATP類似物可進一步提高RNA穩定性。

【0799】 5'封端亦向RNA分子提供穩定性。在一較佳實施例中，本文揭示之方法產生的RNA包括5'封端。使用此項技術中已知及本文所描述之技術提供5'封端(Cougot等人，Trends in Biochem. Sci., 29:436-444 (2001)；Stepinski等人，RNA, 7:1468-95 (2001)；Elango等人，Biochim. Biophys. Res. Commun., 330:958-966 (2005))。

【0800】 藉由本文所揭示之方法產生的RNA亦可含有內部核糖體入口位點(IRES)序列。IRES序列可為任何病毒、染色體或人工設計序列，其引發非封端相依核糖體結合於mRNA且促進轉譯之起始。可包括適於細胞電穿孔之任何溶解物，其可含有促進細胞滲透性及存活率之因素，諸如糖、肽、脂質、蛋白質、抗氧化劑及界面活性劑。

【0801】 RNA可使用多種不同方法中之任一者引入靶細胞中，例如包括(但不限於)以下之可商購方法：電穿孔(Amaxa Nucleofector-II (Amaxa Biosystems, Cologne, Germany))、(ECM 830 (BTX) (Harvard Instruments, Boston, Mass.)或基因脈衝發生器II (Gene Pulser II) (BioRad, Denver, Colo.)、細胞融合儀(Multiporator) (Eppendort,

Hamburg Germany)、使用脂質體轉染之陽離子脂質體介導之轉染、聚合物封裝、肽介導之轉染或生物彈粒子傳遞系統(諸如「基因槍」) (參見例如Nishikawa等人 Hum Gene Ther., 12(8):861-70 (2001)。

【0802】

非病毒傳遞方法

在一些態樣中，非病毒方法可用於將編碼嵌合分子或本文所描述之融合多肽之核酸傳遞至細胞或組織或個體中。

【0803】 在一些實施例中，非病毒方法包括使用轉座子(亦稱作可轉座要素)。在一些實施例中，轉座子為本身可插入基因組中之位置的DNA段，例如能夠自我複製且將其複本插入至基因組中之DNA段，或可自較長核酸剪接且插入至基因組中之另一位置的DNA段。舉例而言，轉座子包含由用於轉位之反向重複側接基因組成之DNA序列。

【0804】 在一些實施例中，產生例如T或NK細胞之細胞，其藉由使用利用SBTS之基因插入組合及使用核酸酶(例如，鋅指核酸酶(ZFN)、轉錄激活因子樣效應核酸酶(TALEN)、CRISPR/Cas系統或工程改造大範圍核酸酶再工程改造導向核酸內切酶)之基因編輯表現嵌合分子或例如如本文所描述之融合多肽。

【0805】 在一些實施例中，使用非病毒傳遞方法允許細胞(例如，T或NK細胞)之再程式化及細胞直接輸注至個體中。非病毒載體之優點包括(但不限於)容易及相對低成本地產生滿足患者群體所需的足夠量、儲存期間之穩定性及缺乏免疫原性。

【0806】

細胞

本文亦提供包含例如如本文所描述之核酸分子、融合多肽分子或載體的細胞，例如免疫效應細胞(例如，細胞群體，例如免疫效應細胞群體)。在一些實施例中，所提供之細胞包含例如如本文所描述包含包括CAR之域的融合多肽、編碼包含包括CAR之域的融合多肽的核酸分子或包含該核酸分子之載體。

【0807】 在某些態樣中，例如T細胞或NK細胞之免疫效應細胞可使用任何多種熟習此項技術者已知之技術(諸如Ficoll™分離)獲自收集自個體之血液單元。在一個較佳態樣中，藉由血球分離術獲得來自個體之循環血液的細胞。血球分離術產物通常含有淋巴細胞，包括T細胞、單核球、粒細胞、B細胞、其他成核白血球、紅血球及血小板。在一態樣中，藉由血球分離術收集之細胞可經洗滌以移除血漿部分且視情況將細胞置於適當緩衝液或培養基中以用於後續處理步驟。在一個實施例中，細胞用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌。在一替代實施例中，洗滌溶液缺乏鈣且可能缺乏鎂或可能缺乏許多(若並非全部)二價陽離子。

【0808】 在無鈣存在下初始活化步驟可能導致放大之活化。如一般技術者將容易瞭解，洗滌步驟可藉由熟習此項技術者已知的方法實現，諸如藉由根據製造商說明使用半自動「流通」離心(例如Cobe 2991細胞處理器、Baxter CytoMate或Haemonetics細胞保存器5)。洗滌後，可將細胞再懸浮於多種生物相容性緩衝劑中，諸如不含Ca、不含Mg之PBS、PlasmaLyte A或其他具有或不具有緩衝劑之鹽水溶液。或者，可移除血球分離術樣本之非所要組分且細胞直接再懸浮於培養基中。

【0809】 認識到本申請案之方法可利用包含5%或5%以下(例如2%)人類AB血清之培養基條件，且採用已知培養基條件及組合物，例如Smith

等人,「Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement」Clinical & Translational Immunology (2015) 4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31中所描述之培養基條件及組合物。

【0810】在一個態樣中，藉由溶解紅血球及例如藉由經由PERCOLLTM梯度離心或藉由逆流離心淘析耗盡單核球來自周邊血液淋巴細胞分離T細胞。

【0811】本文所描述之方法可包括例如使用例如本文所描述之負選擇技術選擇免疫效應細胞(例如，作為T調節細胞耗盡群體之T細胞、CD25+耗盡細胞)之特定亞群。較佳地，T調節耗盡細胞群體含有少於30%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%之CD25+細胞。

【0812】在一個實施例中，使用抗CD25抗體或其片段或CD25結合配位體IL-2自群體移除T調節細胞(例如CD25+ T細胞)。在一個實施例中，抗CD25抗體或其片段或CD25結合配位體與受質(例如珠粒)結合或以其他方式塗佈在受質(例如珠粒)上。在一個實施例中，抗CD25抗體或其片段與如本文所描述之受質結合。

【0813】在一個實施例中，使用來自MiltenyiTM之CD25耗盡試劑自群體移除T調節細胞，例如CD25+ T細胞。在一個實施例中，細胞與CD25耗盡試劑之比率為個細胞:20 μL，或1^7個細胞:15 μL，或1^7個細胞:10 μL，或1^7個細胞:5 μL，或1^7個細胞:2.5 μL，或1^7個細胞:1.25 μL。在一個實施例中，例如對於T調節細胞，例如CD25+耗盡，使用超過5億個細胞/毫升。在另一態樣中，使用6、7、8或9億個細胞/毫升之細胞濃

度。

【0814】在一個實施例中，待耗盡之免疫效應細胞群體包括約6×10^9個CD25+ T細胞。在其他態樣中，待耗盡之免疫效應細胞群體包括約1×10^9至1×10^{10}個CD25+ T細胞及其間任何整數值。在一個實施例中，所得T調節缺乏細胞群體具有2×10^9個T調節細胞，例如CD25+細胞，或更少T調節細胞(例如，1×10^9、5×10^8、1×10^8、5×10^7、1×10^7或更少CD25+細胞)。

【0815】在一個實施例中，使用具有耗盡管組(諸如，管道162-01)之CliniMAC系統自群體移除T調節細胞(例如，CD25+細胞)。在一個實施例中，CliniMAC系統在諸如DEPLETION2.1之耗盡設置上運行。

【0816】不希望受特定理論束縛，在血球分離術之前或在製造表現融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)之細胞產物期間，降低個體之免疫細胞之負調節子之含量(例如，降低非所需免疫細胞，例如TREG細胞之數目)可降低個體復發疾病之風險。舉例而言，耗盡TREG細胞之方法為此項技術中已知。減少TREG細胞之方法包括(但不限於)環磷醯胺、抗-GITR抗體(本文所描述之抗-GITR抗體)、CD25耗盡及其組合。

【0817】在一些實施例中，製造方法包含在製造表現融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域))之細胞之前降低TREG細胞之數目(例如，耗盡)。舉例而言，製造方法包含使樣本(例如血球分離術樣本)與抗GITR抗體及/或抗CD25抗體(或其片段，或CD25結合配位體)接觸，例如以在製造表現CAR之細胞(例如，T細胞、NK細胞)產物之前耗盡TREG細胞。

【0818】在一實施例中，在收集用於製造表現融合多肽(例如如本文

所描述，包含包括CAR之域)之細胞產物的細胞之前，使用減少TREG細胞之一或多個療法預治療個體，藉此降低個體面對表現融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)之細胞治療復發的風險。在一實施例中，減少TREG細胞之方法包括(但不限於)向個體投與環磷醯胺、抗GITR抗體、CD25耗盡或其組合中之一或多者。投與環磷醯胺、抗GITR抗體、CD25耗盡或其組合中之一或多者可在表現CAR之細胞產物輸注之前、期間或之後進行。

【0819】 在一實施例中，在收集用於製造表現CAR之細胞產物的細胞之前用環磷醯胺預治療個體，藉此降低個體面對表現融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)之細胞治療復發的風險。在一個實施例中，在收集用於製造表現CAR之細胞產物的細胞之前用抗GITR抗體預治療個體，藉此降低個體面對表現CAR之細胞治療復發之風險。

【0820】 在一個實施例中，待移除之細胞群體既非調節T細胞或腫瘤細胞，亦非以其他方式負面影響CART細胞之擴增及/或功能的細胞，例如表現CD14、CD11b、CD33、CD15或藉由潛在免疫抑制細胞表現之其他標記物的細胞。在一個實施例中，設想此類細胞與調節T細胞及/或腫瘤細胞同時移除，或在該耗盡後移除，或以另一次序移除。

【0821】 本文所描述之方法可包括超過一個選擇步驟，例如超過一個耗盡步驟。舉例而言，藉由負選擇增濃T細胞群體可使用針對負選擇之細胞所特有之表面標記物的抗體之組合來實現。一種方法為經由負向磁性免疫黏附或流動式細胞測量術進行的細胞分選及/或選擇，其使用針對存在於經負選擇之細胞上之細胞表面標記物的單株抗體混合物。舉例而言，為了藉由負選擇增濃CD4+細胞，單株抗體混合物可包括CD14、CD20、

CD11b、CD16、HLA-DR及CD8之抗體。

【0822】本文所描述之方法可進一步包括自群體移除表現腫瘤抗原(例如不包含CD25之腫瘤抗原，例如CD19、CD30、CD38、CD123、CD20、CD14或CD11b)的細胞，以藉此提供T調節耗盡(例如CD25+耗盡)及腫瘤抗原耗盡細胞之群體，其適於表現例如如本文所描述之融合多肽，其包含包括CAR (例如本文所描述之CAR)之域。在一個實施例中，表現腫瘤抗原之細胞與T調節(例如，CD25+)細胞同時移除。舉例而言，抗CD25抗體或其片段及抗腫瘤抗原抗體或其片段可連接至可用於移除細胞之相同受質(例如，珠粒)，或抗CD25抗體或其片段或抗腫瘤抗原抗體或其片段可連接至混合物可用於移除細胞之獨立珠粒。在其他實施例中，T調節細胞(例如CD25+細胞)之移除及表現腫瘤抗原之細胞之移除為依序的，且可例如以任一次序進行。

【0823】亦提供如下方法，其包括自群體移除表現檢查點抑制劑(例如，本文所描述之檢查點抑制劑)之細胞，例如PD1+細胞、LAG3+細胞及TIM3+細胞中之一或多者，藉此提供T調節耗盡(例如，CD25+耗盡)細胞及檢查點抑制劑耗盡細胞(例如，PD1+、LAG3+及/或TIM3+耗盡細胞)之群體。例示性檢查點抑制劑包括B7-H1、B7-1、CD160、P1H、2B4、PD1、TIM3、CEACAM (例如，CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG3、TIGIT、CTLA-4、BTLA及LAIR1。在一個實施例中，表現檢查點抑制劑之細胞與T調節(例如CD25+)細胞同時移除。舉例而言，抗CD25抗體或其片段及抗檢查點抑制劑抗體或其片段可連接至可用於移除細胞之相同珠粒，或抗CD25抗體或其片段或抗檢查點抑制劑抗體或其片段可連接至混合物可用於移除細胞之獨立珠粒。在其他實施例

中，T調節細胞(例如，CD25+細胞)之移除及表現檢查點抑制劑之細胞之移除為依序的，且可例如以任一次序進行。

【0824】 本文所描述之方法可包括正選擇步驟。舉例而言，T細胞可藉由與抗CD3/抗CD28 (例如，3x28)結合珠粒(諸如DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T)一起培育足以正選擇所需T細胞之時間段來分離。在一個實施例中，該時間段為約30分鐘。在另一實施例中，該時間段在30分鐘至36小時或更長及其間所有整數值範圍內。在另一實施例中，該時間段為至少1、2、3、4、5或6小時。在又一實施例中，該時間段為10至24小時，例如24小時。在相較於其他細胞類型存在極少T細胞的任何情況下可使用較長培育時間分離T細胞，諸如自腫瘤組織或免疫功能不全個體分離腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)。另外，使用較長培育時間可提高捕捉CD8+ T細胞之效率。因此，藉由簡單縮短或延長時間使T細胞與CD3/CD28珠粒結合及/或藉由增加或降低珠粒與T細胞之比率(如本文進一步描述)，可在培養起始時或在該方法期間之其他時間點優先選擇T細胞之亞群。另外，藉由增加或降低珠粒或其他表面上之抗CD3及/或抗CD28抗體之比率，可在培養起始時或在其他所需時間點優先選擇T細胞亞群。

【0825】 在一個實施例中，可選擇表現以下中之一或多者的T細胞群體：IFN-γ、TNFα、IL-17A、IL-2、IL-3、IL-4、GM-CSF、IL-10、IL-13、顆粒酶B及穿孔蛋白或其他適當分子，例如其他細胞介素。可例如藉由PCT公開案第WO 2013/126712號中所描述之方法確定篩查細胞表現之方法。

【0826】 為了藉由正選擇或負選擇分離所需細胞群體，細胞濃度及表面(例如粒子，諸如珠粒)可變化。在某些態樣中，可能需要顯著減小珠

粒與細胞混合在一起的體積(例如，增加細胞濃度)以確保細胞與珠粒最大接觸。舉例而言，在一個態樣中，使用100億個細胞/毫升、90億個細胞/毫升、80億個細胞/毫升、70億個細胞/毫升、60億個細胞/毫升或50億個細胞/毫升之濃度。在一個態樣中，使用10億個細胞/毫升之濃度。在又一個態樣中，使用75,000,000、80,000,000、85,000,000、90,000,000、95,000,000或100,000,000個細胞/毫升之細胞濃度。在其他態樣中，可使用125,000,000或150,000,000個細胞/毫升之濃度。

【0827】 使用高濃度可導致增加之細胞產量、細胞活化及細胞擴增。另外，使用高細胞濃度允許更高效捕捉可較弱地表現相關靶抗原(諸如CD28陰性T細胞)的細胞或來自存在許多腫瘤細胞之樣本(例如，白血病血液、腫瘤組織等)的細胞。此類細胞群體可具有治療價值且需要獲得。舉例而言，使用高細胞濃度允許更有效選擇通常具有較弱CD28表現之CD8+ T細胞。

【0828】 在相關態樣中，可能需要使用較低濃度之細胞。藉由顯著稀釋T細胞及表面(例如粒子，諸如珠粒)之混合物，使粒子與細胞之間的相互作用降至最低。此選擇表現大量待結合於粒子之所需抗原之細胞。舉例而言，CD4+ T細胞表現較大量CD28且在稀濃度下比CD8+ T細胞更有效捕捉。在一個態樣中，所用細胞濃度為5×10^6/ml。在其他態樣中，所用濃度可為約1×10^5/ml至1×10^6/ml，及其間任何整數值。

【0829】 在其他態樣中，細胞可在2-10℃或室溫下以不同速度在旋轉器上培育不同時間長度。

【0830】 用於刺激之T細胞亦可在洗滌步驟後經冷凍。不希望受理論束縛，冷凍及後續解凍步驟藉由在細胞群體中移除粒細胞及一定程度上

移除單核球來提供更均勻產物。在移除血漿及血小板之洗滌步驟後，細胞可懸浮於冷凍溶液中。儘管許多冷凍溶液及參數為此項技術中已知且將適用於此情形，但一種方法涉及使用含有20% DMSO及8%人類血清白蛋白之PBS，或含有10%聚葡萄糖40及5%右旋糖、20%人類血清白蛋白及7.5% DMSO，或31.25% Plasmalyte-A、31.25%右旋糖5%、0.45% NaCl、10%聚葡萄糖40及5%右旋糖、20%人類血清白蛋白及7.5% DMSO之培養基，或含有例如Hespan及PlasmaLyte A之其他適合細胞冷凍培養基，隨後細胞以每分鐘1℃之速率冷凍至-80℃且以氣相儲存於液氮儲槽中。可使用受控冷凍以及在-20℃下或在液氮中不受控立即冷凍之其他方法。

【0831】 在某些態樣中，將冷凍保存之細胞如本文所描述解凍及洗滌，且在室溫下靜置一小時，隨後使用本發明之方法活化。

【0832】 本發明之情形中亦預期在可能需要如本文所描述擴增細胞之前一段時間自個體收集血液樣本或血球分離術產物。因此，待擴增之細胞來源可在任何所需時間點收集，且所需細胞(諸如T細胞)經分離及冷凍以便隨後用於將受益於免疫效應細胞療法(諸如本文所描述之彼等療法)之任何數目的疾病或病況之免疫效應細胞療法中。在一個態樣中，血液樣本或血球分離術取自一般健康個體。在某些態樣中，血液樣本或血球分離術取自處於罹患疾病之風險中但尚未患有疾病的一般健康個體，且相關細胞經分離及冷凍以供稍後使用。在某些態樣中，T細胞可擴增、冷凍及稍後使用。在某些態樣中，在診斷出如本文所描述之特定疾病後不久但在任何治療之前自患者收集樣本。在另一態樣中，自來自個體的血液樣本或血球分離術分離細胞，隨後進行多種相關治療模式，包括(但不限於)用以下藥

劑治療：諸如那他珠單抗(natalizumab)、艾法珠單抗(efalizumab)、抗病毒劑、化學療法、輻射、免疫抑制劑(諸如環孢素、硫唑嘌呤、甲胺喋呤、黴酚酸酯及FK506)、抗體或其他免疫燒蝕劑(諸如CAMPATH、抗CD3抗體、環磷醯胺、氟達拉濱(fludarabine)、環孢素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸、類固醇、FR901228)及照射。

【0833】 在本發明之另一態樣中，在給個體留下功能性T細胞之治療後直接自患者獲得T細胞。就此而言，已觀測到在某些癌症治療(特定言之，用損傷免疫系統之藥物治療)之後，在治療之後不久，在患者自治療正常恢復之時段期間，所得T細胞之品質可為最佳的或其離體擴增之能力得到改良。類似地，在使用本文所描述之方法離體操縱之後，此等細胞可以處於移植及活體內擴增增強之較佳狀態。因此，在本發明之情形下涵蓋在此恢復階段期間收集血細胞，包括T細胞、樹突狀細胞或造血譜系之其他細胞。另外，在某些態樣中，移動(例如，用GM-CSF移動)及調節方案可用於建立個體內之條件，其中尤其在治療之後的界定時間窗期間宜再增殖、再循環、再生及/或擴增特定細胞類型。說明性細胞類型包括T細胞、B細胞、樹突狀細胞及免疫系統之其他細胞。

【0834】 在一個實施例中，表現融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR分子、例如本文所描述之CAR分子之域)的免疫效應細胞獲自已接受較低免疫增強劑量之mTOR抑制劑的個體。在一實施例中，在足夠時間之後或在低免疫增強劑量之mTOR抑制劑的足夠投藥之後，收集待工程改造以表現CAR的免疫效應細胞(例如T細胞)群體，使得個體中或自個體收集之PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞)之含量或PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞)/PD1陽性免疫效應細胞(例如T細胞)的比率至少短暫增加。

【0835】 在其他實施例中，已或將經工程改造以表現融合蛋白(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)的免疫效應細胞(例如T細胞)群體可藉由與一定量之mTOR抑制劑接觸來離體處理，該mTOR抑制劑增加PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞)之數目或增加PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞)/PD1陽性免疫效應細胞(例如T細胞)的比率。

【0836】 在一個實施例中，T細胞群體缺乏甘油二酯激酶(DGK)。DGK缺乏細胞包括不表現DGK RNA或蛋白質或具有降低或抑制之DGK活性的細胞。DGK缺乏細胞可藉由基因方法產生，例如投與RNA干擾劑(例如，siRNA、shRNA、miRNA)以減少或防止DGK表現。或者，DGK缺乏細胞可藉由用本文所描述之DGK抑制劑處理來產生。

【0837】 在一個實施例中，T細胞群體缺乏Ikaros。Ikaros缺乏細胞包括不表現Ikaros RNA或蛋白質或具有降低或抑制之Ikaros活性的細胞，Ikaros缺乏細胞可藉由基因方法產生，例如投與RNA干擾劑(例如，siRNA、shRNA、miRNA)以減少或防止Ikaros表現。或者，Ikaros缺乏細胞可藉由用Ikaros抑制劑(例如，來那度胺)處理產生。

【0838】 在實施例中，T細胞群體缺乏DGK及缺乏Ikaros，例如不表現DGK及Ikaros，或具有降低或抑制之DGK及Ikaros活性。此類DGK及Ikaros缺乏細胞可藉由本文所描述之任何方法產生。

【0839】 在一實施例中，NK細胞獲自個體。在另一實施例中，NK細胞為NK細胞株，例如NK-92細胞株(Conkwest)。

【0840】

額外表現劑

在另一實施例中，本文所描述之表現融合多肽(例如如本文所描述，

包含包括CAR之域)的免疫效應細胞可進一步表現另一試劑，例如增強表現CAR之細胞之活性的試劑。舉例而言，在一個實施例中，試劑可為抑制抑制性分子之試劑。抑制性分子之實例包括PD-1、PD-L1、CTLA-4、TIM-3、CEACAM (例如，CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及TGFR β，例如如本文所描述。在一個實施例中，抑制抑制性分子之試劑包含第一多肽，例如抑制性分子，其與向細胞提供陽性信號之第二多肽(例如本文所描述之胞內信號傳導域)締合。在一個實施例中，試劑包含例如抑制性分子(諸如PD-1、PD-L1、CTLA-4、TIM-3、CEACAM (例如，CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4或TGFR β或該等中之任一者之片段)的第一多肽及作為本文所描述之胞內信號傳導域(例如，包含共刺激域(例如，41BB、CD27或CD28，例如如本文所描述)及/或主要信號傳導域(例如，本文所描述之CD3 ζ信號傳導域)的第二多肽。在一個實施例中，試劑包含PD-1或其片段之第一多肽及作為本文所描述之胞內信號傳導域(例如，本文所描述之CD28、CD27、OX40或4-IBB信號傳導域及/或本文所描述之CD3 ζ信號傳導域)之第二多肽。

【0841】 在一個實施例中，本文所描述之表現融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)的免疫效應細胞可進一步包含例如如本文所描述之第二融合多肽，其包含包括CAR (例如包括例如相同標靶(例如，上文所描述之標靶)之不同抗原結合域或不同標靶的第二CAR)之域。在一個實施例中，第二CAR包括表現於與第一CAR之標靶相同之癌細胞類型上的標靶之抗原結合域。在一個實施例中，表現CAR之免疫效應細胞包含

靶向第一抗原且包括具有共刺激信號傳導域而不具有主要信號傳導域之胞內信號傳導域的第一CAR，及靶向第二不同抗原且包括具有主要信號傳導域而不具有共刺激信號傳導域之胞內信號傳導域的第二CAR。

【0842】 不希望受理論束縛，將共刺激信號傳導域(例如4-1BB、CD28、CD27或OX-40)置於第一CAR上且將主要信號傳導域(例如CD3 ζ)置於第二CAR上可限制CAR對表現兩種標靶之細胞的活性。在一個實施例中，表現CAR之免疫效應細胞包含：第一CAR，其包括靶向例如上文所描述之標靶之抗原結合域、跨膜域及共刺激域；及第二CAR，其靶向除第一CAR所靶向之抗原(例如，表現於與第一標靶相同之癌細胞類型上的抗原)以外之抗原且包括抗原結合域、跨膜域及主要信號傳導域。在另一實施例中，表現CAR之免疫效應細胞包含：第一CAR，其包括靶向例如上文所描述之標靶之抗原結合域、跨膜域及主要信號傳導域；及第二CAR，其靶向除第一CAR所靶向之抗原(例如，表現於與第一標靶相同之癌細胞類型上的抗原)以外之抗原且包括抗原結合域、跨膜域及共刺激信號傳導域。

【0843】 在一個實施例中，表現CAR之免疫效應細胞包含本文所描述之CAR (例如上文所描述之標靶之CAR)及抑制性CAR。在一個實施例中，抑制性CAR包含結合發現於正常細胞上而不在癌細胞上(例如亦表現該標靶之正常細胞)之抗原的抗原結合域。在一個實施例中，抑制性CAR包含抑制性分子之抗原結合域、跨膜域及胞內域。舉例而言，抑制性CAR之胞內域可為PD1、PD-L1、CTLA-4、TIM-3、CEACAM (例如，CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及TGFR β之胞內域。

【0844】 在一個實施例中，免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)包含含有與如本文所描述之腫瘤抗原結合之抗原結合域的第一CAR及含有PD1胞外域或其片段的第二CAR。

【0845】 在一個實施例中，細胞進一步包含如上文所描述之抑制性分子。

【0846】 在一個實施例中，細胞中之第二CAR為抑制性CAR，其中抑制性CAR包含抑制性分子之抗原結合域、跨膜域及胞內域。抑制性分子可選自以下中之一或多者：PD1、PD-L1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、TGFR β、CEACAM-1、CEACAM-3及CEACAM-5。在一個實施例中，第二CAR分子包含PD1或其片段之胞外域。

【0847】 在實施例中，細胞中之第二CAR分子進一步包含含有主要信號傳導域之胞內信號傳導域及/或胞內信號傳導域。

【0848】 在其他實施例中，細胞中之胞內信號傳導域包含含有CD3ζ之功能域之主要信號傳導域及含有4-1BB之功能域之共刺激信號傳導域。

【0849】 在某些實施例中第一CAR分子之抗原結合域包含scFv，且第二CAR分子之抗原結合域不包含scFv。舉例而言，第一CAR分子之抗原結合域包含scFv，且第二CAR分子之抗原結合域包含駱駝科VHH域。

【0850】

裂解CAR

在一些實施例中，表現CAR之細胞使用裂解CAR。裂解CAR方法更詳細地描述於公開案WO2014/055442及WO2014/055657中，該等公開案

以引用之方式併入本文中。簡言之，裂解CAR系統包含表現具有第一抗原結合域及共刺激域(例如，41BB)之第一CAR的CAR，且細胞亦表現具有第二抗原結合域及胞內信號傳導域(例如，CD3 ζ)的第二CAR。當細胞遇到第一抗原時，活化共刺激域，且細胞增殖。當細胞遇到第二抗原時，活化胞內信號傳導域且開始細胞殺滅活性。因此，表現CAR之細胞僅僅在兩種抗原存在下完全活化。

【0851】

多CAR表現

在一個態樣中，本文所描述之表現融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)的細胞可進一步包含例如如本文所描述之第二融合多肽，其包含包括CAR (例如包括例如相同標靶之不同抗原結合域或不同標靶(例如，除本文所描述之癌症相關抗原外之標靶或本文所描述之不同癌症相關抗原)的第二CAR)的域。在一個實施例中，第二CAR包括表現與癌症相關抗原相同之癌細胞類型之標靶之抗原結合域。在一個實施例中，表現CAR之細胞包含靶向第一抗原且包括具有共刺激信號傳導域而不具有主要信號傳導域之胞內信號傳導域的第一CAR，及靶向第二不同抗原且包括具有主要信號傳導域而不具有共刺激信號傳導域之胞內信號傳導域的第二CAR。不希望受理論束縛，將共刺激信號傳導域(例如4-1BB、CD28、CD27或OX-40)置於第一CAR上且將主要信號傳導域(例如CD3 ζ)置於第二CAR上可限制CAR對表現兩種標靶之細胞的活性。在一個實施例中，表現CAR之細胞包含：第一癌症相關抗原CAR，其包括結合本文所描述之靶抗原之抗原結合域、跨膜域及共刺激域；及第二CAR，其靶向不同靶抗原(例如，表現於與第一靶抗原相同之癌細胞類型上的抗原)且包括抗原

結合域、跨膜域及主要信號傳導域。在另一實施例中，表現CAR之細胞包含：第一CAR，其包括結合本文所描述之靶抗原之抗原結合域、跨膜域及主要信號傳導域；及第二CAR，其靶向除第一靶抗原以外的抗原(例如，表現於與第一靶抗原相同之癌細胞類型上之抗原)且包括抗原之抗原結合域、跨膜域及共刺激信號傳導域。

【0852】 在一些實施例中，所主張之本發明包含第一及第二CAR，其中該第一CAR、該第二CAR中之一者之抗原結合域不包含可變輕鏈域及可變重鏈域。在一些實施例中，該第一CAR、該第二CAR中之一者之抗原結合域為scFv，且另一者不為scFv。在一些實施例中，該第一CAR、該第二CAR中之一者的抗原結合域包含單一VH域，例如駱駝、鯊魚或七鰓鰻科單一VH域，或來源於人類或小鼠序列之單一VH域。在一些實施例中，該第一CAR、該第二CAR中之一者的抗原結合域包含奈米抗體。在一些實施例中，該第一CAR、該第二CAR中之一者的抗原結合域包含駱駝科VHH域。

【0853】

同種異體細胞

在本文所描述之實施例中，免疫效應細胞可為同種異體免疫效應細胞，例如T細胞或NK細胞。舉例而言，該細胞可為同種異體T細胞，例如缺乏功能T細胞受體(TCR)及/或人類白血球抗原(HLA)(例如I類HLA及/或II類HLA或β2微球蛋白(B2M))之表現的同種異體T細胞。

【0854】 缺乏功能性TCR之T細胞可例如經工程改造使得其不於其表面上表現任何功能性TCR，經工程改造使得其不表現包含功能性TCR之一或多個次單元(例如TRAC、TRBC1、TRBC2、CD3E、CD3G或

CD3D)，或經工程改造使得其於其表面上產生極少功能性TCR。或者，T細胞可表現實質上受損之TCR，例如藉由表現突變或截斷形式的一或多個TCR次單元。術語「實質上受損之TCR」意謂此TCR將不會在宿主中引發不良免疫反應。

【0855】 本文所描述之T細胞可例如經工程改造使得其不在其表面上表現功能性HLA。舉例而言，本文所描述之T細胞可經工程改造使得下調細胞表面表現HLA，例如1類HLA及/或II類HLA或HLA表現之次單元或調節因子，例如B2M。

【0856】 本文所描述之T細胞可例如經工程改造使得其不在其表面上表現功能性B2M。舉例而言，本文所描述之T細胞可經工程改造使得下調B2M之細胞表面表現。

【0857】 在一些實施例中，T細胞可缺乏功能性TCR及功能性HLA，例如I類HLA及/或II類HLA。

【0858】 缺乏功能性TCR及/或HLA表現之經修飾T細胞可藉由任何適合方式獲得，包括一或多個TCR或HLA次單元之基因剔除或阻斷基因表現。舉例而言，T細胞可包括使用siRNA、shRNA、叢集規律性間隔之短回文重複序列(CRISPR)、轉錄活化因子樣效應核酸酶(TALEN)或鋅指核酸內切酶(ZFN)阻斷TCR及/或HLA之基因表現。

【0859】 在一些實施例中，同種異體細胞可為不表現或例如藉由本文所描述之任何方法低程度表現抑制性分子之細胞。舉例而言，細胞可為不表現或低程度表現抑制性分子之細胞，該抑制性分子例如可降低表現CAR之細胞建立免疫效應反應之能力。抑制性分子之實例包括PD1、PD-L1、CTLA4、TIM3、CEACAM (例 如CEACAM-1、CEACAM-3及/或

CEACAM-5)、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及TGFR β。抑制性分子之抑制，例如在DNA、RNA或蛋白質含量上之抑制，可使表現CAR之細胞效能最佳。在實施例中，可使用例如如本文所描述之抑制性核酸(例如抑制性核酸，例如dsRNA，例如siRNA或shRNA)、叢集規律性間隔之短回文重複序列(CRISPR)、轉錄活化因子樣效應核酸酶(TALEN)或鋅指核酸內切酶(ZFN)。

【0860】

siRNA及shRNA

在一些實施例中，可使用靶向T細胞中編碼TCR及/或HLA之核酸的siRNA或shRNA抑制TCR表現及/或HLA或B2M表現。

【0861】

CRISPR

如本文所用，「CRISPR」或「TCR及/或HLA之CRISPR」或「抑制TCR及/或HLA之CRISPR」係指一組叢集規律性間隔之短回文重複序列或包含此組重複序列之系統。如本文所用，「Cas」係指CRISPR相關蛋白。「CRISPR/Cas」系統係指來源於CRISPR及Cas之系統，其可用於靜默或突變TCR及/或HLA或B2M基因。

【0862】 可使用此項技術中已知之技術產生抑制TCR及/或HLA之人工CRISPR/Cas系統，例如描述於美國公開案第20140068797及Cong (2013) Science 339: 819-823中之彼系統，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。亦可產生抑制TCR及/或HLA的此項技術中已知的其他人工CRISPR/Cas系統，例如描述於Tsai (2014) Nature Biotechnol., 32:6 569-576、美國專利第8,871,445號、第8,865,406號、第8,795,965號、第

8,771,945號及第8,697,359號中之彼系統，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0863】

TALEN

「TALEN」或「針對HLA及/或TCR之TALEN」或「抑制HLA及/或TCR之TALEN」係指轉錄活化因子樣效應核酸酶，一種可用於編輯HLA或B2M及/或TCR基因之人工核酸酶。

【0864】 藉由使TAL效應子DNA結合域融合至DNA裂解域來人工產生TALEN。轉錄活化因子樣效應子(TALE)可經工程改造以結合任何所要DNA序列，包括HLA或TCR基因之一部分。藉由組合工程改造之TALE與DNA裂解域，可產生可對任何所需DNA序列(包括HLA或TCR序列)具特異性之限制酶。其隨後可引入至細胞中，其中其可用於基因組編輯，如Boch (2011) *Nature* Biotech. 29: 135-6；Boch 等人 (2009) *Science* 326: 1509-12；及Moscou等人 (2009) *Science* 326: 3501中所描述，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0865】 對HLA或TCR中之序列具特異性之TALEN可使用此項技術中已知之任何方法構築，包括使用模組化組分之各種方案，如Zhang等人 (2011) *Nature Biotech*. 29: 149-53；及Geibler等人(2011) *PLoS ONE* 6: e19509中所描述。

【0866】

抑制HLA及/或TCR之鋅指核酸酶

「ZFN」或「鋅指核酸酶」或「針對HLA及/或TCR之ZFN」或「抑制HLA及/或TCR之ZFN」係指鋅指核酸酶，一種可用於編輯HLA及/或

TCR或B2M基因之人工核酸酶。

【0867】 對HLA及/或TCR中之序列具特異性之ZFN可使用此項技術中已知之任何方法構築，如Provasi (2011) Nature Med. 18: 807-815；Torikai (2013) Blood 122: 1341-1349；Cathomen等人 (2008) *Mol. Ther.* 16: 1200-7；Guo 等人(2010) *J. Mol. Biol.* 400: 96；美國專利公開案2011/0158957；及美國專利公開案2012/0060230中所描述，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0868】

端粒酶表現

儘管不希望受任何特定理論束縛，但在一些實施例中，由於T細胞中之縮短端粒，治療T細胞在患者中具有短期持久性；因此，經端粒酶基因轉染可延長T細胞之端粒且提高患者中T細胞之持久性。參見Carl June,「Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic」, Journal of Clinical Investigation, 117:1466-1476 (2007)，其以全文引用之方式併入本文中。因此，在一實施例中，免疫效應細胞，例如T細胞，異位表現端粒酶次單元，例如端粒酶之催化次單元，例如TERT，例如hTERT。在一些態樣中，本發明提供一種產生表現CAR之細胞的方法，其包含使細胞與編碼端粒酶次單元(例如端粒酶之催化次單元，例如TERT，例如hTERT)之核酸接觸。細胞可在與編碼CAR之構築體接觸之前、同時或之後與核酸接觸。

【0869】

擴增及活化

免疫效應細胞(諸如T細胞)一般可使用如例如以下中所描述之方法活化及擴增：美國專利第6,352,694號、第6,534,055號、第6,905,680號、第

6,692,964號、第5,858,358號、第6,887,466號、第6,905,681號、第7,144,575號、第7,067,318號、第7,172,869號、第7,232,566號、第7,175,843號、第5,883,223號、第6,905,874號、第6,797,514號、第6,867,041號，及美國專利申請公開案第20060121005號，其中之每一者以全文引用之方式併入。

【0870】一般而言，免疫效應細胞(例如T調節細胞耗盡細胞)之群體可藉由使與其上連接有刺激CD3/TCR複合物相關信號之試劑及刺激T細胞之表面上之共刺激分子之配位體的表面接觸來予以擴增。詳言之，T細胞群體可如本文所描述刺激，諸如藉由與抗CD3抗體或其抗原結合片段，或固定於表面上之抗CD2抗體，或藉由與蛋白激酶C活化因子(例如苔蘚抑素)以及鈣離子載體接觸。為了共刺激T細胞表面上之輔助分子，使用結合輔助分子之配位體。舉例而言，可使T細胞群體與抗CD3抗體及抗CD28抗體在適於刺激T細胞增殖之條件下接觸。為了刺激CD4+ T細胞或CD8+ T細胞之增殖，可使用抗CD3抗體及抗CD28抗體。抗CD28抗體之實例包括9.3、B-T3、XR-CD28 (Diaclone, Besançon, France)，可按此項技術中通常已知之其他方法使用(Berg等人，Transplant Proc. 30(8):3975-3977, 1998；Haanen等人，J. Exp. Med. 190(9):13191328, 1999；Garland等人，J. Immunol Meth. 227(1-2):53-63, 1999)。

【0871】在某些態樣中，T細胞之主要刺激信號及協同刺激信號可藉由不同方案提供。舉例而言，提供各信號之試劑可在溶液中或偶合至表面。當偶合至表面時，試劑可偶合至同一表面(亦即，以「順式」形式)或偶合至獨立表面(亦即，以「反式」形式)。或者，一種試劑可偶合至表面且另一試劑在溶液中。在一個態樣中，提供協同刺激信號之試劑結合至細

胞表面且提供主要活化信號之試劑在溶液中或偶合至表面。在某些態樣中，兩種試劑均可在溶液中。在一個態樣中，該等試劑可為可溶性形式，且隨後交聯至表面(諸如表現Fc受體之細胞或抗體或將與該等試劑結合之其他結合劑)。就此而言，預期在本發明中用於活化及擴增T細胞之人工抗原呈遞細胞(aAPC)參見例如美國專利申請公開案第20040101519號及第20060034810號，其以全文引用之方式併入本文中。

【0872】 在一個態樣中，兩種試劑固定於珠粒上，在同一珠粒上，亦即「順式」；或在獨立珠粒上，亦即「反式」。舉例而言，提供主要活化信號之試劑為抗CD3抗體或其抗原結合片段且提供協同刺激信號之試劑為抗CD28抗體或其抗原結合片段；且兩種試劑以等效分子量共同固定於同一珠粒。在一個態樣中，使用結合於用於CD4+ T細胞擴增及T細胞生長之珠粒的1:1比率之各抗體。在本發明之某些態樣中，使用一定比率之結合於珠粒之抗CD3:CD28抗體，使得觀測到T細胞擴增相較於使用1:1比率所觀測到的擴增增加。在一個特定態樣中，相較於使用1:1比率觀測到的擴增，觀測到約1倍至約3倍增加。在一個態樣中，結合於珠粒之CD3:CD28抗體之比率在100:1至1:100及其間所有整數值範圍內。在一個態樣中，相比抗CD3抗體，更多抗CD28抗體結合於該等粒子，亦即CD3:CD28的比率小於一。在某些態樣中，結合於珠粒之抗CD28抗體與抗CD3抗體的比率大於2:1。在一個特定態樣中，使用1:100之結合至珠粒之CD3:CD28抗體比率。在一個態樣中，使用1:75之結合於珠粒的CD3:CD28抗體比率。在另一態樣中，使用1:50之結合於珠粒的CD3:CD28抗體比率。在一個態樣中，使用1:30之結合於珠粒的CD3:CD28抗體比率。在一個較佳態樣中，使用1:10之結合於珠粒的CD3:CD28抗體比率。在一個態樣中，使用

1:3之結合於珠粒的CD3:CD28抗體比率。在又一態樣中，使用3:1之結合於珠粒的CD3:CD28抗體比率。

【0873】 可使用1:500至500:1及其間之任何整數值的粒子與細胞之比率刺激T細胞或其他靶細胞。如一般熟習此項技術者可容易瞭解，粒子與細胞之比率可靶細胞之粒徑而定。舉例而言，小型珠粒可僅結合少數細胞，而較大珠粒可結合許多細胞。在某些態樣中，細胞與粒子之比率在1:100至100:1及其間之任何整數值範圍內，且在其他態樣中，包含1:9至9:1及其間之任何整數值的比率亦可用於刺激T細胞。促成T細胞刺激之抗CD3及抗CD28偶合粒子與T細胞的比率可如上文所提出改變,然而某些較佳值包括1:100、1:50、1:40、1:30、1:20、1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1及15:1，其中一個較佳比率為至少1:1粒子比T細胞。在一個態樣中，使用1:1或更小的粒子與細胞之比率。在一個特定態樣中，較佳粒子:細胞比率為1:5。在其他態樣中，粒子與細胞之比率可視刺激天數而變化。舉例而言，在一個態樣中，粒子與細胞之比率在第一天為1:1至10:1，且其後每天或每隔一天向細胞添加額外粒子長達10天，最終比率為1:1至1:10(以添加當天之細胞計數計)。在一個特定態樣中，刺激第一天粒子與細胞之比率為1:1且在刺激第三天及第五天調整至1:5。在一個態樣中，每天或每隔一天添加粒子直至刺激第一天的最終比率為1:1，且第三天及第五天為1:5。在一個態樣中，粒子與細胞之比率在刺激第一天為2:1且在刺激第三天及第五天調整至1:10。在一個態樣中，每天或每隔一天添加粒子直至刺激第一天的最終比率為1:1，且第三天及第五天為1:10。熟習此項技術者將瞭解多種其他比率可適於本發明。詳言之，比率將視粒徑以及細胞大

小及類型而變化。在一個態樣中，第一天使用之最典型比率為約1:1、2:1及3:1。

【0874】在其他態樣中，細胞(諸如T細胞)與經試劑塗佈之珠粒組合，珠粒及細胞隨後經分離，且隨後培養細胞。在替代態樣中，在培養之前，經試劑塗佈之珠粒及細胞不分離，而是一起培養。在另一態樣中，珠粒及細胞首先藉由施加力(諸如磁力)集中，促使細胞表面標記物之接合增加，藉此誘導細胞刺激。

【0875】舉例而言，細胞表面蛋白可藉由使連接有抗CD3及抗CD28之順磁性珠粒(3×28個珠粒)與T細胞接觸而接合。在一個態樣中，在例如PBS之緩衝劑(不具有二價陽離子，諸如鈣及鎂)中組合細胞(例如，10^4至10^9個T細胞)與珠粒(例如，1:1比率之DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T順磁性珠粒)。此外，一般熟習此項技術者可容易瞭解可使用之任何細胞濃度。舉例而言，樣本中的靶細胞可能極少且僅占樣本之0.01%，或全部樣本(亦即，100%)可包含相關靶細胞。因此，任何細胞數目均在本發明之情形中。在某些態樣中，可能需要顯著減小粒子及細胞混合在一起之體積(亦即，增加細胞之濃度)，以確保細胞與粒子之最大接觸。舉例而言，在一個態樣中，使用約100億個細胞/毫升、90億個細胞/毫升、80億個細胞/毫升、70億個細胞/毫升、60億個細胞/毫升、50億個細胞/毫升或20億個細胞/毫升之濃度。在一個態樣中，使用大於100,000,000個細胞/毫升。在另一態樣中，使用10,000,000、15,000,000、20,000,000、25,000,000、30,000,000、35,000,000、40,000,000、45,000,000或50,000,000個細胞/毫升之細胞濃度。在又一個態樣中，使用75,000,000、80,000,000、85,000,000、90,000,000、

95,000,000或100,000,000個細胞/毫升之細胞濃度。在其他態樣中，可使用125,000,000或150,000,000個細胞/毫升之濃度。使用高濃度可導致增加之細胞產量、細胞活化及細胞擴增。另外，使用高細胞濃度允許更有效捕捉可能較弱地表現相關靶抗原之細胞，諸如CD28陰性T細胞。此類細胞群體可具有治療價值且在某些態樣中將需要獲得。舉例而言，使用高細胞濃度允許更有效選擇通常具有較弱CD28表現之CD8+ T細胞。

【0876】 在一個實施例中，例如藉由本文所描述之方法擴增經編碼融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR、例如本文所描述之CAR之域)之核酸轉導的細胞。在一個實施例中，細胞在培養物中擴增幾個小時(例如，約2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、18、21個小時)至約14天(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14天)之時段。在一個實施例中，細胞擴增4至9天之時段。在一個實施例中，細胞擴增8天或更短(例如7、6或5天)之時段。在一個實施例中，細胞在培養物中擴增5天，且所得細胞比在相同培養條件下在培養物中擴增9天之相同細胞更有效。效力可例如藉由各種T細胞功能，例如增殖、靶細胞殺滅、細胞介素產生、活化、遷移或其組合來界定。在一個實施例中，擴增5天之細胞相較於相同培養條件下在培養物中擴增9天之相同細胞顯示抗原刺激後之細胞倍增增加至少一倍、二倍、三倍或四倍。在一個實施例中，細胞在培養物中擴增5天，且所得細胞相較於在相同培養條件下在培養物中擴增9天之相同細胞展現更高的促炎性細胞介素產生，例如IFN-γ及/或GM-CSF含量。在一個實施例中，擴增5天之細胞相較於在相同培養條件下在培養物中擴增9天之相同細胞顯示以pg/ml計之促炎性細胞介素產生(例如IFN-γ及/或GM-CSF含量)增加至少一倍、二倍、三倍、四倍、五倍、十倍或更多

倍。

【0877】 亦可能需要若干刺激循環使得T細胞培養時間可為60天或更長。適合於T細胞培養之條件包括適當培養基(例如，最低必需培養基或RPMI培養基1640或X-Vivo 15，(Lonza))，其可含有增殖及存活率所需之因素，包括血清(例如，胎牛血清或人類血清)、介白素-2 (IL-2)、胰島素 、IFN-γ、IL-4、IL-7、GM-CSF、IL-10、IL-12、IL-15、TGFβ及TNF-α或熟習此項技術者已知的用於細胞生長之任何其他添加劑。用於細胞生長之其他添加劑包括(但不限於)界面活性劑、人血漿蛋白粉及還原劑，諸如N-乙醯基-半胱胺酸及2-巰基乙醇。培養基可包括RPMI 1640、AIM-V、DMEM、MEM、α-MEM、F-12、X-Vivo 15及X-Vivo 20 (Optimizer)，添加有胺基酸、丙酮酸鈉及維生素，無血清或補充有適量血清(或血漿)或限定激素組，及/或足以使T細胞生長及擴增之量的細胞介素。抗生素(例如，青黴素及鏈黴素)僅包括於實驗培養物中，而不在待輸注至個體之細胞培養物中。靶細胞維持在支持生長所需之條件下，舉例而言，適當溫度(例如，37℃)及氛圍(例如，空氣加5% CO_2)。

【0878】 在一個實施例中，細胞在適當培養基(例如，本文所描述之培養基)中擴增，該培養基包括促使細胞經14天之擴增時段增加至少200倍(例如，200倍、250倍、300倍、350倍) (例如如藉由本文所描述之方法、諸如流動式細胞測量術所量測)的一或多種介白素。在一個實施例中，細胞在IL-15及/或IL-7 (例如IL-15及IL-7)存在下擴增。

【0879】 在實施例中，本文所描述之方法，例如表現融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)之細胞製造方法包含例如使用抗CD25抗體或其片段或CD25結合配位體IL-2自細胞群體移除T調節細胞，例如

CD25+ T細胞。自細胞群體移除T調節細胞(例如CD25+ T細胞)之方法描述於本文中。在實施例中，方法(例如製造方法)進一步包含使細胞群體(例如，已耗盡T調節細胞(諸如CD25+ T細胞)之細胞群體；或先前已接觸抗CD25抗體、其片段或CD25結合配位體之細胞群體)與IL-15及/或IL-7接觸。舉例而言，細胞群體(例如，其先前已接觸抗CD25抗體、其片段或CD25結合配位體)在IL-15及/或IL-7存在下擴增。

【0880】 在一些實施例中，在製造表現CAR之細胞期間，使本文所描述之表現融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)的細胞與組合物例如離體接觸，該組合物包含介白素-15 (IL-15)多肽、介白素-15受體α (IL-15Ra)多肽或IL-15多肽及IL-15Ra多肽兩者之組合，例如hetIL-15。在實施例中，在製造表現CAR之細胞期間，使本文所描述之表現CAR之細胞與包含IL-15多肽之組合物例如離體接觸。在實施例中，在製造表現CAR之細胞期間，使本文所描述之表現CAR之細胞與包含IL-15多肽與IL-15 Ra多肽之組合的組合物例如離體接觸。在實施例中，在製造表現CAR之細胞期間，使本文所描述之表現CAR之細胞與包含hetIL-15之組合物例如離體接觸。

【0881】 在一個實施例中，在離體擴增期間，使本文所描述之表現融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)的細胞與包含hetIL-15之組合物接觸。在實施例中，在離體擴增期間，使本文所描述之表現CAR之細胞與包含IL-15多肽之組合物接觸。在實施例中，在離體擴增期間，使本文所描述之表現CAR之細胞與包含IL-15多肽及IL-15Ra多肽兩者之組合物接觸。在一個實施例中，接觸使得淋巴細胞亞群、例如CD8+ T細胞存活及增殖。

【0882】 已暴露於不同刺激時間之T細胞可展現不同特徵。舉例而言，典型血液或血球分離術周邊血液單核細胞產物具有大於細胞毒性或抑制T細胞群體(TC、CD8+)的輔助T細胞群體(TH、CD4+)。藉由刺激CD3及CD28受體離體擴增T細胞產生在約第8天至第9天之前主要由TH細胞組成的T細胞群體，而在約第8天至第9天之後，T細胞群體包含愈來愈大之TC細胞群體。因此，視治療目的而定，向個體輸注主要包含TH細胞的T細胞群體可能是有利的。類似地，若已分離TC細胞之抗原特異性子組，則在更大程度上擴增此子組可為有益的。

【0883】 另外，除CD4及CD8標記物之外，其他表現型標記物顯著變化，但大部分在細胞擴增過程之進程期間可再現。因此，此類再現性使能夠針對特定目的定製活化T細胞產物。

【0884】 一旦構築本文所描述之融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)，各種分析可用於評估分子之活性，諸如(但不限於)在抗原刺激後擴增T細胞、在無再刺激存在下維持T細胞擴增的能力及在適當活體外及動物模型中之抗癌活性。評估本發明之car之效應之分析更詳細地描述於下文中。

【0885】 原代T細胞中之融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)表現之西方墨點分析可用於偵測單體及二聚體之存在。參見例如Milone等人，Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)。簡言之，表現CAR之T細胞($CD4^+$及$CD8^+$ T細胞之1:1混合物)活體外擴增超過10天，隨後在還原條件下溶解且SDS-PAGE。藉由西方墨點法使用TCR-ζ鏈之抗體偵測含有全長TCR-ζ細胞質域及內源TCR-ζ鏈之CAR。在非還原條件下使用相同T細胞子組用於SDS-PAGE分析以允許評估共價二聚體形

成。

【0886】 可藉由流動式細胞測量術量測融合多肽+(例如如本文所描述，包含包括CAR、例如CAR+之域)T細胞在抗原刺激後的活體外擴增。舉例而言，CD4+及CD8+ T細胞之混合物用αCD3/αCD28 aAPC刺激，隨後在待分析之啟動子控制下用表現GFP之慢病毒載體轉導。例示性啟動子包括CMV IE基因、EF-1α、泛素C或磷酸甘油酸激酶(PGK)啟動子。在培養第6天藉由流動式細胞測量術評估CD4+及/或CD8+ T細胞子組之GFP螢光。參見例如Milone等人，Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)。或者，在第0天用經αCD3/αCD28塗佈之磁性珠粒刺激CD4+及CD8+ T細胞之混合物，且在第1天使用表現CAR之雙順反子慢病毒載體連同使用2A核糖體跳躍序列之eGFP用CAR轉導。在洗滌之後在抗CD3及抗CD28抗體(K562-BBL-3/28)存在下藉由如本文所描述之癌症相關抗原+ K562細胞(如本文所描述之表現K562之癌症相關抗原)、野生型K562細胞(K562野生型)或表現hCD32及4-1BBL之K562細胞再刺激培養物。每隔一天向培養物添加100 IU/ml外源IL-2。藉由流動式細胞測量術使用基於珠粒之計數列舉GFP+ T細胞。參見例如Milone等人，Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)。

【0887】 亦可量測在無再刺激存在下持續融合多肽+(例如如本文所描述，包含包括CAR、例如CAR+之域)T細胞擴增。參見例如Milone等人，Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)。簡言之，在第0天用經αCD3/αCD28塗佈之磁性珠粒刺激且在第1天經指定CAR轉導之後，在培養第8天使用Coulter Multisizer III粒子計數器、Nexcelom Cellometer Vision或Millipore Scepter量測平均T細胞體積(fl)。

【0888】 動物模型亦可用於量測CART活性。舉例而言，可使用使用本文所描述之人類癌症相關抗原特異性CAR$^+$ T細胞治療免疫缺乏小鼠之原發性人類前體B ALL的異種移植模型。參見例如Milone等人，Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)。簡言之，在建立ALL之後，將小鼠隨機分為治療組。不同數目個癌症相關抗原特異性CAR工程改造T細胞以1:1比率共注射至攜帶B-ALL之NOD-SCID-$\gamma^{-/-}$小鼠中。在T細胞注射後的多個時間點評估來自小鼠之脾臟DNA中之癌症相關抗原特異性CAR載體之複本數目。每隔一週評估動物之白血病。量測注射有本文所描述之癌症相關抗原-ζ CAR$^+$ T細胞或經模擬轉導之T細胞之小鼠的周邊血液之如本文所描述之癌症相關抗原$^+$ B-ALL母細胞計數。使用對數等級檢定(log-rank test)比較該等組之存活曲線。另外，亦可分析NOD-SCID-$\gamma^{-/-}$小鼠中T細胞注射之後4週的絕對周邊血液CD4$^+$及CD8$^+$ T細胞計數。小鼠注射白血病細胞且3週後注射經工程改造以藉由編碼與eGFP連接之CAR之雙順反子慢病毒載體表現CAR的T細胞。藉由在注射前與模擬轉導細胞混合，將T細胞相對於45-50%輸入GFP$^+$ T細胞標準化，且藉由流動式細胞測量術證實。每隔一週評估動物之白血病。使用對數等級檢定比較CAR$^+$ T細胞組之存活曲線。

【0889】 可評估劑量相依融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)治療反應。參見例如Milone等人，Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)。舉例而言，在第21天注射CAR T細胞、同等數目之模擬轉導T細胞或無T細胞之小鼠中建立白血病之後35-70天獲得外周血液。將來自各組之小鼠隨機抽血以測定周邊血液之如本文所描述中癌症相關抗原$^+$ ALL母細胞計數，且隨後在第35天及第49天殺死。在第57天及第70天

評估剩餘動物。

【0890】 先前已描述細胞增殖及細胞介素產生之評估，例如Milone等人，Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)。簡言之，在微量滴定盤中藉由混合經洗滌之T細胞與表現本文所描述之癌症相關抗原(K19)或CD32及CD137 (KT32-BBL)之K562細胞以達最終T細胞:K562比率2:1來進行CAR介導之增殖之評估。在使用之前用γ輻射輻射K562細胞。抗CD3 (純系OKT3)及抗CD28 (純系9.3)單株抗體添加至含KT32-BBL細胞之培養物中充當陽性對照用於刺激T細胞增殖，因為此等信號支持長期$CD8^+$ T細胞離體擴增。使用CountBright™螢光珠粒(Invitrogen, Carlsbad, CA)及流動式細胞測量術如製造商所描述在培養物中列舉T細胞。藉由GFP表現使用經eGFP-2A連接之CAR表現慢病毒載體工程改造之T細胞鑑別CAR^+ T細胞。對於不表現GFP之CAR+ T細胞，使用經生物素標記之重組本文所描述癌症相關抗原蛋白及次要抗生素蛋白-PE結合物來偵測CAR+ T細胞。T細胞上之CD4+及$CD8^+$表現亦同時使用特異性單株抗體(BD Biosciences)偵測。根據製造商說明使用人類TH1/TH2細胞介素細胞學珠粒陣列套組(BD Biosciences, San Diego, CA)對再刺激24小時後收集的清液層進行細胞介素量測。使用FACScalibur流式細胞儀評定螢光，且根據製造商說明分析資料。

【0891】 可藉由標準51Cr釋放分析來評定細胞毒性。參見例如Milone等人，Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)。簡言之，在37℃下在頻繁攪拌下靶細胞(K562株及原代促B-ALL細胞)負載有51Cr (呈$NaCrO_4$形式，New England Nuclear, Boston, MA) 2小時，在完全RPMI中洗滌兩次且塗鋪至微量滴定盤中。在各孔中，在完全RPMI中，混合不

同效應細胞:靶細胞(E:T)比率之效應T細胞與靶細胞。亦製備僅含有培養基(自發釋放，SR)或1% triton-X 100清潔劑溶液(總釋放，TR)之額外孔。在37℃下培育4小時後，自各孔收集上清液。隨後使用γ粒子計數器(Packard Instrument Co., Waltham, MA)量測釋放之51Cr。各條件至少一式三份進行，且使用下式計算溶解百分比：溶解% = (ER- SR) / (TR - SR)，其中ER表示各實驗條件釋放之平均51Cr。

【0892】 成像技術可用於評估攜帶腫瘤之動物模型中CAR之特定遷移及增殖。此類分析已描述於例如Barrett等人，Human Gene Therapy 22:1575-1586 (2011)中。簡言之，NOD/SCID/$\gamma c^{-/-}$ (NSG)小鼠靜脈內注射Nalm-6細胞，隨後在7天後，在用CAR構築體電穿孔之後4小時注射T細胞。將T細胞用慢病毒構築體穩定轉染以表現螢火蟲螢光素酶且針對生物發光，使小鼠成像。或者，Nalm-6異種移植模型中單一注射CAR^+ T細胞之療法功效及特異性可如下量測：NSG小鼠注射經轉導穩定表現螢火蟲螢光素酶之Nalm-6，隨後在7天後單一尾靜脈注射用本發明之car電穿孔之T細胞。在注射後各時間點使動物成像。舉例而言，可產生第5天(治療前2天)及第8天(CAR^+ PBL後24 hr)代表性小鼠中螢火蟲螢光素酶陽性白血病之光子密度熱圖。

【0893】 其他分析，包括本文實例部分中所描述之分析以及此項技術中已知之分析亦可用於評估本文所描述之CAR。

【0894】

製備表現CAR之細胞之方法

在另一態樣中，本發明係關於一種製備細胞(例如，免疫效應細胞或其群體)之方法，其包含將載體引入(例如，轉導)至細胞(例如本文所描述

之T細胞或NK細胞)中，該載體包含編碼融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR、例如本文所描述之CAR之域)之核酸；或編碼CAR分子(例如本文所描述之CAR)之核酸。

【0895】 方法中之細胞為免疫效應細胞(例如，T細胞或NK細胞，或其組合)。在一些實施例中，方法中之細胞為甘油二酯激酶(DGK)及/或缺乏Ikaros。

【0896】 在一些實施例中，引入編碼CAR之核酸分子包含轉導載體，該載體包含編碼融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)之核酸分子，或轉染編碼CAR之核酸分子，其中核酸分子為活體外轉錄RNA。

【0897】 在一些實施例中，該方法進一步包含：

提供免疫效應細胞(例如，T細胞或NK細胞)群體；及

自群體移除T調節細胞，藉此提供T調節耗盡細胞群體；

其中在向群體引入編碼融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)之核酸之前進行步驟a)及b)。

【0898】 在方法之實施例中，T調節細胞包含CD25+ T細胞，且使用抗CD25抗體或其片段自細胞群體移除。抗CD25抗體或其片段可與受質(例如珠粒)結合。

【0899】 在其他實施例中，自步驟(b)提供之T調節耗盡細胞群體含有 小 於30%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%之CD25+細胞。

【0900】 在其他實施例中，方法進一步包含在向群體引入編碼融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)之核酸之前自群體移除表現

不包含CD25之腫瘤抗原的細胞以得到T調節耗盡及腫瘤抗原耗盡細胞群體。腫瘤抗原可選自CD19、CD30、CD38、CD123、CD20、CD14或CD11b，或其組合。

【0901】在其他實施例中，方法進一步包含在向群體引入編碼融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)之核酸之前自群體移除表現檢查點抑制劑的細胞以得到T調節耗盡及抑制性分子耗盡細胞群體。檢查點抑制劑可選自PD-1、LAG-3、TIM3、B7-H1、CD160、P1H、2B4、CEACAM (例如，CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、TIGIT、CTLA-4、BTLA及LAIR1。

【0902】本文所揭示之其他實施例涵蓋提供免疫效應細胞群體。可基於CD3、CD28、CD4、CD8、CD45RA及/或CD45RO中之一或多者之表現選擇所提供之免疫效應細胞群體。在某些實施例中，所提供之免疫效應細胞群體為CD3+及/或CD28+。

【0903】在方法之某些實施例中，方法進一步包含在已引入編碼融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR 域)之核酸分子之後擴增細胞群體。

【0904】在實施例中，細胞群體擴增8天或更短之時段。

【0905】在某些實施例中，細胞群體在培養物中擴增5天，且所得細胞比在相同培養條件下在培養物中擴增9天之相同細胞更有效。

【0906】在其他實施例中，在培養物中擴增5天之細胞群體相較於相同培養條件下在培養物中擴增9天之相同細胞顯示抗原刺激後之細胞倍增增加至少一倍、二倍、三倍或四倍。

【0907】在其他實施例中，細胞群體在培養物中擴增5天，且所得

細胞相較於在相同培養條件下在培養物中擴增9天之相同細胞展現更高的促炎性IFN-γ及/或GM-CSF含量。

【0908】 在其他實施例中，細胞群體藉由在刺激CD3/TCR複合物相關信號之試劑及刺激細胞表面上之共刺激分子之配位體存在下培養細胞而擴增。試劑可為與抗CD3抗體或其片段及/或抗CD28抗體或其片段結合的珠粒。

【0909】 在其他實施例中，細胞群體在適當培養基中擴增，該培養基包括促使細胞經14天之擴增時段增加至少200倍、250倍、300倍、350倍(例如如藉由流動式細胞測量術所量測)的一或多種介白素。

【0910】 在其他實施例中，細胞群體在IL-15及/或IL-7存在下擴增。

【0911】 在某些實施例中，方法進一步包括在適當擴增時段之後冷凍保存細胞群體。

【0912】 在其他實施例中，本文所揭示之製造方法進一步包含使免疫效應細胞群體與編碼端粒酶次單元(例如hTERT)之核酸接觸。編碼端粒酶次單元之核酸可為DNA。

【0913】 本發明亦提供一種產生短暫表現外源RNA之RNA工程改造細胞(例如本文所描述之細胞，例如免疫效應細胞(例如，T細胞NK細胞)之群體的方法。方法包含將活體外轉錄RNA或合成RNA引入至細胞中，其中RNA包含編碼融合多肽(例如如本文所描述，包含包括本文所描述之CAR分子之域)之核酸。

【0914】 在另一態樣中，本發明係關於一種提供個體之抗腫瘤免疫之方法，其包含向該個體投與有效量之包含融合多肽(例如如本文所描

述，包含包括CAR分子之域)的細胞，例如表現本文所描述之CAR分子之細胞。在一個實施例中，細胞為自體T細胞或NK細胞。在一個實施例中，細胞為同種異體T細胞或NK細胞。在一個實施例中，個體為人類。

【0915】 在一個態樣中，本發明包括自體細胞群體，其經載體轉染或轉導，該載體包含編碼融合多肽(例如如本文所描述，包含包括例如如本文所描述之CAR分子之域)的核酸分子。在一個實施例中，載體為反轉錄病毒載體。在一個實施例中，載體為如本文別處所描述之自身不活化慢病毒載體。在一個實施例中，載體傳遞(例如藉由轉染或電穿孔)至細胞(例如T細胞或NK細胞)，其中該載體包含如本文所描述之編碼本發明之CAR的核酸分子，其以mRNA分子形式轉錄，且本發明之CAR自RNA分子轉譯且在細胞表面上表現。

【0916】 在另一態樣中，本發明提供表現融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)之細胞群體，例如表現CAR之免疫效應細胞(例如，T細胞或NK細胞)。在一些實施例中，表現CAR之細胞群體包含表現不同CAR之細胞的混合物。舉例而言，在一個實施例中，表現CAR之免疫效應細胞(例如，T細胞或NK細胞)之群體可包括第一細胞，其表現具有與如本文所描述之第一腫瘤抗原結合之抗原結合域的CAR；及第二細胞，其表現具有與如本文所描述之第二腫瘤抗原結合之不同抗原結合域的CAR。作為另一實例，表現CAR之細胞群體可包括：第一細胞，其表現包括與如本文所描述之腫瘤抗原結合之抗原結合域的CAR；及第二細胞，其表現包括除如本文所描述之腫瘤抗原外的標靶之抗原結合域的CAR。在一個實施例中，表現CAR之細胞群體包括例如表現包括主要胞內信號傳導域之CAR的第一細胞及表現包括次要信號傳導域(例如共刺激信號傳導域)

之CAR的第二細胞。

【0917】 在另一態樣中，本發明提供細胞群體，其中群體中之至少一個細胞表現例如如本文所描述之融合多肽，該融合多肽包含包括CAR之域，該CAR具有與如本文所描述之腫瘤抗原結合的抗原結合域，且提供表現另一試劑(例如增強表現CAR之細胞活性的試劑)的第二細胞。舉例而言，在一個實施例中，試劑可為抑制抑制性分子之試劑。抑制性分子之實例包括PD-1、PD-L1、CTLA-4、TIM-3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及TGFR β。在一個實施例中，抑制抑制性分子之試劑例如為本文所描述之分子，例如包含第一多肽之試劑，例如與向細胞提供陽性信號之第二多肽(例如本文所描述之胞內信號傳導域)相關的抑制性分子。在一個實施例中，試劑包含例如抑制性分子(諸如PD-1、LAG-3、CTLA -4、CD160、BTLA、LAIR1、TIM-3、CEACAM (例如，CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、2B4及TIGIT，或該等中之任一者之片段)之第一多肽，及第二多肽，該第二多肽為本文所描述之胞內信號傳導域(例如，包含共刺激域(例如，41BB、CD27或CD28，例如如本文所描述)及/或主要信號傳導域(例如，本文所描述之CD3 ζ信號傳導域))。在一個實施例中，試劑包含PD-1或其片段之第一多肽及作為本文所描述之胞內信號傳導域(例如，本文所描述之CD28、CD27、OX40或4-IBB信號傳導域及/或本文所描述之CD3 ζ信號傳導域)之第二多肽。

【0918】 在一個實施例中，例如如本文所描述之編碼融合多肽(例如如本文所描述，包含包括本發明CAR之域)的核酸分子表現為mRNA分子。在一個實施例中，經基因修飾的表現本發明CAR之細胞(例如免疫效

應細胞(例如，T細胞、NK細胞))可藉由將編碼所需CAR (例如，無載體序列)之RNA分子轉染或電穿孔至細胞中來產生。在一個實施例中，本發明CAR一旦併入且表現於重組細胞表面上即自RNA分子轉譯。

【0919】 一種用於產生用於轉染之mRNA的方法涉及用專門設計之引子活體外轉錄(IVT)模板，隨後添加聚A，產生含有3'及5'未轉譯序列(「UTR」) (例如，本文所描述之3'及/或5'UTR)、5'封端(例如，本文所描述之5'封端)及/或內部核糖體入口位點(IRES) (例如，本文所描述之IRES)、待表現之核酸及長度通常為50-5000個鹼基之聚A尾(SEQ ID NO: 174)的構築體。所產生之RNA可有效轉染不同種類之細胞。在一個實施例中，模板包括融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)的序列。在一實施例中，RNA融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)載體藉由電穿孔轉導至細胞(例如T細胞或NK細胞)中。

【0920】 在一個實施例中，例如使用活體外轉錄將融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)引入至免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)中，且個體(例如，人類)接受本發明之融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)之初次投與及本發明之融合多肽(例如如本文所描述，包含包括CAR之域)免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)之一或多次後續投與，其中一或多次後續投與在前一投與之後小於15天，例如14天、13天、12天、11天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3或2天投與。在一個實施例中，每週向個體(例如，人類)投與超過一次本發明CAR免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)之投與，例如每週投與2、3或4次本發明之CAR免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)之投與。在一個實施例中，個體(例如，人類個體)

接受每週超過一次CAR免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)之投與(例如，每週2、3或4次投與) (在本文中亦被稱作一個週期)，之後一週不投與CAR免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)，且隨後向個體投與一或多次CAR免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)之額外投與(例如，每週超過一次CAR免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)之投與)。在另一實施例中，個體(例如，人類個體)接受超過一個週期之CAR免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)，且各週期之間的時間小於10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天或3天。在一個實施例中，每隔一天投與CAR免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)，每週3次投與。在一個實施例中，本發明之CAR免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)投與至少兩週、三週、四週、五週、六週、七週、八週或超過八週。

【0921】 在一個態樣中，使用慢病毒載體(諸如慢病毒)產生表現CAR之細胞。彼方式產生之細胞(例如CART)將具有穩定CAR表現。

【0922】 在一個態樣中，使用病毒載體(諸如γ反轉錄病毒載體，例如本文所描述之γ反轉錄病毒載體)產生表現CAR之細胞，例如CART。使用此等載體產生之CART可具有穩定CAR表現。

【0923】 在一個態樣中，CART在轉導之後短暫表現CAR載體4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15天。可藉由RNA CAR載體傳遞實現CAR短暫表現。在一個態樣中，藉由電穿孔將CAR RNA轉導至T細胞中。

【0924】 使用短暫表現CAR免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)(尤其使用攜帶鼠類scFv之CART)治療之患者可能出現的潛在問題為多次治療後的全身性過敏反應。

【0925】 在不受此理論束縛之情況下，咸信此類過敏性反應可由顯現體液抗CAR反應(亦即，具有抗IgE同型之抗CAR抗體)之患者引起。當存在十天至十四天抗原暴露中斷時，認為患者之抗體產生細胞經歷IgG同型(不引起全身性過敏反應)至IgE同型的類別轉換。若患者在短暫CAR療法過程中處於產生抗CAR抗體反應(諸如由RNA轉導產生之反應)之高風險下，則CART輸注中斷不應持續超過十天至十四天。

【0926】

醫藥組合物

本發明之醫藥組合物可包含任何融合多肽、編碼此融合多肽之核酸或包含如本文所描述之融合多肽之細胞及一或多種醫藥學上或生理學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。此類組合物可包含：緩衝劑，諸如中性緩衝鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水及類似物；碳水化合物，諸如葡萄糖、甘露糖、蔗糖或葡聚糖、甘露糖醇；蛋白質；多肽或胺基酸，諸如甘胺酸；抗氧化劑；螯合劑，諸如EDTA或麩胱甘肽；佐劑(例如氫氧化鋁)；及防腐劑。在一個態樣中，本發明之組合物調配用於靜脈內投與。

【0927】 本發明之醫藥組合物可以適於待治療(或預防)疾病之方式投與。儘管可藉由臨床試驗測定適當劑量，但投與數量及頻率將由諸如以下之因素決定：患者之病況，及患者之疾病的類型及嚴重度。

【0928】 在一個態樣中，本發明包括調配用於如本文所描述之方法的醫藥組合物，該組合物包含經修飾之T細胞，該T細胞包含編碼自殺基因之核酸及編碼包含抗B細胞結合域、跨膜域、共刺激域及胞內信號傳導域之嵌合抗原受體的核酸。

【0929】 在另一態樣中，本發明包括調配用於如本文所描述之方法

的醫藥組合物，該組合物包含經修飾之T細胞，該T細胞包含編碼二聚域及嵌合抗原受體(CAR)之核酸，該嵌合抗原受體包含抗B細胞結合域、跨膜域、共刺激域及胞內信號傳導域。

【0930】 在一個實施例中，醫藥組合物實質上不含，例如不存在可偵測含量之例如選自由以下組成之群的污染物：內毒素、黴漿菌、複製勝任型慢病毒(RCL)、p24、VSV-G核酸、HIV gag、殘餘抗CD3/抗CD28塗佈之珠粒、小鼠抗體、合併之人類血清、牛血清白蛋白、牛血清、培養基組分、載體封裝細胞或質體組分、細菌及真菌。在一個實施例中，細菌為選自由以下組成之群的至少一者：糞產鹼桿菌(Alcaligenes faecalis)、白色念珠菌(Candida albicans)、大腸桿菌、流感嗜血桿菌(Haemophilus influenza)、腦膜炎雙球菌(Neisseria meningitides)、綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)、金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、肺炎鏈球菌(Streptococcus pneumonia)及A群化膿性鏈球菌(Streptococcus pyogenes group A)。

【0931】 當指定「免疫有效量」、「抗腫瘤有效量」、「腫瘤抑制有效量」或「治療量」時，可由醫師考慮患者(個體)之年齡、體重、腫瘤大小、感染或轉移程度及病況之個別差異來決定待投與之本發明組合物之精確量。一般可規定可以每公斤體重10^4至10^9個細胞(在一些情況下每公斤體重10^5至10^6個細胞，包括彼等範圍內之所有整數值)之劑量投與本文所描述之包含免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)之醫藥組合物。T細胞組合物亦可以此等劑量多次投與。細胞可藉由使用免疫療法中通常已知之輸注技術投與(參見例如Rosenberg等人，New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988)。

【0932】 在某些態樣中，可能需要向個體投與活化免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)，接著隨後再抽取血液(或進行血球分離術)、根據本發明自其活化免疫效應細胞(例如，T細胞NK細胞)及為患者再輸注該等經活化及擴增免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)。此過程可每幾週進行多次。在某些態樣中，免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)可活化自10cc至400cc之抽取血液。在某些態樣中，免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細 胞)活 化 自20cc、30cc、40cc、50cc、60cc、70cc、80cc、90cc或100cc之抽取血液。

【0933】 向個體投與組合物可以任何適宜方式進行，包括藉由氣霧劑吸入、注射、攝入、輸注、植入或移植。可經動脈、皮下、皮內、瘤內、結節內、髓內、肌肉內、靜脈內(i.v.)注射或腹膜內向患者投與本文所描述之組合物。在一個態樣中，藉由皮內或皮下注射向患者投與本發明之細胞組合物。在一個態樣中，本發明之細胞組合物藉由靜脈內注射投與。免疫效應細胞(例如T細胞、NK細胞)之組合物可直接注射至腫瘤、淋巴結或感染位點中。

【0934】 在一特定例示性態樣中，個體可經歷白細胞去除術，其中將白細胞經收集、增濃或離體耗盡以選擇及/或分離相關細胞，例如T細胞。此等T細胞分離物可藉由此項技術中已知之方法擴增及處理，使得可引入一或多種本發明之CAR構築體，藉此產生本發明之CAR T細胞。有需要之個體可隨後經歷使用高劑量化學療法繼之以周邊血液幹細胞移植的標準治療。在某些態樣中，在移植之後或同時，個體接受本發明之經擴增CAR T細胞之輸注。在一額外態樣中，在手術之前或之後投與經擴增細胞。

【0935】 上述待向患者投與的治療之劑量將隨所治療之精確病況性質及治療接受者而變化。可根據此項技術中接受之實踐對用於人類投與之劑量進行按比例調整。

【0936】

選擇性調節融合多肽之表現的方法

本文亦提供選擇性調節(例如，降解)融合多肽(例如，包含COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及異源多肽，例如CAR多肽)之方法。此類方法可包括使包含本文所描述之融合多肽或編碼此融合多肽之核酸中之任一者得細胞與COF1、COF2或COF3接觸。在一些實施例中，COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽使融合多肽在COF1、COF2或COF3存在下之轉譯後修飾及/或降解例如相對於在無COF1、COF2或COF3存在下之修飾及/或降解增加。在一個實施例中，COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽使融合多肽在COF1、COF2或COF3存在下之選擇性泛素化例如相對於在無COF1、COF2或COF3存在下之泛素化增加。在一些實施例中，細胞與COF1、COF2或COF3活體內接觸。在一些實施例中，細胞與COF1、COF2或COF3離體接觸。

【0937】 如本文所用，「選擇性降解」融合多肽或靶多肽或類似物係指降解之增加(例如，融合多肽或靶多肽之降解量及/或比率相對於參考多肽(例如無COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽之多肽)增加例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、200%、500%、10倍、100倍、1000倍或更高)。

【0938】 本文亦提供選擇性調節(例如，降解)融合多肽之方法，該融合多肽包含COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽、異源多肽及降解域。此類方法包含一或多個以下步驟：

i)使融合多肽或包含融合多肽之細胞與穩定化合物接觸，視情況其中在穩定化合物存在下，融合多肽之表現量相較於融合多肽在無穩定化合物存在下之表現量增加至少例如1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍或50倍，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測，及

ii)使融合多肽或包含融合多肽之細胞與COF1、COF2或COF3接觸，視情況其中在COF1、COF2或COF3存在下，融合多肽之表現量相對於融合多肽在步驟i)後及步驟ii)前之表現量實質上減少例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，例如如藉由本文所描述之分析、例如西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【0939】 在另一態樣中，本發明提供包含投與本發明之融合多肽作為一療法的方法。通常，向個體之此投與將呈表現本發明融合多肽之細胞(例如，自體或同種異體寄主細胞)的形式。因此，經由投與COF1、COF2或COF3 (活體內或離體)，可調節治療劑(例如，異源蛋白)之表現。因此，經由投與COF1、COF2或COF3 (活體內或離體)，可調節治療劑(例如，異源蛋白)之表現。因此，可調節已知合成治療蛋白或跨膜受體(例如，例如如本文所描述之融合多肽，其例如包含包括本文所描述之CAR分子的域)之表現。在一個實施例中，個體患有本文所描述之病症，例如個體患有癌症，例如個體患有表現本文所描述之靶抗原之癌症。在一個實施

例中，個體為人類。

【0940】 本文提供藉由向患有與腫瘤抗原表現相關之疾病的個體投與有效量之細胞(例如宿主細胞)來治療個體之方法，該細胞包含本文所描述之融合多肽或編碼此融合多肽之核酸中之任一者。在一些實施例中，融合多肽包含嵌合抗原受體(CAR)，其在N端至C端方向上包含特異性結合腫瘤抗原之抗原結合域、跨膜域及一或多個胞內信號轉導域。在一些實施例中，宿主細胞為個體自體的。在一些實施例中，宿主細胞為該個體同種異體的。在一些實施例中，宿主細胞與COF1、COF2或COF3接觸。

【0941】 在又一態樣中，本發明特徵在於一種治療患有與腫瘤抗原(例如，本文所描述之抗原)表現相關之疾病的個體之方法，其包含向該個體投與有效量之細胞，例如免疫效應細胞(例如，免疫效應細胞群體)，該細胞包含含有CAR分子之融合多肽，其中CAR分子包含抗原結合域、跨膜域及胞內域，該胞內域包含共刺激域及/或主要信號傳導域，其中該抗原結合域結合於與疾病相關之腫瘤抗原，例如如本文所描述之腫瘤抗原。

【0942】 在一相關態樣中，本文之特徵在於一種治療患有與腫瘤抗原表現相關之疾病的個體的方法。該方法包含將有效量之細胞、例如免疫效應細胞(例如，免疫效應細胞群體)與提高免疫細胞之功效之試劑組合投與至個體，該細胞包含含有CAR分子之融合多肽，其中：

提高免疫細胞之功效之試劑係選自以下中之一或多者：

(i)蛋白磷酸酶抑制劑；

(ii)激酶抑制劑；

(iii)細胞介素；

(iv)免疫抑制分子之抑制劑；或

(v)降低T_{REG}細胞之含量或活性的試劑。

【0943】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種用於治療患有與腫瘤抗原表現相關之疾病(例如如本文所描述之病症)的個體的組合物，其包含免疫效應細胞(例如，免疫效應細胞群體)，該免疫效應細胞包含含有CAR分子之融合多肽(例如，含有如本文所描述之CAR分子之融合多肽)。

【0944】 在前述方法或用途中之任一者的某些實施例中，與腫瘤抗原(例如本文所描述之腫瘤抗原)相關之疾病係選自諸如癌症或惡性腫瘤之增生性疾病或諸如骨髓發育不良、骨髓發育不良症候群或白血病前驅症之癌變前病況，或為與本文所描述之腫瘤抗原之表現相關的非癌症相關適應症。在一個實施例中，疾病為本文所描述之癌症，例如在本文中描述為與本文所描述之標靶相關之癌症。在一個實施例中，疾病為血液癌

【0945】 在一個實施例中，血液癌為白血病。在一個實施例中，癌症選自由以下組成之群：一或多種急性白血病，包括(但不限於)B細胞急性淋巴白血病(「BALL」)、T細胞急性淋巴白血病(「TALL」)、急性淋巴白血病(ALL)；一或多種慢性白血病，包括(但不限於)慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)；額外血液癌或血液學病況，包含(但不限於)B細胞前淋巴球性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突狀細胞腫瘤、勃奇氏淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴增生病況、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良及骨髓發育不良症候群、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、漿母細胞淋巴瘤、漿細胞樣樹突狀細胞腫瘤、華氏巨球蛋白血症，及「白血病前驅症」，其為藉由骨髓血細胞之無效產生(或發育不良)聯合之血液病況之多樣化集合，及

與本文所描述之腫瘤抗原之表現相關之疾病，包括(但不限於)非典型及/或非經典癌症、惡性腫瘤、表現如本文所描述之腫瘤抗原之癌變前病況或增生性疾病；及其任何組合。在另一實施例中，與本文所描述之腫瘤抗原相關之疾病為實體腫瘤。

【0946】 在某些實施例中，方法或用途結合提高免疫效應細胞之功效的試劑、例如如本文所描述之試劑實現。

在前述方法或用途中之任一者中，與腫瘤抗原表現相關之疾病係選自由以下組成之群：增生性疾病、癌變前病況、癌症及與腫瘤抗原表現相關之非癌症相關適應症。

【0947】 癌症可為血液癌，例如選自以下中之一或多者的癌症：慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性白血病、急性淋巴白血病(ALL)、B細胞急性淋巴白血病(B-ALL)、T細胞急性淋巴白血病(T-ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、B細胞前淋巴球性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突狀細胞腫瘤、勃奇氏淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴增生病況、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良及骨髓發育不良症候群、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、漿母細胞淋巴瘤、漿細胞樣樹突狀細胞腫瘤、華氏巨球蛋白血症或骨髓增生異常症候群(pre-leukemia)。

【0948】 癌症亦可選自結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝癌、非小細胞肺癌、小腸癌、食道癌、黑素瘤、骨癌、胰腺癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內惡性黑素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、睾丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇

金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、兒童實體腫瘤、膀胱癌、腎或輸尿管癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘導之癌症、該等癌症之組合及該等癌症之轉移性病變。

【0949】 在本文所描述之方法或用途的某些實施例中，細胞與提高細胞之功效之試劑(例如蛋白磷酸酶抑制劑、激酶抑制劑、細胞介素、免疫抑制分子之抑制劑或降低T_{REG}細胞之含量或活性的試劑中之一或多者)組合投與。

【0950】 在本文所描述之方法或用途的某些實施例中，蛋白磷酸酶抑制劑為SHP-1抑制劑及/或SHP-2抑制劑。

【0951】 在本文所描述之方法或用途的其他實施例中，激酶抑制劑係選自以下中之一或多者：CDK4抑制劑、CDK4/6抑制劑(例如，帕泊昔布)、BTK抑制劑(例如，依魯替尼或RN-486)、mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素或依維莫司(RAD001))、MNK抑制劑或雙重P13K/mTOR抑制劑。在一個實施例中，BTK抑制劑不降低或抑制介白素-2誘導激酶(ITK)之激酶活性。

【0952】 在本文所描述之方法或用途的其他實施例中，抑制免疫抑制分子之試劑包含抗體或抗體片段、抑制性核酸、叢集規律性間隔之短回文重複序列(CRISPR)、轉錄活化因子樣效應核酸酶(TALEN)或抑制抑制性分子之表現的鋅指核酸內切酶(ZFN)。

【0953】 在本文所描述之方法或用途的其他實施例中，降低TREG

細胞之含量或活性的試劑係選自環磷醯胺、抗GITR抗體、CD25缺失或其組合。

【0954】在本文所描述之方法或用途的某些實施例中，免疫抑制分子係選自由以下組成之群：PD1、PD-L1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、TGFR β、CEACAM-1、CEACAM-3及CEACAM-5。

【0955】在其他實施例中，抑制抑制性分子之試劑包含：第一多肽，其包含抑制性分子或其片段，及第二多肽，其向細胞提供陽性信號，且其中第一及第二多肽表現於含CAR之免疫細胞上，其中(i)第一多肽包含PD1、PD-L1、CTLA-4、TIM-3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、TGFR β、CEACAM-1、CEACAM-3及CEACAM-5或其片段；及/或(ii)第二多肽包含含有主要信號傳導域及/或共刺激信號傳導域之胞內信號傳導域。在一個實施例中，主要信號傳導域包含CD3 ζ之功能域；及/或共刺激信號傳導域包含選自41BB、CD27及CD28之蛋白之功能域。

在其他實施例中，細胞介素係選自IL-7、IL-15、IL-18或IL-21，或其組合。

【0956】在其他實施例中，實質上同時或依序投與包含融合多肽之免疫效應細胞及第二，例如本文所揭示之組合療法中之任一者(例如，提高免疫效應細胞之功效的試劑)。

【0957】在其他實施例中，包含融合多肽之免疫細胞與靶向GITR及/或調節GITR功能之分子組合投與。在某些實施例中，靶向GITR及/或調節GITR功能之分子在表現CAR之細胞或細胞群體之前或在血球分離術

之前投與。

【0958】 在一個實施例中，淋巴細胞輸注，例如同種異體淋巴細胞輸注用於治療癌症，其中淋巴細胞輸注包含至少一種本發明之表現CAR之細胞。在一個實施例中，自體淋巴細胞輸注用於治療癌症，其中自體淋巴細胞輸注包含至少一種本文所描述之表現CAR之細胞。

【0959】 在一個實施例中，細胞為T細胞且T細胞缺乏甘油二酯激酶(DGK)。在一個實施例中，細胞為T細胞且T細胞缺乏Ikaros。在一個實施例中，細胞為T細胞且T細胞缺乏DGK及Ikaros兩者。

【0960】 在一個實施例中，該方法包括與增強表現CAR之細胞之活性的試劑組合投與如本文所描述之表現包含CAR分子之融合多肽的細胞，其中該試劑為細胞介素，例如IL-7、IL-15、IL-18、IL-21或其組合。細胞介素可與表現CAR之細胞的投與組合，例如與其同時或在其之後不久傳遞。或者，細胞介素可在投與表現CAR之細胞後的延長時間段之後，例如在評估個體對表現CAR之細胞的反應之後傳遞。在一個實施例中，在與本文所描述之細胞或細胞群體之投與同時(例如，在同一天投與)或之後不久(例如，在投與之後1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天投與)向個體投與細胞介素。在其他實施例中，在投與本文所描述之細胞或細胞群體後延長時間段(例如，至少2週、3週、4週、6週、8週、10週或超過10週)之後或在評估個體對細胞之反應之後向個體投與細胞介素。

【0961】 在其他實施例中，表現包含CAR分子之融合多肽的細胞與改善與投與表現CAR分子之細胞相關的一或多個副作用的試劑組合投與。與表現CAR之細胞相關的副作用可選自細胞介素釋放症候群(CRS)或噬血細胞性淋巴組織細胞增生症(HLH)。

【0962】 在前述方法或用途中之任一者的實施例中，表現CAR分子之細胞與治療與腫瘤抗原表現相關之疾病的試劑(例如本文所揭示之第二或第三療法中之任一者)組合投與。

【0963】 額外例示性組合包括以下中之一或多者。

【0964】 在另一實施例中，例如如本文所描述之表現CAR分子之細胞可與另一試劑(例如本文所描述之激酶抑制劑及/或檢查點抑制劑)組合投與。在一實施例中，表現CAR分子之細胞可進一步表現另一試劑，例如增強表現CAR之細胞之活性的試劑。

【0965】 舉例而言，在一個實施例中，增強表現CAR之細胞之活性的試劑可為抑制抑制性分子(例如，免疫抑制分子)的試劑。抑制性分子之實例包括PD1、PD-L1、CTLA-4、TIM-3、CEACAM (例如CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及TGFR β。

【0966】 在一個實施例中，抑制抑制性分子之試劑為抑制性核酸，其為dsRNA、siRNA或shRNA。在實施例中，抑制性核酸與編碼CAR分子之組分的核酸連接。舉例而言，抑制性分子可表現於表現CAR之細胞上。

【0967】 在另一實施例中，抑制抑制性分子之試劑為本文所描述之分子，例如包含第一多肽之試劑，例如與向細胞提供陽性信號之第二多肽(例如本文所描述之胞內信號傳導域)相關的抑制性分子。在一個實施例中，試劑包含例如抑制性分子(諸如PD-1、PD-L1、CTLA-4、TIM-3、CEACAM (例如，CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4或TGFR β，或此等

中之任一者之片段(例如，此等中之任一者之胞外域的至少一部分)之第一多肽，及作為本文所描述之胞內信號傳導域(例如，包含共刺激域(例如，41BB、CD27或CD28，例如如本文所描述)及/或主要信號傳導域(例如，本文所描述之CD3 ζ信號傳導域)的第二多肽。在一個實施例中，試劑包含PD1或其片段之第一多肽(例如，PD1之胞外域之至少一部分)及作為本文所描述之胞內信號傳導域之第二多肽(例如，本文所描述之CD28信號傳導域及/或本文所描述之CD3 ζ信號傳導域)。

【0968】 在一個實施例中，向已接受先前幹細胞移植(例如自體幹細胞移植)之個體投與本發明之細胞(例如T細胞或NK細胞)。

【0969】 在一個實施例中，向已接受先前劑量之美法侖之個體投與本發明之細胞(例如T細胞或NK細胞)。

【0970】 在一個實施例中，表現包含CAR分子(例如本文所描述之CAR分子)之融合多肽的細胞與提高表現CAR分子之細胞之功效的試劑(例如本文所描述之試劑)組合投與。

【0971】 在一個實施例中，表現包含CAR分子(例如本文所描述之CAR分子)之融合多肽的細胞與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑組合投與。儘管不希望受理論束縛，但咸信用低免疫增強劑量(例如，不足以完全抑制免疫系統但足以改良免疫功能之劑量)處理伴隨著PD-1陽性T細胞之減少或PD-1陰性細胞之增加。PD-1陽性T細胞而非PD-1陰性T細胞可藉由與表現PD-1配位體(例如PD-L1或PD-L2)之細胞接合而耗盡。

【0972】 在一實施例中，此方法可用於使個體中本文所描述之CAR細胞之效能最佳化。儘管不希望受理論束縛，咸信在一實施例中，提高了內源未修飾免疫效應細胞(例如T細胞或NK細胞)之效能。儘管不希望受理

論束縛，咸信在一個實施例中，提高了表現靶抗原CAR之細胞之效能。在其他實施例中，已或將經工程改造以表現CAR之細胞(例如T細胞或NK細胞)可藉由與增加PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞)數目或提高PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞/PD1陽性免疫效應細胞，例如T細胞)之比率之量的mTOR抑制劑接觸而離體處理。

【0973】 在一實施例中，在投與本文所描述之表現CAR之細胞(例如T細胞或NK細胞)之前開始投與低免疫增強劑量之mTOR抑制劑，例如異位抑制劑，例如RAD001或催化性抑制劑。在一實施例中，在足夠時間或足夠劑量之mTOR抑制劑之後投與CAR細胞，使得PD1陰性免疫效應細胞(例如，T細胞或NK細胞)之含量或PD1陰性免疫效應細胞(例如，T細胞)/PD1陽性免疫效應細胞(例如，T細胞)之比率已至少短暫增加。

【0974】 在一實施例中，在足夠時間之後或在低免疫增強劑量之mTOR抑制劑之足夠給藥之後收集待工程改造以表現CAR在細胞(例如T細胞或NK細胞)，使得個體之或自個體收集之PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞)之含量或PD1陰性免疫效應細胞(例如T細胞)/PD1陽性免疫效應細胞(例如T細胞)的比率已至少短暫增加。

【0975】 在一個實施例中，表現包含CAR分子(例如本文所描述之CAR分子)之融合多肽的細胞與改善與投與表現CAR分子之細胞相關之一或多個副作用的試劑(例如本文所描述之試劑)組合投與。

【0976】 在一個實施例中，表現包含CAR分子(例如本文所描述之CAR分子)之融合多肽的細胞與治療與如本文所描述之癌症相關抗原相關之疾病的試劑(例如本文所描述之試劑)組合投與。

【0977】 在一個實施例中，向有需要之個體投與例如如本文所描述

之表現兩個或更多個包含CAR分子之融合多肽的細胞以治療癌症。在一個實施例中，向有需要之個體投與例如如本文所描述之包括融合多肽之細胞群體(包含表現CAR之細胞)以治療癌症。

【0978】 在一個實施例中，以本文所描述之劑量及/或給藥時程投與表現包含CAR分子(例如本文所描述之CAR分子)之融合多肽的細胞。

【0979】 在一個實施例中，例如使用活體外轉錄將包含CAR分子在融合多肽引入至免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)中，且個體(例如，人類)接受包含含有CAR分子之融合多肽的細胞之初次投與及包含含有CAR分子之融合多肽的細胞之一或多次後續投與，其中一或多次後續投與在前一次投與之後小於15天，例如14天、13天、12天、11天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天或2天投與。在一個實施例中，每週向個體(例如，人類)投與超過一次包含含有CAR分子之融合多肽的細胞之投與，例如每週投與2、3或4次包含含有CAR分子之融合多肽的細胞之投與。在一個實施例中，個體(例如，人類個體)接受每週超過一次包含含有CAR分子之融合多肽的細胞之投與(例如，每週2、3或4次投與) (在本文中亦被稱作一個週期)，之後一週不投與包含含有CAR分子之融合多肽的細胞，且隨後向個體投與一或多次包含CAR分子的細胞之額外投與(例如，每週超過一次包含CAR分子的細胞之投與)。在另一實施例中，個體(例如，人類個體)接受超過一個週期之包含含有CAR分子之融合多肽的細胞，且各週期之間的時間小於10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天或3天。在一個實施例中，每隔一天投與包含含有CAR分子之融合多肽的細胞，每週3次投與。在一個實施例中，包含含有CAR分子之融合多肽的細胞投與至少兩週、三週、四週、五週、六週、七週、八週或超過八週。

【0980】 在一個實施例中，表現包含CAR分子(例如本文所描述之CAR分子)之融合多肽的細胞作為疾病(例如癌症，例如本文所描述之癌症)之一線治療投與。在另一實施例中，表現包含CAR分子(例如本文所描述之CAR分子)之融合多肽的細胞作為疾病(例如癌症，例如本文所描述之癌症)之二線、三線、四線治療投與。

【0981】 在一個實施例中，投與本文所描述之細胞群體。

【0982】 在另一態樣中，本發明係關於一種表現包含本文所描述之CAR分子之融合多肽的細胞，其與如本文所描述之激酶抑制劑及/或檢查點抑制劑組合用作藥物。在另一態樣中，本發明係關於本文所描述之激酶抑制劑及/或檢查點抑制劑，其與表現本文所描述之CAR分子的細胞組合用作藥物。

【0983】 在另一態樣中，本發明係關於一種表現包含本文所描述之CAR分子之融合多肽的細胞，其與細胞介素(例如如本文所描述之IL-7、IL-15及/或IL-21)組合用於治療表現CAR所靶向之腫瘤抗原的疾病。在另一態樣中，本發明係關於本文所描述之細胞介素，其與表現包含本文所描述之CAR分子之融合多肽的細胞組合用於治療表現CAR所靶向之腫瘤抗原的疾病。

【0984】 在另一態樣中，本發明係關於一種表現包含本文所描述之CAR分子之融合多肽的細胞，其與如本文所描述之激酶抑制劑及/或檢查點抑制劑組合用於治療表現CAR所靶向之腫瘤抗原的疾病。在另一態樣中，本發明係關於本文所描述之激酶抑制劑及/或檢查點抑制劑，其與表現包含本文所描述之CAR分子之融合多肽的細胞組合用於治療表現CAR所靶向之腫瘤抗原的疾病。

【0985】在另一態樣中，本發明提供一種方法，其包含投與包含CAR分子(例如本文所描述之CAR分子)之融合多肽或包含核酸之細胞，該核酸編碼包含CAR分子(例如本文所描述之CAR分子)之融合多肽。在一個實施例中，個體患有本文所描述之病症，例如個體患有癌症，例如個體患有癌症且具有表現本文所描述之腫瘤支持抗原的腫瘤支持細胞。在一個實施例中，個體為人類。

【0986】在本文所描述之方法或用途的一個實施例中，包含CAR分子之融合多肽與另一試劑組合投與。在一個實施例中，試劑可為激酶抑制劑，例如CDK4/6抑制劑、BTK抑制劑、mTOR抑制劑、MNK抑制劑或雙重PI3K/mTOR抑制劑及其組合。在一個實施例中，激酶抑制劑為CDK4抑制劑，例如本文所描述之CDK4抑制劑，例如CD4/6抑制劑，諸如6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺基)-8*H*-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮鹽酸鹽(亦稱為帕泊昔布或PD0332991)。在一個實施例中，激酶抑制劑為BTK抑制劑，例如本文所描述之BTK抑制劑，諸如依魯替尼。在一個實施例中，激酶抑制劑為mTOR抑制劑，例如本文所描述之mTOR抑制劑，諸如雷帕黴素、雷帕黴素類似物、OSI-027。mTOR抑制劑可為例如mTORC1抑制劑及/或mTORC2抑制劑，例如本文所描述之mTORC1抑制劑及/或mTORC2抑制劑。在一個實施例中，激酶抑制劑為MNK抑制劑，例如本文所描述之MNK抑制劑，諸如4-胺基-5-(4-氟苯胺基)-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶。MNK抑制劑可為例如MNK1a、MNK1b、MNK2a及/或MNK2b抑制劑。雙重PI3K/mTOR抑制劑可為例如PF-04695102。

【0987】在本文所描述之方法或用途的一個實施例中，激酶抑制劑為選自以下之CDK4抑制劑：阿洛新A (aloisine A)；夫拉平度

(flavopiridol)或HMR-1275，2-(2-氯苯基)-5,7-二羥基-8-[(3S,4R)-3-羥基-1-甲基-4-哌啶基]-4-苯并吡喃酮；克卓替尼(PF-02341066)；2-(2-氯苯基)-5,7-二羥基-8-[(2*R*,3*S*)-2-(羥甲基)-1-甲基-3-吡咯啶基]-4*H*-1-苯并吡喃-4-酮鹽酸鹽(P276-00)；1-甲基-5-[[2-[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]-4-吡啶基]氧基]-N-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-苯并咪唑-2-胺(RAF265)；依地蘇蘭(indisulam) (E7070)；羅斯維汀(roscovitine) (CYC202)；帕泊昔布(PD0332991)；戴那昔布(dinaciclib) (SCH727965)；N-[5-[[(5-第三丁基噁唑-2-基)甲基]硫代]噻唑-2-基]哌啶-4-甲醯胺(BMS 387032)；4-[[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5*H*-嘧啶并[5,4-*d*][2]苯并氮呯-2-基]胺基]-苯甲酸(MLN8054)；5-[3-(4,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吲唑-5-基]-N-乙基-4-甲基-3-吡啶甲胺(AG-024322)；4-(2,6-二氯苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-甲酸N-(哌啶-4-基)醯胺(AT7519)；4-[2-甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-咪唑-5-基]-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-2-胺基嘧啶(AZD5438)；及XL281(BMS908662)。

【0988】在本文所描述之方法或用途的一個實施例中，激酶抑制劑為CDK4抑制劑，例如帕泊昔布(PD0332991)，且帕泊昔布以每天約50 mg、60 mg、70 mg、75 mg、80 mg、90 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg (例如，75 mg、100 mg或125 mg)之劑量投與一時間段，例如每天投與持續28天週期中之14-21天，或每天投與持續21天週期中之7-12天。在一個實施例中，投與1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個或更多個週期之帕泊昔布。

【0989】在一個實施例中本文所描述之方法或用途，激酶抑制劑為選自以下之BTK抑制劑：依魯替尼(PCI-32765)；GDC-0834；RN-486；

CGI-560；CGI-1764；HM-71224；CC-292；ONO-4059；CNX-774；及LFM-A13。在一個實施例中，BTK抑制劑不降低或抑制介白素-2誘導激酶(ITK)之激酶活性，且係選自GDC-0834；RN-486；CGI-560；CGI-1764；HM-71224；CC-292；ONO-4059；CNX-774；及LFM-A13。

【0990】在本文所描述之方法或用途的一個實施例中，激酶抑制劑為BTK抑制劑，例如依魯替尼(PCI-32765)，且依魯替尼以每天約250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、420 mg、440 mg、460 mg、480 mg、500 mg、520 mg、540 mg、560 mg、580 mg、600 mg (例如，250 mg、420 mg或560 mg)之劑量投與一時間段，例如每天投與持續21天週期或每天投與持續28天週期。在一個實施例中，投與1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或超過12個週期的依魯替尼。

【0991】在本文所描述之方法或用途的一個實施例中，激酶抑制劑為不抑制ITK之激酶活性的BTK抑制劑，例如RN-486，且RN-486以每天約100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg (例如，150 mg、200 mg或250 mg)之劑量投與一時間段，例如每天投與持續28天週期。在一個實施例中，投與1、2、3、4、5、6、7或超過7個週期之RN-486。

【0992】在本文所描述之方法或用途的一個實施例中，激酶抑制劑為選自以下之mTOR抑制劑：替西羅莫司(temsirolimus)；地磷莫司(ridaforolimus) (1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2 [(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-二甲基亞膦酸1,18-二羥基-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五側氧基-11,36-二氧雜-4-氮

雜三環[30.3.1.$0^{4,9}$]三十六基-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基環己酯，亦稱為AP23573及MK8669；依維莫司(everolimus) (RAD001)；雷帕黴素(AY22989)；斯馬匹莫(simapimod)；(5-{2,4-雙[(3**S**)-3-甲基嗎啉-4-基]吡啶并[2,3-**d**]嘧啶-7-基}-2-甲氧苯基)甲醇(AZD8055)；2-胺基-8-[反-4-(2-羥基乙氧基)環己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(PF04691502)；及N^2-[1,4-二側氧基-4-[[4-(4-側氧基-8-苯基-4*H*-1-苯并吡喃-2-基)嗎福啉-4-基]甲氧基]丁基]-L-精胺醯甘胺醯基-L-α-天冬胺醯基L-絲胺酸-(SEQ ID NO:836)內鹽(SF1126)；及XL765。

【0993】 在本文所描述之方法或用途的一個實施例中，激酶抑制劑為mTOR抑制劑，例如雷帕黴素，且雷帕黴素以每天約3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg (例如，6 mg)之劑量投與一時間段，例如每天投與持續21天週期，或每天投與持續28天週期。在一個實施例中，投與1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或超過12個週期的雷帕黴素。在一個實施例中，激酶抑制劑為mTOR抑制劑，例如依維莫司，且依維莫司以每天約2 mg、2.5 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg (例如，10 mg)之劑量投與一時間段，例如每天投與持續28天週期。在一個實施例中，投與1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或超過12個週期的依維莫司。

【0994】 在本文所描述之方法或用途的一個實施例中，激酶抑制劑為選自以下之MNK抑制劑：CGP052088；4-胺基-3-(對氟苯胺基)-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶(CGP57380)；尾孢醯胺；ETC-1780445-2；及4-胺基-5-(4-氟苯胺基)-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶。

【0995】 在本文所描述之方法或用途的一個實施例中，激酶抑制劑為選自以下之雙重磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)及mTOR抑制劑：2-胺基-8-[反-4-(2-羥基乙氧基)環己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-**d**]嘧啶-7(8H)-酮(PF-04691502)；N-[4-[[4-(二甲胺基)-1-哌啶基]羰基]苯基]-N'-[4-(4,6-二4-嗎啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲(PF-05212384，PKI-587)；2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈(BEZ-235)；阿托昔布(apitolisib) (GDC-0980，RG7422)；2,4-二氟-N-{2-(甲氧基)-5-[4-(4-噠嗪基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺醯胺(GSK2126458)；8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮順丁烯二酸(NVP-BGT226)；3-[4-(4-嗎啉基吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]酚(PI-103)；5-(9-異丙基-8-甲基-2-嗎啉基-9H-嘌呤-6-基)嘧啶-2-胺(VS-5584，SB2343)；及N-[2-[(3,5-二甲氧基苯基)胺基]喹喏啉-3-基]-4-[(4-甲基-3-甲氧苯基)羰基]胺基苯磺醯胺(XL765)。

【0996】 在本文所描述之方法或用途的一個實施例中，包含本文所描述之融合多肽的細胞與蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如本文所描述之蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑)組合向個體投與。在一個實施例中，蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑為SHP-1抑制劑，例如本文所描述之SHP-1抑制劑，諸如葡萄糖酸銻鈉。在一個實施例中，蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑為SHP-2抑制劑。

【0997】 在本文所描述之方法或用途的一個實施例中，包含本文所描述之融合多肽的細胞與另一試劑組合投與，且該試劑為細胞介素。細胞介素可為例如IL-7、IL-15、IL-21或其組合。在另一實施例中，包含本文

所描述之融合多肽的細胞與檢查點抑制劑(例如本文所描述之檢查點抑制劑)組合投與。舉例而言，在一個實施例中，檢查點抑制劑抑制選自以下之抑制性分子：PD-1、PD-L1、CTLA-4、TIM-3、CEACAM (例如，CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及TGFR β。

【0998】 在一個態樣中，本文所描述之融合多肽可用於根除表現如本文所描述之腫瘤抗原的正常細胞，進而適於用作細胞移植之前的細胞調節療法。在一個態樣中，表現如本文所描述之腫瘤抗原的正常細胞為正常幹細胞，且細胞移植為幹細胞移植。

【0999】

檢查點抑制劑

在本文所描述之方法或用途的其他實施例中，包含本文所描述之融合多肽的細胞與另一試劑組合投與，且該試劑為作為檢查點抑制劑之抑制劑，例如PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、TIM-3抑制劑、LAG-3抑制劑。例示性抑制劑更詳細地揭示於下文中。

【1000】

PD-1抑制劑

在某些實施例中，作為檢查點抑制劑之抑制劑為PD-1抑制劑。在一些實施例中，PD-1抑制劑係選自PDR001 (Novartis)、納武單抗(Nivolumab)(Bristol-Myers Squibb)、帕博利珠單抗(Pembrolizumab)(Merck & Co)、皮立珠單抗(Pidilizumab)(CureTech)、MEDI0680 (Medimmune)、REGN2810 (Regeneron)、TSR-042 (Tesaro)、PF-06801591 (Pfizer)、BGB-A317 (Beigene)、BGB-108

(Beigene)、INCSHR1210 (Incyte)或AMP-224 (Amplimmune)。

【1001】

例示性PD-1抑制劑

在一個實施例中，PD-1抑制劑為抗PD-1抗體分子。在一個實施例中，PD-1抑制劑為如2015年7月30日公開之標題為「Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof」之US 2015/0210769中所描述之抗PD-1抗體分子，該文獻以全文引用之方式併入。本文所描述之抗體分子可藉由US 2015/0210769中所描述之載體、宿主細胞及方法製得，該文獻以全文引用之方式併入。

【1002】

其他例示性PD-1抑制劑

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子為納武單抗(Bristol-Myers Squibb)，亦稱為MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558或OPDIVO®。納武單抗(純系5C4)及其他抗-PD-1抗體揭示於US 8,008,449及WO 2006/121168中，該等文獻以全文引用之方式併入。

【1003】在一個實施例中，抗PD-1抗體分子為帕博利珠單抗(Merck & Co)，亦稱為拉立珠單抗(Lambrolizumab)、MK-3475、MK03475、SCH-900475或KEYTRUDA®。帕博利珠單抗及其他抗PD-1抗體揭示於Hamid, O.等人(2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44、US 8,354,509及WO 2009/114335中，該等文獻以全文引用之方式併入。

【1004】在一個實施例中，抗PD-1抗體分子為皮立珠單抗(CureTech)，亦稱為CT-011。皮立珠單抗及其他抗PD-1抗體揭示於

Rosenblatt, J.等人(2011) *J Immunotherapy* 34(5): 409-18、US 7,695,715、US 7,332,582及US 8,686,119中，該等文獻以全文引用之方式併入。

【1005】在一個實施例中，抗PD-1抗體分子為MEDI0680 (Medimmune)，亦稱為AMP-514。MEDI0680及其他抗PD-1抗體揭示於US 9,205,148及WO 2012/145493中，其以全文引用之方式併入。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含MEDI0680之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【1006】在一個實施例中，抗PD-1抗體分子為REGN2810 (Regeneron)。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含REGN2810之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【1007】在一個實施例中，抗PD-1抗體分子為PF-06801591 (Pfizer)。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含PF-06801591之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【1008】在一個實施例中，抗PD-1抗體分子為BGB-A317或BGB-108 (Beigene)。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含BGB-A317或BGB-108之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【1009】在一個實施例中，抗PD-1抗體分子為INCSHR1210 (Incyte)，亦稱為INCSHR01210或SHR-1210。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含INCSHR1210之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序

列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【1010】 在一個實施例中，抗PD-1抗體分子為TSR-042 (Tesaro)，亦稱為ANB011。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含TSR-042之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【1011】 其他已知抗PD-1抗體包括例如以下中所描述之彼等抗體：WO 2015/112800、WO 2016/092419、WO 2015/085847、WO 2014/179664、WO 2014/194302、WO 2014/209804、WO 2015/200119、US 8,735,553、US 7,488,802、US 8,927,697、US 8,993,731及US 9,102,727，該等文獻以全文引用之方式併入。

【1012】 在一個實施例中，抗PD-1抗體為與本文所描述之抗PD-1抗體中之一者競爭結合PD-1及/或與本文所描述之抗PD-1抗體中之一者結合於PD-1上之相同抗原決定基的抗體。

【1013】 在一個實施例中，PD-1抑制劑為抑制PD-1信號傳導路徑之肽，例如如US 8,907,053中所描述，該文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，PD-1抑制劑為與恆定區(例如免疫球蛋白序列之Fc區)融合之免疫黏附素(例如包含PD-L1或PD-L2的胞外或PD-1結合部分的免疫黏附素)。在一個實施例中，PD-1抑制劑為AMP-224 (例如揭示於WO 2010/027827及WO 2011/066342中之B7-DCIg (Amplimmune)，該等文獻以全文引用之方式併入)。

【1014】

PD-L1抑制劑

在某些實施例中，作為檢查點抑制劑之抑制劑為PD-L1抑制劑。在

一些實施例中，PD-L1抑制劑係選自FAZ053 (Novartis)、阿特珠單抗(Atezolizumab) (Genentech/Roche)、阿維魯單抗(Avelumab)(Merck Serono及Pfizer)、德瓦魯單抗(Durvalumab)(MedImmune/AstraZeneca)或BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb)。

【1015】

例示性PD-L1抑制劑

在一個實施例中，PD-L1抑制劑為抗PD-L1抗體分子。在一個實施例中，PD-L1抑制劑為如2016年4月21日公開之標題為「Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof」之US 2016/0108123中所揭示之抗PD-L1抗體分子，該文獻以全文引用之方式併入。本文所描述之抗體分子可藉由US 2016/0108123中所描述之載體、宿主細胞及方法製得，該文獻以全文引用之方式併入。

【1016】

其他例示性PD-L1抑制劑

在一個實施例中，抗PD-L1抗體分子為阿特珠單抗(Genentech/Roche)，亦稱為MPDL3280A、RG7446、RO5541267、YW243.55.S70或TECENTRIQ™。阿特珠單抗及其他抗PD-L1抗體揭示於US 8,217,149中，該文獻以全文引用之方式併入。

【1017】在一個實施例中，抗PD-L1抗體分子為阿維魯單抗(Merck Serono及Pfizer)，亦稱為MSB0010718C。阿維魯單抗及其他抗PD-L1抗體揭示於WO 2013/079174中，該文獻以全文引用之方式併入。

【1018】在一個實施例中，抗PD-L1抗體分子為德瓦魯單抗

(MedImmune/AstraZeneca)，亦稱為MEDI4736。德瓦魯單抗及其他抗PD-L1抗體揭示於US 8,779,108中，該文獻以全文引用之方式併入。

【1019】在一個實施例中，抗PD-L1抗體分子為BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb)，亦稱為MDX-1105或12A4。BMS-936559及其他抗PD-L1抗體揭示於US 7,943,743及WO 2015/081158中，該等文獻以全文引用之方式併入。

【1020】其他已知抗PD-L1抗體包括以下中所描述之彼等抗體：例如WO 2015/181342、WO 2014/100079、WO 2016/000619、WO 2014/022758、WO 2014/055897、WO 2015/061668、WO 2013/079174、WO 2012/145493、WO 2015/112805、WO 2015/109124、WO 2015/195163、US 8,168,179、US 8,552,154、US 8,460,927及US 9,175,082，該等文獻以全文引用之方式併入。

【1021】在一個實施例中，抗PD-L1抗體為與本文所描述之抗PD-L1抗體中之一者競爭結合PD-L1及/或與本文所描述之抗PD-L1抗體中之一者結合於PD-L1上相同抗原決定基的抗體。

【1022】

LAG-3抑制劑

在某些實施例中，作為檢查點抑制劑之抑制劑為LAG-3製劑。在一些實施例中，LAG-3抑制劑係選自LAG525 (Novartis)、BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)或TSR-033 (Tesaro)。

【1023】

例示性LAG-3抑制劑

在一個實施例中，LAG-3抑制劑為抗LAG-3抗體分子。在一個實施

例中，LAG-3抑制劑為如2015年9月17日公開之標題為「Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof」之US 2015/0259420中所揭示之抗LAG-3抗體分子，該文獻以全文引用之方式併入。本文所描述之抗體分子可藉由US 2015/0259420中所描述之載體、宿主細胞及方法製得，該文獻以全文引用之方式併入。

【1024】

其他例示性LAG-3抑制劑

在一個實施例中，抗LAG-3抗體分子為BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)，亦稱為BMS986016。BMS-986016及其他抗LAG-3抗體揭示於WO 2015/116539及US 9,505,839中，該等文獻以全文引用之方式併入。

【1025】在一個實施例中，抗LAG-3抗體分子為TSR-033 (Tesaro)。在一個實施例中，抗LAG-3抗體分子包含TSR-033之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【1026】在一個實施例中，抗LAG-3抗體分子為IMP731或GSK2831781 (GSK及Prima BioMed)。IMP731及其他抗LAG-3抗體揭示於WO 2008/132601及US 9,244,059中，該等文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，抗LAG-3抗體分子包含IMP731之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。在一個實施例中，抗LAG-3抗體分子包含GSK2831781之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【1027】在一個實施例中，抗LAG-3抗體分子為IMP761 (Prima BioMed)。在一個實施例中，抗LAG-3抗體分子包含IMP761之一或多個

CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【1028】其他已知抗LAG-3抗體包括以下中所描述之彼等抗體：例如WO 2008/132601、WO 2010/019570、WO 2014/140180、WO 2015/116539、WO 2015/200119、WO 2016/028672、US 9,244,059、US 9,505,839，該等文獻以全文引用之方式併入。

【1029】在一個實施例中，抗LAG-3抗體為與本文所描述之抗LAG-3抗體中之一者競爭結合LAG-3及/或與本文所描述之抗LAG-3抗體中之一者結合於LAG-3上之相同抗原決定基的抗體。

【1030】在一個實施例中，抗LAG-3抑制劑為可溶性LAG-3蛋白，例如IMP321 (Prima BioMed)，例如如WO 2009/044273中所揭示，該文獻以全文引用之方式併入。

【1031】

TIM-3抑制劑

在某些實施例中，作為檢查點抑制劑之抑制劑為TIM-3抑制劑。在一些實施例中，TIM-3抑制劑為MGB453 (Novartis)或TSR-022 (Tesaro)。

【1032】

例示性TIM-3抑制劑

在一個實施例中，TIM-3抑制劑為抗TIM-3抗體分子。在一個實施例中，TIM-3抑制劑為如2015年8月6日公開之標題為「Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof」之US 2015/0218274中所揭示之抗TIM-3抗體分子，該文獻以全文引用之方式併入。

【1033】本文所描述之抗體分子可藉由US 2015/0218274中所描述

之載體、宿主細胞及方法製得，該文獻以全文引用之方式併入。

【1034】

其他例示性TIM-3抑制劑

在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子為TSR-022 (AnaptysBio/Tesaro)。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子包含TSR-022之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子包含APE5137或APE5121之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。APE5137、APE5121及其他抗TIM-3抗體揭示於WO 2016/161270中，該文獻以全文引用之方式併入。

【1035】在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子為抗體純系F38-2E2。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子包含F38-2E2之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【1036】其他已知抗TIM-3抗體包括以下中所描述之彼等抗體：例如WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US 8,552,156, US 8,841,418及US 9,163,087，該等文獻以全文引用之方式併入。

【1037】在一個實施例中，抗TIM-3抗體為與本文所描述之抗TIM-3抗體中之一者競爭結合TIM-3及/或與本文所描述之抗TIM-3抗體中之一者結合於TIM-3上相同抗原決定基的抗體。

【1038】

GITR促效劑

在某些實施例中，融合多肽與GITR促效劑組合投與。在一些實施例

中，GITR促效劑為GWN323 (NVS)、BMS-986156、MK-4166或MK-1248 (Merck)、TRX518 (Leap Therapeutics)、INCAGN1876 (Incyte/Agenus)、AMG 228 (Amgen)或INBRX-110 (Inhibrx)。

【1039】

例示性GITR促效劑

在一個實施例中，GITR促效劑為抗GITR抗體分子。在一個實施例中，GITR促效劑為如2016年4月14日公開之標題為「Compositions and Methods of Use for Augmented Immune Response and Cancer Therapy」之WO 2016/057846中所描述的抗GITR抗體分子，該文獻以全文引用之方式併入。

【1040】本文所描述之抗體分子可藉由WO 2016/057846中所描述之載體、宿主細胞及方法製得，該文獻以全文引用之方式併入。

【1041】

其他例示性GITR促效劑

在一個實施例中，抗GITR抗體分子為BMS-986156 (Bristol-Myers Squibb)，其亦稱為BMS 986156或BMS986156。BMS-986156及其他抗GITR抗體揭示於例如US 9,228,016及WO 2016/196792中，該等文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中抗GITR抗體分子包含BMS-986156之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【1042】在一個實施例中，抗GITR抗體分子為MK-4166或MK-1248 (Merck)。MK-4166、MK-1248及其他抗GITR抗體揭示於例如US 8,709,424、WO 2011/028683、WO 2015/026684及Mahne等人，*Cancer*

Res. 2017; 77(5):1108-1118中，該等文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，抗GITR抗體分子包含MK-4166或MK-1248之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【1043】在一個實施例中，抗GITR抗體分子為TRX518 (Leap Therapeutics)。TRX518及其他抗GITR抗體揭示於例如US 7,812,135、US 8,388,967、US 9,028,823、WO 2006/105021及Ponte J等人(2010) *Clinical Immunology*; 135:S96中，該等文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，抗GITR抗體分子包含TRX518之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【1044】在一個實施例中，抗GITR抗體分子為INCAGN1876 (Incyte/Agenus)。INCAGN1876及其他抗GITR抗體揭示於例如US 2015/0368349及WO 2015/184099中，該等文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，抗GITR抗體分子包含INCAGN1876之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【1045】在一個實施例中，抗GITR抗體分子為AMG 228 (Amgen)。AMG 228及其他抗GITR抗體揭示於例如US 9,464,139及WO 2015/031667中，該等文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，抗GITR抗體分子包含AMG 228之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【1046】在一個實施例中，抗GITR抗體分子為INBRX-110 (Inhibrx)。INBRX-110及其他抗GITR抗體揭示於例如US 2017/0022284及WO 2017/015623中，該等文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例

中，GITR促效劑包含INBRX-110之一或多個CDR序列(或集合地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【1047】在一個實施例中，GITR促效劑(例如融合多肽)為MEDI 1873 (MedImmune)，亦稱為MEDI1873。MEDI 1873及其他GITR促效劑揭示於例如US 2017/0073386、WO 2017/025610及Ross 等人*Cancer Res* 2016; 76(14增刊)：Abstract nr 561中，該等文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，GITR促效劑包含MEDI 1873之糖皮質激素誘導TNF受體配位體(GITRL)之IgG Fc域、功能性多聚合域及受體結合域中之一或多者。

【1048】其他已知GITR促效劑(例如抗GITR抗體)包括例如WO 2016/054638中所描述之促效劑，該文獻以全文引用之方式併入。

【1049】在一個實施例中，抗GITR抗體為與本文所描述之抗GITR抗體中之一者競爭結合GITR及/或結合於GITR上之相同抗原決定基的抗體。

【1050】在一個實施例中，GITR促效劑為活化GITR信號傳導路徑之肽。在一個實施例中，GITR促效劑為與恆定區(例如免疫球蛋白序列之Fc區)融合之免疫黏附素結合片段(例如包含GITRL之胞外或GITR結合部分的免疫黏附素結合片段)。

【1051】

IL15/IL-15Ra複合物

在某些實施例中，融合多肽與IL-15/IL-15Ra複合物組合投與。在一些實施例中，IL-15/IL-15Ra複合物係選自NIZ985 (Novartis)、ATL-803 (Altor)或CYP0150 (Cytune)。

【1052】

例示性IL-15/IL-15Ra複合物

在一個實施例中，IL-15/IL-15Ra複合物包含與可溶形式之人類IL-15Ra複合的人類IL-15。複合物可包含與可溶形式之IL-15Ra共價或非共價結合的IL-15。在一特定實施例中，人類IL-15與可溶形式之IL-15Ra非共價結合。在一特定實施例中，組合物之人類IL-15包含如 WO 2014/066527中所描述之胺基酸序列，該文獻以全文引用之方式併入。本文所描述之分子可藉由WO 2007/084342中所描述之載體、宿主細胞及方法製得，該文獻以全文引用之方式併入。

【1053】

其他例示性IL-15/IL-15Ra複合物

在一個實施例中，IL-15/IL-15Ra複合物為ALT-803，一種IL-15/IL-15Ra Fc融合蛋白(IL-15N72D:IL-15RaSu/Fc可溶性複合物)。ALT-803揭示於WO 2008/143794中，該文獻以全文引用之方式併入。

【1054】 在一個實施例中，IL-15/IL-15Ra複合物包含與IL-15Ra之sushi域融合的IL-15 (CYP0150，Cytune)。IL-15Ra之sushi域係指開始於IL-15Ra之信號肽之後的第一半胱胺酸殘基且結束於該信號肽之後的第四半胱胺酸殘基的域。IL-15與IL-15Ra之sushi域融合的複合物揭示於WO 2007/04606及WO 2012/175222中，該等文獻以全文引用之方式併入。

【1055】

篩查方法

本發明包括鑑別與特定生物表現型相關之基因要素、例如與病症(例如癌症)之顯現及/或進展相關之基因要素的方法。方法包括以下步驟：(i)

藉由使細胞(例如宿主細胞)暴露於COF1、COF2或COF3調節融合多肽於該細胞中之表現，(ii)選擇具有相關表現型(例如與病症、例如癌症之顯現及/或進展相關之表現型)的細胞，及(iii)鑑別誘導相關表現型之融合多肽，其中細胞至COF1、COF2或COF3之暴露使該融合多肽之表現相對於該融合多肽在暴露於COF1、COF2或COF3之前的表現量降低例如至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。

【1056】

治療個體之方法

在一些態樣中，本發明提供一種治療患者之方法，其包含視情況與一或多種其他療法組合投與如本文所描述製得的融合多肽(例如，包含COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及相關異源多肽)或表現該融合多肽之細胞(例如，表現CAR之細胞)。在一些態樣中，本發明提供一種治療患者之方法，其包含視情況與一或多種其他療法組合投與反應混合物，其包含如本文所描述之融合多肽或表現該融合多肽之細胞(例如，表現CAR之細胞)。在一些態樣中，本發明提供一種運送或接收反應混合物之方法，該反應混合物包含如本文所描述之融合多肽或表現該融合多肽之細胞(例如，表現CAR之細胞)。

【1057】在一些態樣中，本發明提供一種治療患者之方法，其包含接收如本文所描述製得的融合多肽(例如，包含COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及相關異源多肽)或表現該融合多肽之細胞(例如，表現CAR之細胞)，且其進一步包含視情況與一或多種其他療法組合向患者投與融合多肽或表現該融合多肽之細胞(例如，表現CAR

之細胞)。在一些態樣中，本發明提供一種治療患者之方法，其包含製造如本文所描述之融合多肽或表現該融合多肽之細胞(例如，表現CAR之細胞)，且其進一步包含視情況與一或多種其他療法組合向患者投與融合多肽或表現該融合多肽之細胞(例如，表現CAR之細胞)。其他療法可為例如癌症療法，諸如化學療法。

【1058】本文所描述之方法可進一步包括以醫藥組合物形式調配融合多肽(例如，包含COF1/CRBN、COF2/CRBN或COF3/CRBN結合多肽及相關異源多肽)或表現該融合多肽之細胞(例如，表現CAR之細胞)。醫藥組合物可包含如本文所描述之融合多肽或表現該融合多肽之細胞(例如，表現CAR之細胞)(例如複數種融合多肽或表現融合多肽之細胞(例如，表現CAR之細胞))與一或多種醫藥學上或生理學上可接受載劑、稀釋劑或賦形劑之組合。此類組合物可包含：緩衝劑，諸如中性緩衝鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水及類似物；碳水化合物，諸如葡萄糖、甘露糖、蔗糖或葡聚糖、甘露糖醇；蛋白質；多肽或胺基酸，諸如甘胺酸；抗氧化劑；螯合劑，諸如EDTA或麩胱甘肽；佐劑(例如氫氧化鋁)；及防腐劑。組合物可經調配例如以用於靜脈內投與。

【1059】在一個實施例中，醫藥組合物實質上不含，例如不存在可偵測含量之例如選自由以下組成之群的污染物：內毒素、黴漿菌、複製勝任型慢病毒(RCL)、p24、VSV-G核酸、HIV gag、殘餘抗CD3/抗CD28塗佈之珠粒、小鼠抗體、合併之人類血清、牛血清白蛋白、牛血清、培養基組分、載體封裝細胞或質體組分、細菌及真菌。在一個實施例中，細菌為選自由以下組成之群的至少一者：糞產鹼桿菌、白色念珠菌、大腸桿菌、流感嗜血桿菌、腦膜炎雙球菌、綠膿桿菌、金黃色葡萄球菌、肺炎鏈球菌

及A群化膿性鏈球菌。

【1060】當指定「免疫有效量」、「抗癌有效量」、「癌症抑制有效量」或「治療量」時，可由醫師考慮患者(個體)之年齡、體重、腫瘤大小、感染或轉移程度及病況之個別差異來決定待投與之組合物之精確量。一般可規定可以每公斤體重10^4至10^9個細胞(在一些情況下每公斤體重10^5至10^6個細胞，包括彼等範圍內之所有整數值)之劑量投與本文所描述之包含免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)之醫藥組合物。T細胞組合物亦可以此等劑量多次投與。細胞可藉由使用免疫療法中通常已知之輸注技術投與(參見例如Rosenberg等人，New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988)。

【1061】在一些實施例中，CAR細胞(例如，CD19 CAR細胞)之劑量包含約1×10^6、1.1×10^6、2×10^6、3.6×10^6、5×10^6、1×10^7、1.8×10^7、2×10^7、5×10^7、1×10^8、2×10^8或5×10^8個細胞/公斤。在一些實施例中，CAR細胞(例如，CD19 CAR細胞)之劑量包含至少約1×10^6、1.1×10^6、2×10^6、3.6×10^6、5×10^6、1×10^7、1.8×10^7、2×10^7、5×10^7、1×10^8、2×10^8或5×10^8個細胞/公斤。在一些實施例中，CAR細胞(例如，CD19 CAR細胞)之劑量包含至多約1×10^6、1.1×10^6、2×10^6、3.6×10^6、5×10^6、1×10^7、1.8×10^7、2×10^7、5×10^7、1×10^8、2×10^8或5×10^8個細胞/公斤。在一些實施例中，CAR細胞(例如，CD19 CAR細胞)之劑量包含約1.1×10^6 - 1.8×10^7個細胞/公斤。在一些實施例中，CAR細胞(例如，CD19 CAR細胞)之劑量包含約1×10^7、2×10^7、5×10^7、1×10^8、2×10^8、5×10^8、1×10^9、2×10^9或5×10^9個細胞。在一些實施例中，CAR細胞(例如，CD19 CAR細胞)之劑量包含至少約1×10^7、2×10^7、5×10^7、1×10^8、2×10^8、5×10^8、1×10^9、2×10^9或5×10^9個細胞。在一些實施例中，CAR細胞(例

如，CD19 CAR細胞)之劑量包含至多約1×10^7、2×10^7、5×10^7、1×10^8、2×10^8、5×10^8、1×10^9、2×10^9或5×10^9個細胞。在某些態樣中，可能需要向個體投與活化免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)，接著隨後再抽取血液(或進行血球分離術)、自其活化免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)且為患者再輸注此等經活化及擴增免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)。此過程可每幾週進行多次。在某些態樣中，免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)可活化自10cc至400cc之抽取血液。在某些態樣中，免疫效應細胞(例如，T細胞、NK細胞)活化自20cc、30cc、40cc、50cc、60cc、70cc、80cc、90cc或100cc之抽取血液。

【1062】 在實施例中，以複數個劑量(例如第一劑量、第二劑量及視情況存在之第三劑量)投與表現CAR之細胞(例如，表現CD19 CAR之細胞)。在實施例中，該方法包含治療患有癌症(例如，急性淋巴白血病(ALL))之個體(例如，成人個體)，包含向個體投與第一劑量、第二劑量及視情況存在之一或多個額外劑量，各劑量包含表現CAR分子(例如CD19 CAR分子)之免疫效應細胞。

【1063】 在實施例中，該方法包含投與一劑量之2×10^6 - 5×10^6個表現CAR之活細胞/公斤，其中個體具有小於50 kg之體重；或投與一劑量之1.0×10^8 - 2.5 $\times10^8$個表現CAR之活細胞，其中個體具有至少50 kg之體重。

【1064】 在實施例中，向個體(例如，兒童個體)投與單次劑量。

【1065】 在實施例中，在連續天數投與劑量，例如在第1天投與第一劑量，在第2天投與第二劑量且在第3天投與視情況存在之第三劑量(若投與)。

【1066】 在實施例中，投與第四、第五或第六劑量或更多劑量。

【1067】 在實施例中，第一劑量包含總劑量之約10%，第二劑量包含總劑量之約30%且第三劑量包含總劑量之約60%，其中前述百分比具有總和100%。在實施例中，第一劑量包含總劑量之約9-11%、8-12%、7-13%或5-15%。在實施例中，第二劑量包含總劑量之約29-31%、28-32%、27-33%、26-34%、25-35%、24-36%、23-37%、 22-38%、21-39%或20-40%。在實施例中，第三劑量包含總劑量之約55-65%、50-70%、45-75%或40-80%。在實施例中，總劑量係指在1週、2週、3週或4週之時程內投與的表現CAR之活細胞的總數目。在投與兩個劑量之一些實施例中，總劑量係指在第一及第二劑量中向個體投與的表現CAR之活細胞的數目之總和。在投與三個劑量之一些實施例中，總劑量係指在第一、第二及第三劑量中向個體投與的表現CAR之活細胞的數目之總和。

【1068】 在實施例中，根據其中表現CAR之活細胞的數目量測劑量。CAR表現可例如藉由流動式細胞測量術使用結合CAR分子及可偵測標記之抗體分子量測。存活率可例如藉由Cellometer量測。

【1069】 在實施例中，表現CAR之活細胞係以遞增劑量投與。在實施例中，第二劑量大於第一劑量，例如大10%、20%、30%或50%。在實施例中，第二劑量為第一劑量之大小的兩倍、三倍、四倍或五倍。在實施例中，第三劑量大於第二劑量，例如大10%、20%、30%或50%。在實施例中，第三劑量為第二劑量之大小的兩倍、三倍、四倍或五倍。

【1070】 在某些實施例中，該方法包括以下a)-h)之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者或所有：

a)在第一劑量中投與的表現CAR之活細胞之數目不超過在第二劑量

中投與的表現CAR之活細胞之數目的1/3；

b)在第一劑量中投與的表現CAR之活細胞之數目不超過投與的表現CAR之活細胞之總數目的1/X，其中X為2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40或50；

c)在第一劑量中投與的表現CAR之活細胞之數目不超過1×10^7、2×10^7、3×10^7、4×10^7、5×10^7、6×10^7、7×10^7、8×10^7、9×10^7、1×10^8、2×10^8、3×10^8、4×10^8或5×10^8個表現CAR之活細胞，且第二劑量大於第一劑量；

d)在第二劑量中投與的表現CAR之活細胞之數目不超過在第三劑量中投與的表現CAR之活細胞之數目的1/2；

e)在第二劑量劑量中投與的表現CAR之活細胞之數目不超過投與的表現CAR之活細胞之總數目的1/Y，其中Y為2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40或50；

f)在第二劑量中投與的表現CAR之活細胞之數目不超過1×10^7、2×10^7、3×10^7、4×10^7、5×10^7、6×10^7、7×10^7、8×10^7、9×10^7、1×10^8、2×10^8、3×10^8、4×10^8或5×10^8個表現CAR之活細胞，且第三劑量大於第二劑量；

h)第一、第二及視情況存在之第三劑量之投與的劑量及時間段經選擇使得個體經歷量不超過4、3、2或1之CRS。

【1071】在實施例中，總劑量為約5×10^8個表現CAR之活細胞。在實施例中，總劑量為約5×10^7 - 5×10^8個表現CAR之活細胞。在實施例中，第一劑量為約5×10^7 (例如，±10%、20%或30%)表現CAR之活細胞，第二劑量為約1.5×10^8 (例如，±10%、20%或30%)個表現CAR之活細胞，

且第三劑量為約3×10^8 (例如，±10%、20%或30%)表現CAR之活細胞。

【1072】 在實施例中，在接受劑量之後，例如在接受第一劑量、第二劑量及/或第三劑量之後，評估個體之CRS。

【1073】 在實施例中，個體接受CRS治療，例如托西利單抗、皮質類固醇、依那西普或司妥昔單抗。在實施例中，在第一劑量之包含CAR分子的細胞之前或之後投與CRS治療。在實施例中，在第二劑量之包含CAR分子的細胞之前或之後投與CRS治療。在實施例中，在第三劑量之包含CAR分子的細胞之前或之後投與CRS治療。在實施例中，在第一劑量與第二劑量之包含CAR分子的細胞之間投與CRS治療，及/或在第二劑量與第三劑量之包含CAR分子的細胞之間投與CRS治療。

【1074】 向個體投與組合物可以任何適宜方式進行。本文中所描述之組合物可經動脈、皮下、皮內、瘤內、結節內、髓內、肌肉內、藉由靜脈內(i.v.)注射或腹膜內(例如藉由皮內或皮下注射)向患者投與。免疫效應細胞(例如T細胞、NK細胞)之組合物可直接注射至腫瘤、淋巴結或感染位點中。

【1075】 在一實施例中，表現本文所描述之CAR之細胞與減少T_{REG}細胞群體之分子組合向個體投與。減少(例如耗盡) T_{REG}細胞數目之方法為此項技術中已知且包括例如CD25耗盡、環磷醯胺投與及調節GITR功能。不希望受理論所束縛，咸信在血球分離術之前或在投與本文所描述之表現CAR之細胞之前降低個體之T_{REG}細胞之數目降低了腫瘤微環境中之非所需免疫細胞(例如，Treg)之數目且降低了個體復發疾病之風險。

【1076】 在一個實施例中，本文所描述之表現CAR之細胞與靶向GITR及/或調節GITR功能之分子(諸如GITR促效劑及/或耗盡調節性T細胞

(T_{REG})之GITR抗體)組合向個體投與。在實施例中，本文所描述之表現CAR之細胞與環磷醯胺組合向個體投與。在一個實施例中，在投與表現CAR之細胞之前投與GITR結合分子及/或調節GITR功能之分子(例如GITR促效劑及/或Treg耗盡GITR抗體)。舉例而言，在一個實施例中，GITR促效劑可在細胞之血球分離術之前投與。在實施例中，環磷醯胺在投與(例如輸注或再輸注)表現CAR之細胞之前或在細胞之血球分離術之前向個體投與。在實施例中，環磷醯胺及抗GITR抗體在投與(例如，輸注或再輸注)表現CAR之細胞之前或在細胞之血球分離術之前向個體投與。在一個實施例中，個體患有癌症(例如，實體癌症或血液癌(諸如ALL或CLL))。在一實施例中，個體患有CLL。在實施例中，個體患有ALL。在實施例中，個體患有實體癌症，例如本文所描述之實體癌症。例示性GITR促效劑包括例如GITR融合多肽及抗GITR抗體(例如二價抗GITR抗體)，諸如美國專利第6,111,090號、歐洲專利第090505B1號、美國專利第8,586,023號、PCT公開案第WO 2010/003118號及第2011/090754號中所描述之GITR融合多肽，或例如美國專利第7,025,962號、歐洲專利第1947183B1號、美國專利第7,812,135號、美國專利第8,388,967號、美國專利第8,591,886號、歐洲專利第EP 1866339號、PCT公開案第WO 2011/028683號、PCT公開案第WO 2013/039954號、PCT公開案第WO2005/007190號、PCT公開案第WO 2007/133822號、PCT公開案第WO2005/055808號、PCT公開案第WO 99/40196號、PCT公開案第WO 2001/03720號、PCT公開案第WO99/20758號、PCT公開案第WO2006/083289號、PCT公開案第WO 2005/115451號、美國專利第7,618,632號及PCT公開案第WO 2011/051726號中所描述之抗GITR抗

體。

【1077】在一個實施例中，本文所描述之表現CAR之細胞與GITR促效劑(例如本文所描述之GITR促效劑)組合向個體投與。在一個實施例中，GITR促效劑在表現CAR之細胞之前投與。舉例而言，在一個實施例中，GITR促效劑可在細胞之血球分離術之前投與。在一個實施例中，個體患有CLL。

【1078】

實例

參考以下實驗性實例來進一步詳細描述本發明。除非另外規定，否則提供此等實例僅出於說明的目的，且不意欲限制。因此，本發明決不應解釋為限於以下實例，而是應解釋為涵蓋由於本文所提供之教示而變得明顯之任何及所有變化形式。

【1079】

實例1：藉由螢光素酶分析評估IKZF3類降解標記

在此實例中，測試IKZF3類降解標記的促進靶蛋白之來那度胺相依降解的能力。IKZF3類降解標記包括人類IKZF3之胺基酸殘基136-180及236-249且包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列。此標記在本文中被稱作「IKZF3 136-180及236-249」或「HilD-標記」。IKZF3 136-180及236-249經由16GS連接子GGGGSGGGGTGGGGSG (SEQ ID NO: 28)與奈米螢光素酶之N端融合(圖1A)。使用總共0 ng、5 ng、50 ng或250 ng DNA(此處之DNA值係基於隨後按比例放大至6孔培養皿的384孔25µl轉染)將編碼經IKZF3 136-180及236-249標記之奈米螢光素酶的pNL1.1CMV載體逆轉染至HEK293T細胞中。

【1080】 經轉染細胞接受用128 ng/mL環己醯胺、12.8 ng/mL環己醯胺或10 μM MG132之1小時預處理，之後用0 μM、1 μM、10 μM或100 μM來那度胺處理2、4或6小時。包括DMSO以作為媒劑對照。藉由在ViewLux®上使用1秒曝光及5秒曝光讀取各384孔培養盤來量測螢光。將資料導入Spotfire®中，且藉由根據下式進行NC3正規化來形象化：100 * ([螢光] / [DMSO])。

【1081】 包括IKZF3之胺基酸殘基136-180及236-249的降解標記可促進靶蛋白之來那度胺相依降解(圖1B)。在所有所測試DNA濃度下觀測到奈米螢光素酶之經IKZF3 136-180及236-249促進的來那度胺相依降解。在經5 ng DNA轉染的細胞中觀測到最大降解(約60%) (圖1B)。重要的是，來那度胺相依降解由MG132處理阻斷，指示靶蛋白之來那度胺相依降解為蛋白酶體相依的(圖1B)。關於環己醯胺處理未觀測到奈米螢光素酶之來那度胺相依降解之明顯減少(資料未展示)。

【1082】

實例2：藉由西方墨點法評估IKZF3類降解標記

藉由西方墨點法評估奈米螢光素酶之經IKZF3 136-180及236-249促進的來那度胺相依降解。將上文所描述之編碼經IKZF3 136-180及236-249標記之奈米螢光素酶的pNL1.1CMV載體轉染至293GT細胞及293GT塞勒布隆(CRBN)基因剔除(KO)細胞中。隨後在37℃下用100 μM、10 μM、1 μM、0.1 μM、0.01 μM或0.001 μM來那度胺或DMSO處理經轉染細胞一小時。在37℃下用10 μM MG132處理預處理樣本一小時，之後用100 μM來那度胺處理。使樣本球粒化、溶解、進行蛋白凝膠電泳、轉移至膜、用抗體探測且產生膜。

【1083】 資料進一步展示IKZF3 136-180及236-249可促進使用增加之來那度胺濃度的靶蛋白之來那度胺相依降解(IC50=約10 奈米) (圖2)。在經轉染293GT CRBN KO細胞或經MG132預處理之細胞中未觀測到奈米螢光素酶之來那度胺相依降解(圖2)。該等資料指示具有IKZF3 136-180及236-249標記之靶蛋白之來那度胺相依降解為CRBN及蛋白酶體相依的。

【1084】

實例3：設計及評估變異IKZF3類降解標記

為判定較短IKZF3類降解標記是否可促進靶蛋白之來那度胺相依降解，設計以下IKZF3類降解標記：「IKZF3 136-180」，其包括IKZF3之胺基酸殘基136-180 (包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的標記)；「IKZF3 145-170」，其包括IKZF3之胺基酸殘基145-170 (包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之標記)；及「IKZF3 140-169」，其包括IKZF3之胺基酸殘基140-169 (包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之標記)。

【1085】 另外，使用以下策略修飾IKZF3類降解標記：

(1)刪除N端及/或C端胺基酸殘基；

(2)用胺基酸序列MALEKMALEKMALE (SEQ ID NO:91)置換對應於IKZF3之α螺旋的胺基酸殘基236-249；及/或

(3)使IKZF3之α螺旋中之胺基酸位置245處之離胺酸殘基突變成精胺酸或絲胺酸(亦即，藉由併有K245R或K245S突變，根據SEQ ID NO: 19編號)。

【1086】 變異IKZF3類降解標記與奈米螢光素酶之N端融合且選殖至具有CMV啟動子之pNL1.1CMV載體中。將5 ng (用於所有不包括SEQ ID NO: 19之殘基236-249的標記)或50 ng(用於所有包括SEQ ID NO: 19

之殘基236-249的標記)之各構築體轉染至HEK293T細胞中。在37℃下用100 μM, 10 μM, 1 μM, 0.1 μM, 0.01 μM或0.001 μM來那度胺或DMSO對照處理經轉染細胞2至4小時。在37℃下用10 μM MG132處理預處理樣本一小時，之後用100 μM來那度胺處理。使用如實例2中所描述之西方墨點法量測蛋白質降解。

【1087】 在下文描述兩個研究之結果。

【1088】 在第一研究中，IKZF3 136-180及236-249 (包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的標記)促進奈米螢光素酶之來那度胺相依降解(圖3B)。使位置245處(根據SEQ ID NO: 19編號)之離胺酸殘基突變成精胺酸(包含SEQ ID NO: 84之胺基酸序列的標記)或絲胺酸(包含SEQ ID NO: 100之胺基酸序列的標記)並不顯著影響標記介導降解之能力(圖3B)。類似地其中殘基236 -249 (根據SEQ ID NO: 19編號)經螺旋MALEKMALEKMALE (SEQ ID NO: 91)置換的IKZF3 136-180 MALEK (包含SEQ ID NO: 85之胺基酸序列的標記)及IKZF3 136-170 MALEK (包含SEQ ID NO: 86之胺基酸序列的標記)亦保留促進來那度胺相依降解的能力(圖3B)。相比之下，IKZF3 140-170 MALEK (包含SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的標記)、IKZF3 141-163 MALEK (包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列的標記)及IKZF3 145-155 MALEK (包含SEQ ID NO: 89之胺基酸序列的標記)並不介導來那度胺誘導降解(圖3B)，表明降解需要至少前四個胺基酸HKRS (SEQ ID NO: 40)(位置136-139，根據SEQ ID NO: 19編號)。

【1089】 在第二研究中，用各種劑量之來那度胺處理表現經IKZF3 136-180標記之奈米螢光素酶或經IKZF3 136-170 MALEK標記之奈米螢

光素酶的細胞2小時且使用如上文所描述之西方墨點法進行分析。兩種標記均能夠介導來那度胺相依降解(圖4A及圖4B)。降解量隨著來那度胺濃度增加而增加(圖4A及圖4B)。另外，在西方墨點分析之前用10 μM來那度胺將表現經IKZF3 136-180標記之奈米螢光素酶的細胞處理增加量之時間。降解早至1小時處即顯而易見且在4小時時接近完成(圖4C)。

【1090】

實例4：評估接合至轉錄因子的IKZF3類降解標記

藉由西方墨點法評估IKZF3類降解標記的促進黑素生成相關轉錄因子(MITF)或禽類髓細胞瘤病病毒癌基因(MYC)同源物之降解的能力。除IKZF3類降解標記以外，MITF及MYC亦與FLAG標記融合以促進其使用抗FLAG抗體之偵測。

【1091】在第一研究中，檢驗經IKZF3 136-180及236-249標記之MITF或經IKZF3 136-180標記之MITF對來那度胺相依降解之敏感度。使用編碼經標記MITF融合體之pNL1.1CMV構築體轉染細胞且用各種濃度之來那度胺處理4小時或用10 μM來那度胺處理變化時間量，之後對細胞進行西方墨點分析。一些細胞用MG132預處理，之後用100 μM來那度胺處理。DMSO用作媒劑對照。如圖5A及圖5B中所示，在介導MITF之來那度胺相依降解方面，IKZF3 136-180及236-249比IKZF3 136-180更有效。降解量與來那度胺濃度(圖5A)及來那度胺處理時長(圖5B)相關，表明殘餘靶蛋白含量之水準可藉由投用來那度胺微調。

【1092】在第二研究中，測試不含離胺酸之IKZF3 136-180及236-249 (IKZF3 136-180及236-249之變異體，其中標記中之每一離胺酸殘基突變成精胺酸) (包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的標記)介導來那度胺相

依降解的能力。不希望受理論所束縛，若來那度胺相依降解主要經由靶蛋白(此實例中之MITF)而非IKZF類標記本身之泛素化介導，則用精胺酸置換標記中之所有離胺酸殘基可能對降解量不具顯著影響。如圖6A、圖6B、圖6C及圖6D中所示，置換IKZF3 136-180及236-249降解標記中之所有離胺酸殘基並不顯著影響此標記介導MITF之來那度胺相依降解的能力，表明經標記MITF之降解主要係經由MITF而非標記本身之泛素化。及泊利度胺皆有效促進經標記MITF之降解(圖6D)。

【1093】 在第三研究中，測試IKZF3 136-180 Q147H (IKZF3 136-180之變異體，其中位置147處(基於SEQ ID NO: 19編號)之麩醯胺酸殘基經組胺酸置換) (SEQ ID NO: 27)。位置147處之麩醯胺酸已顯示為IKZF1或IKZF3之IMiD誘導CRBN結合及降解所必需(Krönke等人，Science. 2014年1月17日;343(6168):301-5，其以全文引用之方式併入本文中)。如所預期，Q147H取代阻斷IKZF3 136-180介導MITF之來那度胺相依降解的能力(圖7)。

【1094】 在第四研究中，檢驗IKZF3 136-180及236-249介導另一轉錄因子禽類髓細胞瘤病病毒癌基因(MYC)同源物之來那度胺相依降解的能力。用各種濃度之來那度胺處理經融合分子(其中IKZF3 136-180及236-249與MYC之N端融合)轉染的HEK293T細胞4小時。藉由西方墨點法使用抗FLAG抗體評定經標記MYC (其亦與FLAG標記融合)之含量。如圖8中所示，IKZF3 136-180及236-249亦介導經標記MYC之來那度胺相依降解。降解量與來那度胺之濃度相關(圖8)。

【1095】

實例5：藉由西方墨點法評估接合至跨膜蛋白之IKZF3類降解標記

評估IKZF3類降解標記促進單次穿膜細胞表面蛋白CD3ζ、CD8、CD8/CD3ζ、CD19及CD22之來那度胺相依降解的能力。使用16GS連接子GGGGSGGGGTGGGGSG (SEQ ID NO: 28)使IKZF3 136-180及236-249標記(包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的標記)與單次穿膜蛋白之C端融合。自購自Genewiz的經IKZF3 136-180及236-249標記之CD3ζ、CD8、CD8/CD3ζ、CD19及CD22 (maxi preps)產生病毒。在藉由西方墨點法分析之前，穩定傑卡特細胞株經病毒轉導且用10 μM來那度胺處理4小時。所有經標記膜蛋白進一步包含V5標記以促進其使用抗V5抗體之偵測。

【1096】 如圖9A、圖9B、圖9C及圖9D中所示，所有所測試構築體對來那度胺相依降解敏感，但構築體之敏感程度不同。有趣的是，來那度胺相依降解量與靶蛋白中之胞溶質胺基酸之數目之間似乎存在相關性(圖9A)，因為在胞溶質中具有更多胺基酸之靶蛋白更大程度地降解。

【1097】 總之，此等資料表明IKZF3類降級標記可能能夠在來那度胺存在下調節CD蛋白(及一般而言單次穿膜蛋白)之降解。

【1098】

實例6：藉由流動式細胞測量術評估接合至跨膜蛋白之IKZF3類降解標記

藉由流動式細胞測量術評估來那度胺處理對與IKZF3類降解標記融合之靶蛋白的劑量-反應效應。詳言之，進行流動式細胞測量術分析以判定降解之靶蛋白之總量與表現於細胞表面上之靶蛋白之總量之間是否存在差異。

【1099】 在用1 μM或10 μM來那度胺處理後0、1、6、16及24小時處藉由流動式細胞測量術分析表現經IKZF3 136-180及236-249標記之CD19的傑卡特細胞。用抗人類CD19抗體(BD Pharmingen 555413)對

CD19染色。

【1100】 90%之經轉導傑卡特細胞於表面上表現CD19，親本傑卡特細胞上無可偵測CD19表現(圖10E)。在用來那度胺處理細胞16小時或24小時之後觀測到平均螢光強度(MFI)之降低及CD19表現之百分比，其可藉由MG132處理阻斷(圖10C、圖10D、圖10E及圖10F)。此不同於描述於實例5中的在6小時10 μM來那度胺處理之後顯示CD19含量之大量降低的西方墨點分析中所發現。

【1101】 該等資料展示IKZF3類降解標記可用於選擇性降解單次穿膜跨膜蛋白。

【1102】

實例7：藉由西方墨點法評估與HilD標記及/或FurON融合的嵌合抗原受體(CAR)

在此實例中，抗CD19嵌合抗原受體CAR19經HilD標記及/或弗林降解決定子(FurON)修飾。FurON可在與CAR分子融合時充當開關。FurON包含兩個組分：(1)降解決定子或降解域，其為在無小分子配位體(例如，巴多昔芬)存在下不能獲取適當構形的突變蛋白域，及(2)弗林裂解位點(圖11)。不希望受理論所束縛，在無小分子配位體(例如，巴多昔芬)存在下，摺疊異常/未摺疊降解域可連同與降解域融合之CAR分子一起藉由胞內降解路徑降解(圖11)。在小分子配位體(例如，巴多昔芬)存在下，降解域採取適當構形，促成弗林裂解位點之暴露及降解域之移除(圖11)。在一些實施例中，FurON開關可與HilD開關組合(圖12C)。組合此等兩種開關可提高關閉CAR表現之速度及在毒性存在下之活性(圖12C)。

【1103】 將編碼經HilD標記之CAR19的聚核苷酸序列選殖至pNGx-

LV_v002慢病毒表現載體中。gBlock係根據IDT排序。表24提供關於該等gBlock之資訊。構築體765自N端至C端包含信號肽、FurOn及CAR19。構築體766自N端至C端包含信號肽、FurON、CAR19、16GS連接子、HilD標記及V5。構築體767自N端至C端包含信號肽、FurON、CAR19、16GS連接子及HilD標記。構築體768自N端至C端包含信號肽、CAR19、16GS連接子、HilD標記及V5。構築體769自N端至C端包含信號肽、CAR19、16GS連接子及HilD標記。構築體770自N端至C端包含信號肽、CAR19、16GS連接子及不含離胺酸之HilD標記。在不含離胺酸之HilD標記中(在表24中展示為「HilD 標記_NoK」)，標記中之每一離胺酸殘基已經精胺酸置換。構築體771自N端至C端包含信號肽、CAR19、HilD標記及V5。構築體6761自N端至C端包含信號肽、CAR19、16KGS連接子、HilD標記及V5。構築體773自N端至C端包含經修飾信號肽、HilD標記、弗林裂解位點及CAR19。構築體774自N端至C端包含信號肽、HilD標記、弗林裂解位點及CAR19。簡言之gBlock經消化、使用Qiagen MinElute PCR純化套組(目錄號28004)純化且接合至pNGx-LV_v002慢病毒表現載體。藉由定序確認所得純系。

表24. gBlock之組分

構築體#	gBlock	胺基酸序列(包括信號肽)之SEQ ID NO
765	FurON_CAR19	SEQ ID NO: 92
766	FurON_CAR19_16GS_HilD標記_V5	SEQ ID NO: 93
767	FurON_CAR19_16GS_HilD標記	SEQ ID NO: 32
768	CAR19_16GS_HilD標記_V5	SEQ ID NO: 94
769	CAR19_16GS_HilD標記	SEQ ID NO: 30
770	CAR19_16GS_HilD標記_NoK	SEQ ID NO: 31
771	CAR19_HilD標記_V5	SEQ ID NO: 95
6761	CAR19_16KGS_HilD標記_V5	SEQ ID NO: 96
773	HilD標記_CAR19_modSigPep	SEQ ID NO: 97
774	HilD標記_CAR19	SEQ ID NO: 98

【1104】 病毒由maxi preps製備且用以轉導JNL細胞。將275 μL病毒清液層或700 μL病毒清液層用於轉導。JNL細胞為在NFAT啟動子控制下經螢光素酶基因工程改造的傑卡特細胞。使用西方墨點法檢驗經轉導JNL細胞在來那度胺處理存在或不存在下之CAR表現。

【1105】 簡言之，在6孔培養皿中將細胞稀釋至於3 mL總量中含0.5×10^6個細胞。將各細胞株塗鋪至兩個孔(一個用於DMSO，一個用於10 μM來那度胺處理)中。以1 μM之最終濃度向每一包含表現含有FurON之融合體之細胞株的孔添加巴多昔芬。針對所有細胞株，最後添加10 μM來那度胺或DMSO。在37℃及5% CO_2下培育細胞隔夜。

【1106】 在化合物處理之後24小時，將細胞球粒化、用PBS洗滌且用含有蛋白酶抑制劑(Roche 04693124001)之50 μL RIPA緩衝劑(Boston Bioproducts BP-115D)溶解。離心溶解物，將清液層轉移至新試管且藉由Lowry分析(BioRad 5000111)讀取蛋白量。相對於30 μg總蛋白使用4×樣本緩衝劑(Thermo Scientific NP0007)及10×還原劑(Thermo Scientific NP0009)以20 μL體積正規化各樣本。使用小鼠抗V5抗體(Thermo Scientific MA5-15253)以1:1000稀釋、小鼠抗肌動蛋白抗體(Sigma Aldrich A5441)以1:10000稀釋及/或小鼠抗CD3z抗體(BD 551034)以1:1000稀釋對樣本進行西方墨點分析。

【1107】 如所預期，來那度胺對不含HilD標記之FurON-CAR19無任何影響(圖13A)。在HilD標記存在下，用10 μM來那度胺處理幾乎完全降解FurON-CAR19，無論是否存在V5標記(圖13B及圖13C)。10 μM來那度胺處理亦幾乎完全降解所有CAR19-HilD構築體，無論是否存在16GS連接子或V5標記(圖14A至圖14C)。包含不含離胺酸之HilD標記(HilD標記

中之每一離胺酸殘基經精胺酸置換)的構築體770 之來那度胺相依降解(圖14D)表明CAR19之降解主要由CAR19本身而非HilD標記之泛素化介導。

【1108】 然後，藉由西方墨點法檢驗CAR19降解之動力學以及有效減少CAR19表現之來那度胺劑量。將表現構築體769 (CAR19_16GS_HilD標記)之JNL細胞在6孔培養皿中稀釋至於3 mL總量中含0.5×10^6個細胞。將各細胞株塗鋪至用於來那度胺處理/時間點之多個孔。一旦塗鋪細胞，即用各種劑量(10 μM、1 μM、0.1 μM、0.01 μM或0.001 μM)之來那度胺或DMSO將樣本處理不同量之時間 收集細胞且使用小鼠抗肌動蛋白抗體(Sigma Aldrich A5441)以1:10000稀釋或小鼠抗CD3ζ抗體(BD 551034)以1:1000稀釋對其進行如上文所描述之西方墨點法。

【1109】 10 μM來那度胺以時間相依方式降解經CAR19-16GS-HilD標記之融合蛋白(圖15A)。降解早至4小時處即顯而易見且似乎在8小時處達到最大降解(圖15A)。降解量在8-24小時處穩定，無蛋白表現之明顯回彈(圖15A)。

【1110】 如圖15B中所示，來那度胺以低至100 nM之濃度降解CAR19-16GS-HilD標記融合蛋白。使用每一高於100 nM之化合物劑量的CAR19降解係顯而易見的(圖15B)，指示不存在與化合物掛鉤之效應。在較低來那度胺濃度下所見之蛋白降解之滴定表明降解為可調的且精確之CAR19含量可藉由調整來那度胺劑量來調節。

【1111】

實例8：藉由流動式細胞測量術評估與HilD標記及/或FurON融合的嵌合抗原受體(CAR)

然後，藉由流動式細胞測量術檢驗CAR19於經穩定轉導JNL細胞上

的表面表現。在第1天，在使用或不使用10 μM來那度胺24小時之情況下塗鋪經轉導JNL細胞。在使用及不使用來那度胺之情況下在巴多昔芬存在下或無巴多昔芬存在下培養表現FurON-CAR19構築體之細胞。在第2天，收集細胞，使用經生物素標記之蛋白L(Genscript，M00097)繼之以PE結合之抗生蛋白鏈菌素(Jackson Lab，016-110-084)進行染色，且使用Fortessa儀器對其進行流動式細胞測量術分析。

【1112】 對於HilD標記與CAR19之C端融合的分子(構築體769、771、6761、768及770)，經轉導細胞在大於60%之細胞上顯示CAR表現(圖16A、圖16B、圖16C、圖16D及圖16E)。親本JNL細胞上未偵測到CAR表現(圖16A、圖16B、圖16C、圖16D及圖16E)。用10 μM來那度胺處理24小時顯著降低了表面CAR表現(圖16A、圖16B、圖16C、圖16D及圖16E)。值得注意的是，不含離胺酸之HilD標記亦介導表面CAR表現之來那度胺相依降低(圖16E)。

【1113】 對於HilD標記與弗林裂解位點融合且隨後與CAR19之N端融合的分子(構築體773及774)，經轉導細胞顯示CAR表現(圖16F及圖16G)。用10 μM來那度胺培育24小時並未影響表面CAR表現(圖16F及圖16G)。

【1114】 此外，檢驗含或不含HilD標記中FurON-CAR19構築體在巴多昔芬及/或來那度胺之調節下的表面表現。如圖17A、圖17B及圖17C中所示，僅在巴多昔芬存在下偵測到表面CAR表現，且僅在CAR19與HilD標記融合時觀測到表面CAR含量之來那度胺相依降低。

【1115】 表25提供圖16A、圖16B、圖16C、圖16D、圖16E、圖16F、圖16G、圖17A、圖17B及圖17C中所示之流動式細胞測量術資料之

匯總。

表25. 流動式細胞測量術資料之匯總

構築體 #	構築體	CAR表現	巴多昔芬之效應	來那度胺之效應	CAR表現降低%
768	CAR19_16GS_HilD標記_V5	是	N/A	是	88
769	CAR19_16GS_HilD標記	是	N/A	是	90
770	CAR19_16GS_HilD標記_NoK	是	N/A	是	83
771	CAR19_HilD標記_V5	是	N/A	是	87
773	HilD標記_CAR19_modSigPep	是	N/A	否	4
774	HilD標記_CAR19	是	N/A	否	5
6761	CAR19_16KGS_HilD標記_V5	是	N/A	是	77
765	FurON_CAR19	是	是	否	N/A
766	FurON_CAR19_16GS_HilD標記_V5	是	是	是	92
767	FurON_CAR19_16GS_HilD標記	是	是	是	95

【1116】 然後，藉由流動式細胞測量術檢驗在來那度胺之劑量滴定存在下的表面CAR表現。簡言之，經構築體769 (CAR19_16GS_HilD標記)或構築體770 (CAR19_16GS_HilD標記_NoK)穩定轉導之JNL細胞與8種不同濃度之來那度胺(開始以2 μM進行4小時處理或以1 μM進行20小時處理)一起培育以測定劑量反應效應。隨後藉由如上文所描述之流動式細胞測量術使用經生物素標記之蛋白L(Genscript，M00097)繼之以PE結合抗生蛋白鏈菌素(Jackson Lab，016-110-084)分析細胞。

【1117】 關於4小時處理組之結果展示於圖18A及圖18B以及表26中。關於20小時處理組之結果展示於圖18C、圖18D、圖18E及圖18F以及表27中。在4小時來那度胺處理之後，偵測到MFI之減小以及CAR表現%(表現CAR之細胞之%)略微降低(表26)。在20小時處理之後，來那度胺以劑量相依方式更顯著地降低CAR表現%及MFI(表27、圖18E及圖18F)。構築體769 (CAR19_16GS_HilD標記)之結果與構築體770 (CAR19_16GS_HilD標記_NoK)之結果之間無顯著差異，表明泛素化可主

要經由靶蛋白而非HilD標記本身中之離胺酸殘基進行。

表26. 4小時處理之後的來那度胺效應

	構築體769		構築體770	
來那度胺濃度(μM)	CAR表現%	MFI	CAR表現%	MFI
2	59.5	2446	50.8	1576
0.633	60.5	2428	51.9	1577
0.2	61	2464	51.9	1700
0.063	64.6	2743	56.7	1945
0.02	66.1	3117	58	2124
0.006	67	3591	63.6	2763
0.002	67.1	4297	51.2	2255
0.001	68.8	4980	52	2224
0	66.8	5975	59.4	3398

表27. 20小時處理之後的來那度胺效應

	構築體769		構築體770	
來那度胺濃度(μM)	CAR表現%	MFI	CAR表現%	MFI
1	3.42	414	3.44	429
0.3165	6.07	447	4.3	425
0.1001	7.79	533	5.21	425
0.0317	7.49	501	6.83	477
0.01	11.7	592	10.3	502
0.0032	23.8	873	21.2	885
0.001	41.7	1552	35.4	1246
0.0003	57.7	2542	46.8	1731
0	66.8	5975	59.4	3398

【1118】

實例9：使用功能讀出評估與HilD標記及/或FurON融合的嵌合抗原受體(CAR)

在此實例中，進行數個研究以判定CAR19及FurON-CAR19在用HilD標記時是否為功能性的且由來那度胺誘導之降解是否足以消除傑卡特細胞中之CAR19之功能。

【1119】此研究使用上文所描述之JNL細胞株，其為經NFAT螢光素酶報導子修飾之傑卡特細胞株。表現CAR19之JNL細胞與表現CD19中B細胞之共培養活化NFAT信號傳導，促成螢光素酶表現。

【1120】在第一研究中，塗鋪表現構築體767

(FurON_CAR19_16GS_HilD標記)或構築體769 (CAR19_16GS_HilD標記)之JNL細胞。將表現構築體767 (FurON_CAR19_16GS_HilD標記)之JNL細胞與1 μM巴多昔芬一起培育。所有JNL細胞用10 μM來那度胺處理4小時或24小時。經來那度胺處理之JNL細胞與Nalm6細胞、K562細胞或表現CD19之K562細胞一起培育4小時、8小時或20小時。遵循製造商之方案用Brightglo (Promega E2620)處理樣本，且在Perkin Elmer Viewlux中使用5秒曝光或40秒曝光讀取螢光。

【1121】如所預期，僅在表現構築體769 (CAR19_16GS_HilD標記)之JNL細胞與CD19+靶細胞(Nalm6細胞及表現CD19之K562細胞)共培養時觀測到螢光信號(圖19A)。在除4小時來那度胺/4小時靶細胞處理之外的每一情況下，來那度胺處理均將螢光信號降低至背景水準(圖19A)。一種可能之解釋為表現構築體769 (CAR19_16GS_HilD標記)之JNL細胞必須用來那度胺處理8小時以上以便減少此NFAT螢光素酶報導子分析中之螢光信號。在減去背景信號(來自培養基樣本之信號)之後，來那度胺處理將與表現CD19之K562細胞共培養的表現CAR之JNL細胞中之螢光信號降低約95%且將與Nalm6細胞共培養的表現CAR之JNL細胞中之螢光信號降低約88%。此資料表明HilD標記足以在來那度胺存在下顯著降低CAR19功能。

【1122】類似地，僅在表現構築體767 (FurON_CAR19_16GS_HilD標記)之JNL細胞與CD19+細胞(Nalm6細胞及表現CD19之K562細胞)在巴多昔芬存在下共培養時觀測到螢光信號(圖20A)。來那度胺處理將巴多昔芬共處理樣本中之螢光信號降低至背景水準(圖20A)。在減去背景信號(來自培養基樣本之信號)之後，來那度胺處

理將與表現CD19之K562細胞共培養的表現CAR之JNL細胞中之螢光信號降低約90%且將與Nalm6細胞共培養的表現CAR之JNL細胞中之螢光信號降低約83% (圖20B)。此資料表明對於經FurON及HilD標記兩者修飾之CAR19構築體，CAR19之功能可藉由巴多昔芬處理提高且隨後藉由來那度胺處理降低。

【1123】進行第二研究以測定經HilD標記之CAR19或FurON-CAR19對來那度胺相依降解之敏感度。塗鋪表現構築體765 (FurON_CAR19)、構築體767 (FurON_CAR19_16GS_HilD標記)、構築體769 (CAR19_16GS_HilD標記)或構築體770 (CAR19_16GS_HilD標記_NoK)之JNL細胞。表現構築體765 (FurON_CAR19)或構築體767 (FurON_CAR19_16GS_HilD標記)之JNL細胞與1 μM巴多昔芬一起培育。存在三個處理組：「20hr前靶細胞」(總共44小時來那度胺處理)、「4hr前靶細胞」(總共28小時來那度胺處理)及「16hr後靶細胞」(總共8小時來那度胺處理)。對於「20hr前靶細胞」組，在添加巴多昔芬之後三小時將MG132 (10 μM最終濃度)添加至經轉導JNL細胞，在添加MG132之後1小時添加來那度胺，且在是來那度胺之後20小時添加K562細胞或表現CD19之K562靶細胞。對於「4hr前靶細胞」組，在添加巴多昔芬之後19小時將MG132 (10 μM最終濃度)添加至經轉導JNL細胞，在添加MG132之後1小時添加來那度胺，且在添加來那度胺之後4小時添加K562細胞或表現CD19之K562靶細胞。對於「16hr後靶細胞」組，在添加巴多昔芬之後24小時將K562細胞或表現CD19之K562靶細胞添加至經轉導JNL細胞，在添加靶細胞之後15小時添加MG132 (10 μM最終濃度)，且在添加MG132之後1小時添加來那度胺。對於靶細胞共培養，將K562細胞或表

現CD19之K562細胞添加至含有JNL細胞中各孔且於GNF系統超高通量篩濾系統上於37℃及5%CO_2培育箱中培養。在添加K562細胞或表現CD19之K562細胞之後24小時，遵循製造商之方案用Brightglo (Promega E2620)處理樣本且在Perkin Elmer Viewlux中使用5秒曝光讀取螢光。

【1124】 如所預期，經轉導JNL細胞僅對表現CD19之K562細胞而不對K562細胞反應(圖21A、圖21B、圖21C及圖21D)。無HilD標記之情況下，來那度胺處理對報導子反應無影響(圖21A)。在巴多昔芬存在下，表現構築體767 (FurON_CAR19_16GS_HilD標記)之JNL細胞在與表現CD19之K562細胞共培養之後顯示報導子活化，且此報導子活化藉由來那度胺以劑量相依方式抑制(圖21B)。IC50之範圍為約5 μM-0.1 μM。來那度胺之IC50隨時間推移變為降低之效力，其中8小時處理(圖21B中之「16hr後靶細胞」)之IC50最高且44小時處理(圖21B中之「20hr前靶細胞」)之IC50最低。最高劑量之來那度胺將44小時處理組(圖21B中之「20hr前靶細胞」)及28小時處理組(圖21B中之「4hr前B細胞」)中之螢光信號減少100%，且將8小時處理組(圖21B中之「16hr後靶細胞」)中之螢光信號減少90%。來那度胺亦以劑量相依方式抑制表現構築體769 (CAR19_16GS_HilD標記)之JNL細胞中之NFAT螢光素酶報導子活化(圖21C)。IC50之範圍為1 μM至0.05 μM，其中IC50隨著來那度胺處理時間增加而降低。最高的2-3個劑量之來那度胺(10 μM、3.16 μM及1 μM)將螢光信號降低近似100% (圖21C)。類似地，來那度胺劑量相依地抑制表現構築體770 (CAR19_16GS_HilD標記_NoK)之JNL細胞中之報導子活化(圖21D)。IC50之範圍為1 μM至0.05 μM，其中IC50隨著來那度胺處理時間增加而降低。最高的2-3個劑量之來那度胺(10 μM、3.16 μM及1 μM)將

信號降低近似100% (圖21D)。對於與不含離胺酸之HilD標記融合的CAR19所發現的此反應類似於對於與野生型HilD標記融合之CAR19觀測到的反應，表明CAR19之降解主要歸因於CAR19上離胺酸殘基而非HilD標記上離胺酸殘基之泛素化。

【1125】 28小時之10 μM來那度胺處理引起表現經HilD標記之CAR分子地所有細胞株中之CAR19表現降低，且此降低可部分藉由蛋白酶體抑制劑MG132挽回(資料未示)。由於表現不同構築體之JNL細胞具有不同CAR表現量，使得對CD19+細胞之反應水準不同，因此不直接對其進行比較。替代地，在相同細胞株之處理之間進行比較(圖22A、圖22B、圖22C及圖22D)。對於包含FurON之構築體，巴多昔芬處理為在CD19+細胞存在下活化NFAT螢光素酶報導子所必需(圖22A及圖22B)。在無HilD標記存在下，來那度胺處理並不影響螢光信號，且MG132可增加信號(圖22A)。在HilD標記存在下，來那度胺處理將CD19誘導報導子活化降低至近似背景水準(約80%)，且此降低可主要藉由蛋白酶體抑制劑MG132挽回(圖22B)。不包含FurON之構築體的報導子活化不需要巴多昔芬(圖22C及圖22D)。表現經HilD標記之CAR19或經不含離胺酸之HilD標記之CAR19的JNL細胞對來那度胺具有類似反應：CD19誘導之NFAT報導子信號由來那度胺顯著減少，且此減少可部分藉由MG132挽回(圖22C及圖22D)。

【1126】

實例10：評估經HilD標記之Tau蛋白

方法

構築體

構築體由合成基因嵌段(IDT)及經由Gibson組裝技術引入至內部質體

中而產生。表28列出用於此實例之構築體之序列。

表28. Tau構築體之序列。

SEQ ID NO	註釋	序列
SEQ ID NO: 35	Tau 0N4R	MAEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTD AGLKAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDD KKAKGADGKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTP PSSGEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREPKKVA VVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQP GGGKVQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKP VDLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKI GSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSP VVSGDTSPRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQG L
SEQ ID NO: 36	Tau 0N4R P301S	MAEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTD AGLKAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDD KKAKGADGKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTP PSSGEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREPKKVA VVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQP GGGKVQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVSGGGSVQIVYKP VDLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKI GSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSP VVSGDTSPRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQG L
SEQ ID NO: 101	HilD - 16xGS - Tau 0N4R	MHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKC HLCNTASAEARHIKAEMGGGGGSGGGGTGGGGSGMAEPRQE FEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKAEE AGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKAKGAD GKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSSGEPPK SGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREPKKVAVVRTPPKS PSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQPGGGKVQII NKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPVDLSKVTS KCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITH VPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVSGDTS PRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQGL
SEQ ID NO: 102	HilD - 16xGS - Tau 0N4R (P301S) - XTEN連接子- YFP	MHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKC HLCNTASAEARHIKAEMGGGGGSGGGGTGGGGSGMAEPRQE FEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKAEE AGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKAKGAD GKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSSGEPPK SGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREPKKVAVVRTPPKS PSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQPGGGKVQII NKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVSGGGSVQIVYKPVDLSKVTS KCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITH VPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVSGDTS PRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQGLGSSGSE TPGTSESATPESVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGE GEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTFGYGLQCFARYP DHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG

		DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQK NGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYL SYQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYK
SEQ ID NO: 103	HilD - 16xGS - Tau 0N4R - 16xGS連接子-生物素接合酶	MHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKC HLCNTASAEARHIKAEMGGGGGSGGGGTGGGGSGMAEPRQE FEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKAEE AGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKAKGAD GKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSSGEPPK SGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREPKKVAVVRTPPKS PSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQPGGGKVQII NKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPVDLSKVTS KCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITH VPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVSGDTS PRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQGLGGGGS GGGGTGGGGSGMDFKNLIWLKEVDSTQERLKEWNVSYGTAL VADRQTKGRGGLGRKWLSQEGGLYFSFLLNPKEFENLLQLPL VLGLSVSEALEEITEIPFSLKWPNDVYFQEKKVSGVLCELSKD KLIVGIGINVNQREIPEEIKDRATTLYEITGKDWDRKEVLLKVL KRISENLKKFKEKSFKEFKGKIESKMLYLGEEVKLLGEGKITG KLVGLSEKGGALILTEEGIKEILSGEFSLRRS
SEQ ID NO: 104	HilD - 16xGS - Tau 0N4R - 16xGS - V5連接子-生物素接合酶	MHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKC HLCNTASAEARHIKAEMGGGGGSGGGGTGGGGSGMAEPRQE FEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKAEE AGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKAKGAD GKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSSGEPPK SGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREPKKVAVVRTPPKS PSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQPGGGKVQII NKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPVDLSKVTS KCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITH VPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVSGDTS PRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQGLGGGGS GGGGTGGGGSGGKPIPNPLLGLDSTGSGMDFKNLIWLKEVDS TQERLKEWNVSYGTALVADRQTKGRGGLGRKWLSQEGGLYF SFLLNPKEFENLLQLPLVLGLSVSEALEEITEIPFSLKWPNDVYF QEKKVSGVLCELSKDKLIVGIGINVNQREIPEEIKDRATTLYEIT GKDWDRKEVLLKVLKRISENLKKFKEKSFKEFKGKIESKMLY LGEEVKLLGEGKITGKLVGLSEKGGALILTEEGIKEILSGEFSLR RS
SEQ ID NO: 105	HilD - 16xGS - Tau 0N4R - 33xGS -連接子-生物素接合酶	MHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKC HLCNTASAEARHIKAEMGGGGGSGGGGTGGGGSGMAEPRQE FEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKAEE AGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKAKGAD GKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSSGEPPK SGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREPKKVAVVRTPPKS PSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQPGGGKVQII NKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPVDLSKVTS KCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITH VPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVSGDTS PRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQGLGGGGS GGGGTGGGGGSGGGGTGGGGGSGGGGTGMDFKNLIWLKEV DSTQERLKEWNVSYGTALVADRQTKGRGGLGRKWLSQEGGL

		YFSFLLNPKEFENLLQLPLVLGLSVSEALEEITEIPFSLKWPNDV YFQEKKVSGVLCELSKDKLIVGIGINVNQREIPEEIKDRATTLY EITGKDWDRKEVLLKVLKRISENLKKFKEKSFKEFKGKIESKM LYLGEEVKLLGEGKITGKLVGLSEKGGALILTEEGIKEILSGEFS LRRS
SEQ ID NO: 106	HilD - 16xGS - Tau 0N4R - XTEN連接子-生物素接合酶	MHKRSHTGERPFQCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKC HLCNTASAEARHIKAEMGGGGGSGGGGTGGGGSGMAEPRQE FEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKAEE AGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKAKGAD GKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSSGEPPK SGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREPKKVAVVRTPPKS PSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQPGGGKVQII NKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPVDLSKVTS KCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITH VPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVSGDTS PRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQGLSGSETP GTSESATPESMDFKNLIWLKEVDSTQERLKEWNVSYGTALVA DRQTKGRGGLGRKWLSQEGGLYFSFLLNPKEFENLLQLPLVL GLSVSEALEEITEIPFSLKWPNDVYFQEKKVSGVLCELSKDKLI VGIGINVNQREIPEEIKDRATTLYEITGKDWDRKEVLLKVLKRI SENLKKFKEKSFKEFKGKIESKMLYLGEEVKLLGEGKITGKLV GLSEKGGALILTEEGIKEILSGEFSLRRS
SEQ ID NO: 107	Tau 0N4R - 16xGS -生物素接合酶	MAEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTD AGLKAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDD KKAKGADGKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTP PSSGEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREPKKVA VVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQP GGGKVQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKP VDLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKI GSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSP VVSGDTSPRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQG LGGGGSGGGGTGGGGSGMDFKNLIWLKEVDSTQERLKEWN VSYGTALVADRQTKGRGGLGRKWLSQEGGLYFSFLLNPKEFE NLLQLPLVLGLSVSEALEEITEIPFSLKWPNDVYFQEKKVSGVL CELSKDKLIVGIGINVNQREIPEEIKDRATTLYEITGKDWDRKE VLLKVLKRISENLKKFKEKSFKEFKGKIESKMLYLGEEVKLLG EGKITGKLVGLSEKGGALILTEEGIKEILSGEFSLRRS
SEQ ID NO: 108	Tau 0N4R - 16xGS - V5 -生物素接合酶	MAEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTD AGLKAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDD KKAKGADGKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTP PSSGEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREPKKVA VVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQP GGGKVQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKP VDLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKI GSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSP VVSGDTSPRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQG LGGGGSGGGGTGGGGSGGKPIPNPLLGLDSTGSGMDFKNLIW LKEVDSTQERLKEWNVSYGTALVADRQTKGRGGLGRKWLSQ EGGLYFSFLLNPKEFENLLQLPLVLGLSVSEALEEITEIPFSLKW PNDVYFQEKKVSGVLCELSKDKLIVGIGINVNQREIPEEIKDRA TTLYEITGKDWDRKEVLLKVLKRISENLKKFKEKSFKEFKGKI

		ESKMLYLGEEVKLLGEGKITGKLVGLSEKGGALILTEEGIKEIL SGEFSLRRS

【1127】

生物素接合酶轉染及生物素免疫沈澱

生長於6孔組織培養皿中之HEK293T細胞使用6 μL脂染胺2000在最終體積為200 μL之Optimem培養基中經3微克經FLAG標記之CRBN及2.1微克指定Tau融合構築體轉染。在轉染之後48小時，細胞用50 μM生物素(自於DMSO中製備之100 mM儲備液稀釋)及DMSO (1至10,000)或1微莫耳來那度胺處理。將細胞培育21小時，隨後在冰冷PBS中洗滌後使用含有1× Halt蛋白酶抑制劑(Thermo Fisher #1861281)之300 μL冰冷M-PER緩衝劑(Thermo Fisher #78501)溶解。細胞溶解物澄清，且藉由BCA反應對蛋白質定量，且於M-PER緩衝劑正規化蛋白濃度。在IP溶解緩衝液(15 mM Tris pH7.5，120 mM NaCl，25 mM KCl，2 mM EGTA，2 mM EDTA，0.5%Triton X-100，1× Halt蛋白酶抑制劑)中將20%之細胞溶解物(60 μL)稀釋4倍，且在室溫下與50 μL抗生蛋白鏈菌素M-280磁性戴諾磁珠(Thermo Fisher目錄號11205D)一起培育30分鐘。隨後用IP溶解緩衝液將珠粒洗滌三次，最後溶解於含有蛋白酶抑制劑之20 μLM-PER緩衝劑中。添加4×NuPage LDS緩衝劑直至於此免疫沈澱物質中之最終濃度為1×，且類似地稀釋細胞溶解物。隨後添加10×NuPage還原緩衝劑直至濃度為1×，且將樣本加熱至95℃，保持5分鐘。於10% Bis-Tris Criterion XT凝膠(BioRad 3450111)上對細胞溶解物或免疫沈澱物質進行電泳，擦乾(TurboBlot)且如所指示與初級抗體一起培育。培育LiCor RDye 800CW山羊抗家兔(#925-32211)或680 RD (#925-68070)二級抗體，且在Li-Cor Odyssey CLx成像台上量測信號。

【1128】

HEK293T細胞中之HilD-Tau-YFP融合體之影像分析

在轉染之前一天，以22.5K細胞每孔在96孔培養盤中接種野生型HEK 293T或CRBN基因剔除(KO) HEK293T細胞。細胞隨後經0.02微克HilD-Tau (P301S)融合構築體轉染。在轉染之後一天，用變化濃度之來那度胺處理各孔。在隔夜處理之後，將細胞固定於4%PFA及4%蔗糖在最終溶液中15分鐘。用PBS洗滌經固定細胞。細胞隨後與1:5000 Hoechst及1:10000 Cellmask HCS一起培育十五分鐘，洗滌，然後成像。

【1129】使用20×物鏡捕捉器以及DAPI、FITC及Cy5通道於Incell分析器6000上使培養盤成像。隨後使用cellprofiler量化影像資料，其中經由Hoechst染色將細胞核分段，且隨後藉由使細胞核對象擴增至分段細胞之邊緣鑑別細胞主體，該等邊緣藉由Cell mask染色鑑別。此細胞對象隨後用以量測對應於HilD-Tau (P301S)-YFP之FITC強度。

【1130】

HEK293T轉染及藉由西方分析定量HilD-Tau降解

在轉染之前一天，以150,000每孔之密度於24孔培養盤中塗鋪HEK293T細胞。細胞隨後經0.175微克HilD-Tau (野生型)轉染。在轉染之後四小時或24小時，用反應劑量之來那度胺處理各孔。將細胞培育隔夜。隨後用冰冷PBS洗滌細胞，且將其溶解於補充有Halt蛋白酶及磷酸酶抑制劑的85 μ LN-PER緩衝劑(Thermo Fisher #87792)中。將培養盤培育於冰上，且偶爾搖動，持續15分鐘。隨後藉由以15000 g、4℃離心15分鐘來澄清溶解物。將LDS緩衝劑及還原劑添加至澄清溶解物且隨後在95℃下加熱樣本8分鐘。在150V下於10% Bis-Tris凝膠上對樣本進行電泳70分鐘。

使用Biorad turboblot(混合分子量設定)轉移墨點。用DAKO Tau (整體tau) (Dako #A0024)、肌動蛋白 (Cell signaling technologies #3700S)及AT8 (磷醯基-Tau) (Thermo Fisher #MN1020)探測墨點。用Supersignal west femto化學發光受質(Thermo Fisher #34095)使墨點顯影。

【1131】西方色帶(Western band)之定量係根據Molecular Psychiatry (2017) 22, 417-429。

【1132】

大鼠神經元剝離及核轉染

使大鼠皮質與第18.5天之大鼠胚胎分離。藉由以下來製備單細胞懸浮液：於在3 mL Hibernate E (-Ca)溶液(Brainbits #HECA)中經稀釋之木瓜酶(Brainbits #PAP)中進行15分鐘之37℃消化；然後補充DNAse(至0.5 mg/mL之濃度)；濕磨；在37℃下培育10分鐘；濕磨；及最後經由40 μm細胞過濾器過濾。使用含2微克指定質體之P3溶液(Lonza核轉染套組#V4XP-1024)核轉染約8百萬個細胞。對4D核轉染使用程式CU-133。隨後於含有1%血清之神經基質培養基(Life Technologies #21103)中稀釋細胞，且以80,000個細胞每孔之密度塗鋪96孔生物塗佈(Corning #356640)培養盤。應注意，在核轉染之後發生大量細胞死亡，從而需要高初始塗鋪密度。在第二天，用不含血清之培養基完全替換該培養基。

【1133】每7天將培養基替換50%。在第9天，以指定最終濃度將化合物添加至培養基。使用經由Thermo Scientific Orbitor RS機器人耦接至Liconic Instruments IC培育箱(目錄號391180700)/培養盤接收器的InCell 6000系統(General Electric)以指定間隔進行YFP信號之成像。

【1134】

人類神經元核轉染

將人類多能幹細胞(hPSC)維持於經玻璃連結蛋白塗佈之組織培養盤上的E8培養基(Stem Cell Technologies)中。藉由使培養基變成Ph I來神經轉化hPSC之融合單層(培養基配方參見下文)。誘導之後七天，使用Accutase將細胞離散至單細胞懸浮液，在具有補充有2微莫耳Thiazovivin及10 ng/mL FGF2 (最終)之Ph II/III培養基的旋轉燒瓶中以150萬個細胞每毫升進行接種，且於微攪拌培養盤上以40 rpm在37℃下培育4天。隨後培養基變成Ph II/III，且在60 rpm下將神經球進一步培養17天，一週改變50%之培養基兩次。在第28天，培養基變成Ph IV，且將培養物再維持21天，其中一週改變50%之培養基兩次。自第49天開始，將培養物轉換至Ph V培養基以供維持，且用木瓜酶套組(Worthington Sciences)離散以供神經元塗鋪於層黏連蛋白、纖維結合蛋白及基質膠塗佈培養盤上。單細胞懸浮液經核轉染(1000萬個細胞每反應)2微克構築體。96孔培養盤之每孔塗鋪80,000個細胞。在5期培養基+殺稻瘟菌素中培育神經元。培養基一週改變(50%)兩次。

【1135】I期培養基：基底：高級DMEM/F12；Glutamax (1×) (Life Technologies #35050)；Pen/Strep (1×) (Life Technologies #15140)；N-乙醯基-半胱胺酸(500微莫耳)；肝素(2微克/mL)；SB431542 (10微莫耳)；LDN193189 (100 nM)；XAV939 (2微莫耳)；N2補充劑(0.5% v/v)。

【1136】II/III期培養基：基底：高級DMEM/F12；Glutamax (1×)；Pen/Strep (1×)；N-乙醯基-半胱胺酸(500微莫耳)；肝素(2微克/ml)；N2補充劑(0.5% v/v)；B27補充劑(1% v/v) (Lilfe Technologies

#17504)；FGF2 (前4天10 ng/mL；II/III期之剩餘天數2.5 ng/mL)；LDN193189 (100 nM)；CHIR99021 (20 nM)；視黃酸(5 nM)。

【1137】IV期培養基：基底：高級DMEM/F12；GlutaMax (1×)；Pen/Strep (1×)；肝素(2微克/mL)；N2補充劑(0.5% v/v)；B27補充劑(0.4% v/v)；毛喉素(10微莫耳)；氯化鈣(600微莫耳)。

【1138】V期培養基：基底：高級DMEM/F12；GlutaMax (1×)；Pen/Strep (1×)；肝素(2微克/mL)；N2補充劑(0.5% v/v)；B27補充劑(1% v/v)；毛喉素(10微莫耳)；氯化鈣(600微莫耳)；BDNF (5 ng/mL)；GDNF (5 ng/mL)。

【1139】

不溶性Tau部分之產生

對6個月之老齡58/4 (tg/tg)轉殖基因小鼠進行十二烷基肌胺酸鈉(Sarkosyl)不溶性部分分離，內部tau轉殖基因小鼠模型過度表現具有P301S突變之tau之全長人類0N4R同功異型物。簡言之，使用蛋白酶及磷酸酶抑制劑以及0.1%十二烷基肌胺酸鈉於9:1 (v/w)之高鹽緩衝劑(10mM Tris-HCl，pH7.4，0.8Nacl，1mM EDTA及2mM二硫蘇糖醇)中均質化與小鼠分離之腦組織。在4℃下以10,000g離心均質物10分鐘，且收集清液層。使用相同緩衝條件將離心塊再萃取兩次，且合併所有清液層。將額外十二烷基肌胺酸鈉添加至清液層直至達到1%最終十二烷基肌胺酸鈉濃度。在於室溫下回轉1小時之後，在4℃下以280,000 g離心樣本1小時。最後，將所得離心塊再懸浮於PBS (300 µl/g之組織)中且使用手持式探針(QSonica)簡單地音波處理(針對10秒-10秒循環，功率20%)。此最終部分儲存於-80℃下直至使用為止，且其被稱作十二烷基肌胺酸鈉不溶性tau部

分。

【1140】

結果

產生包括易聚集Tau突變的HilD-Tau融合體以建立監測Tau蛋白之易聚集毒性形式的降解的工具(圖23)。

【1141】 在第一實驗中，測試HilD標記與Tau之融合是否可經由用免疫調節藥物來那度胺處理來誘導E3接合酶塞勒布隆(CRBN)之募集。產生HilD-Tau-生物素接合酶融合體(圖24A)。生物素接合酶在暴露於生物素後產生與數十奈米半徑內之鄰近蛋白質共價結合的反應性生物素物種。在用來那度胺處理(但不在控制條件下)後，HilD-Tau-生物素接合酶引起與HEK293T細胞中之HilD-Tau-生物素接合酶構築體共轉染的經FLAG標記CRBN構築體的穩固生物素化(圖24B)。此證實HIlD標記可經由來那度胺三元複合物形成將CRBN募集至Tau。

【1142】 然後，檢驗Tau是否可藉由異源細胞中之CRBN募集降解。HEK293T細胞經與N端HilD標記及C端YFP (黃色螢光蛋白)報導子融合的Tau之毒性易聚集形式0N4R Tau P301S轉染。此構築體之表現隨時間推移在細胞中產生毒性。用來那度胺處理降低了YFP表現(圖25A及圖25B)且提高HEK細胞之存活率(圖25C)。此指定HilD-Tau融合體可用於揭露毒性Tau蛋白之降解之細胞保護作用，如在神經退化性疾病中所發現。

【1143】 此外，測試不含YFP標記之Tau在HEK293T細胞中是否會降解。來那度胺處理降低了Tau含量，如藉由西方分析對比肌動蛋白內參照所定量(圖26A)。有趣的是，藉由降低經轉染DNA之量來降低Tau表現之量增加了降解效率，尤其Tau之磷酸化形式之降解效率(圖26A，底部

圖)。此表明該系統可用於探究E3接合酶與蛋白酶體系統降解不同量之Tau蛋白的能力，且另外，此系統可用於探究毒性蛋白之特定形式對誘導性降解之選擇性脆弱性。磷酸化Tau的增加之降低表明Tau之特定亞型更易降解或含有此抗原決定基的Tau之片段比Tau之其他同功異型物更大程度降解。

【1144】 在用以進一步驗證Tau之降解係經由CRBN E3接合酶募集介導的一系列對照實驗中，在不含CRBN之HEK293T細胞中測試HilD-Tau或HilD-Tau (P301S)-YFP之降解，且證實不發生降解(圖26B及圖26C)。此外，降解對Neddylation抑制劑MLN4924敏感(圖26D)。Neddylation對E3接合酶CRBN之活性至關重要，指示CRBN之泛素化活性為Tau靶向降解所需。

【1145】 然後，探索Tau在作為Tau介導之神經退化性疾病的疾病相關細胞類型的神經元中是否可降解，及此藉由使Tau泛素化之降解過程是否會產生任何聚集Tau作為副產物。首先，確認藉由用與過度表現突變Tau之轉殖基因小鼠分離的嚙齒動物大腦不溶性部分處理經此構築體核轉染典神經元，HilD-Tau (P301S)-YFP融合體能夠聚集。HilD-Tau(P301S)-YFP之聚集顯而易見，如藉由神經元之細胞主體及樹突內之密集點狀YFP螢光所示(圖27)。

【1146】 另外，測試HilD-Tau (P301S)-YFP在由胚胎組織製備的大鼠原代皮質神經元中以及在自來源於人類胚胎幹細胞之神經球轉染的神經元及神經元祖細胞中的降解敏感度(圖28及圖29)。在原代神經元中，測試單獨的及與經FLAG標記之人類塞勒布隆共轉染的HilD-Tau (P301S)-YFP之來那度胺誘導降解。儘管諸如沙立度胺及來那度胺之所謂的免疫調節藥

物據報導在嚙齒動物與人類中展現不同效應，諸如致畸性，但在此系統中，即使不與人類CRBN共轉染，來那度胺亦誘導HilD-Tau-YFP之降解(圖28)。此指示此系統可諸如藉由將HilD Tau敲入轉殖基因小鼠中而在嚙齒動物系統中起作用，以評定降解神經退化性疾病動物模型中之Tau的影響。HilD-Tau-YFP構築體跨細胞主體及過程在神經元中展現與Tau之生理學定位一致的次細胞分佈。來那度胺降解揭露Tau含量跨神經元細胞主體之廣泛降低，從而指示該系統可用於驗證E3接合酶CRBN很可能跨神經元細胞主體之區室而分佈。此系統之YFP標籤的使用亦使得能夠跨時間使用重複活細胞成像來直接測定降解之動力學。降解在嚙齒動物及人類神經元中係穩固的(圖29)，從而充當神經元中之Tau靶向蛋白降解之原理的證據。在任何情況下均無由CRBN之來那度胺介導募集形成的聚集Tau的任何可見證據。

【1147】 由於HilD-Tau系統可經誘導而聚集，預想其可用於評定聚集Tau能夠或不能夠藉由蛋白酶體泛素化及降解對情況。

【1148】

實例11：評估傑卡特細胞中之CAR19-HilD

此研究檢驗來那度胺對於傑卡特細胞中之CAR19-HilD之動力學及CAR19表現是否可在來那度胺自細胞洗掉之後恢復。

【1149】

方法

細胞處理：稀釋經CAR19-16GS-HilD標記轉導之傑卡特細胞，且將其接種於兩個燒瓶中。一旦塗鋪細胞，即用DMSO處理一個燒瓶且用10 μM來那度胺處理另一個達一時程以供收集。在化合物處理後1、2、4、

6、8、12及24小時處自各燒瓶收集3 ml細胞以用於流動式細胞測量術及西方墨點法。在24小時時間點處將經來那度胺處理之燒瓶中之細胞分至兩個燒瓶中。一個標記為「清除」且另一個標記為「處理」。藉由以300g離心且再懸浮於新鮮培養基中三次來自「清除」細胞清除來那度胺，且另一半用存在於之前的介質中之殘餘來那度胺裂解(僅進行一次10 μM來那度胺處理)。在清除後1、2、4、6小時處及化合物處理後36、48、60及72小時處收集細胞。

【1150】 西方墨點法：將細胞球粒化、用PBS洗滌，且用含蛋白酶抑制劑(Roche 04693124001)之50 μl RIPA緩衝劑(Boston Bioproducts BP-115D)溶解球粒。離心溶解物，將清液層轉移至新試管且藉由Lowry分析(BioRad 5000111)讀取蛋白量。相對於30 μg總蛋白使用4×樣本緩衝劑(Thermo Scientific NP0007)及10×還原劑(Thermo Scientific NP0009)以20 μL體積正規化各樣本。於4-12% Bis-Tris丙烯醯胺凝膠(Thermo Scientific WG1402BOX)上對樣本進行電泳。凝膠一式兩份，一份針對肌動蛋白進行探測而另一份針對V5或CD3Z進行。將凝膠轉移至硝化纖維膜，且在含有以下抗體中之一者的3%牛奶/TBS-0.1% Tween-20中培育該等膜隔夜：1:10000稀釋之小鼠抗肌動蛋白(Sigma Aldrich A5441)及1:1000稀釋之小鼠抗CD3z (BD 551034)。第二天在TBS-0.1% Tween-20中洗滌墨點，在室溫下置於含1:10000綿羊抗小鼠HRP二級抗體(GE Healthcare NA931)的3%牛奶/TBS-0.1% Tween-20中1小時，隨後洗滌墨點且用ECL (Thermo Scientific 34076)顯影。

【1151】 流動式細胞測量術：細胞收集在u型底培養盤中，且使用1×PBS洗滌。用以1 μg/ml以1:1000×經稀釋之100 μL經生物素標記蛋白L

(Genscript M00097)對經洗滌細胞染色。初級抗體在4℃下培育45 min。在培育之後使用PBS洗滌細胞。在4℃下用1:300×稀釋之PE結合抗生蛋白鏈菌素(Jackson Lab 016-110-084)培育細胞30 min。將細胞用PBS洗滌兩次且在室溫下懸浮於100 μL固定緩衝劑(2%多聚甲醛/PBS)中10 min。將固定細胞用PBS洗滌且懸浮於150 μL PBS中。隨後使用BD LSRF Fortessa細胞分析器獲取細胞。使用FSC及SSC繪圖基於大小排除死亡細胞。分析活細胞之PE CAR表現。使用未染色JNL親本細胞株閘控FACS結果，且記錄各樣本之10k事件。

【1152】

結果

如圖30A中使用西方墨點法所示，10 μM來那度胺以時間相依方式降解了CAR19-HilD，且在清除來那度胺之後，CAR19-HilD表現恢復。使用流動式細胞測量術分析證實此觀測結果。來那度胺隨時間推移繼續降解CAR19-HilD，且清除來那度胺增加了CAR19-HilD表面表現(圖30B)。

【1153】

實例12：評估原代T細胞中之CAR19-HilD

此研究分析來那度胺對原代T細胞中之CAR表現及功能的劑量-反應效應。

【1154】首先，檢驗在使用或不使用24及48小時之來那度胺處理之情況下CAR19-HILD CART細胞中之CAR表面表現。其次，分析來那度胺在表現CD19之細胞存在下對CAR T殺滅及細胞介素產生的影響。

【1155】

方法

pELPS載體病毒產生：在37℃及5% CO_2下於含10% FBS之DMEM中培養LentiX-293T細胞(Clonetech 632180)。於25 ml含10% FBS之DMEM中以14×10^6個細胞每培養盤將細胞接種於五個15 cm組織培養盤(BD Biosciences 356451)中，且培育隔夜。第二天，將每15 cm培養盤15 μg pELPs載體與慢病毒封裝混合物(18 μg pRSV.REV，18 μg pMDLg/p.RRE及7 μg pVSV-G)、90 μl脂染胺2000 (Invitrogen 11668-019)及3 ml OptiMEM (Invitrogen 11058021)組合且添加至經塗鋪細胞。第二天，移除且用15 ml新鮮培養基置換該培養基。培育細胞30小時，且隨後將病毒進行收集，以500 g離心10 min，且經由0.45 μM乙酸纖維素過濾器(Corning 430314)過濾。使用Lenti-X濃縮器(Clonetech 611232)在4℃下濃縮病毒清液層隔夜，在4℃下以1500 g球粒化45 min，之後在含10% FBS之DMEM中以初始體積之1/100進行清液層抽吸及再懸浮。等分病毒且儲存在-80℃下。

【1156】 SUPT1滴度：將100 μL SUPT1細胞以2^5個細胞/毫升塗鋪於平底96孔培養盤中。將50 μL經稀釋病毒添加至細胞。在37℃下於CO_2中培育該培養盤隔夜。將100 μL RPMI培養基添加至各孔，且將培養盤放回培育箱。在轉導之第4天，收集細胞，且對蛋白L染色，並使用Flow Jo分析CAR表現。

【1157】 10天CART擴增：藉由以來自健康供體之血球分離術產物為起始物質來產生CART細胞，該供體之原生T細胞係藉由負選擇T細胞CD3淋巴細胞來獲得。T細胞以於24孔培養盤每孔1 mL培養基中0.5×10^6個T細胞培養。藉由以1:3 (T細胞比珠粒)之比率將CD3/CD28珠粒(Dynabeads®人類T擴增劑CD3/CD28)添加於T細胞培養基中來活化該等

細胞。

【1158】 24小時後，T細胞仍未轉導(UTD)或以感染倍率(MOI) 4針對CART19或CART19-HilD經轉導。藉由量測每毫升之細胞計數來監測T細胞生長，且每兩天於新鮮培養基中對T細胞進行稀釋。第7天，以三個不同濃度1μM、0.1μM及0.01μM持續24小時或48小時將1百萬細胞轉移至24孔培養盤以評定來那度胺之效應。藉由FACS Fortessa (BD)上之流動式細胞測量術分析測定經轉導細胞(於細胞表面上表現CD19特異性CAR之細胞)的百分比。

【1159】

FACS染色：

收集細胞且用PBS洗滌。細胞隨後在4℃下與100 μL經生物素標記蛋白L一起培育45 min。隨後使用PBS洗滌細胞且在4℃下與1:300×稀釋之PE結合抗生蛋白鏈菌素及1:200稀釋之BV421 CD3抗體培育30 min。隨後將細胞用PBS洗滌兩次且在室溫下懸浮於100 μL固定緩衝劑2%多聚甲醛中10 min。將固定細胞用PBS洗滌且懸浮於150 μL PBS中。隨後在Fortessa儀器中獲得細胞，且使用Flow Jo軟體分析結果。

【1160】 將冷凍CART細胞在T細胞培養基中解凍且與皆表現螢光素酶的CD19陰性(K562細胞)或CD19陽性靶細胞(Nalm6細胞)共培養。跨樣本正規化CART細胞之數目及T細胞之總數目；後者藉由添加UTD細胞來達成。進行CART細胞之滴定，將靶細胞數目保持恆定於25,000個細胞。最高效應子：探索之T細胞比率(E:T)為20:1，且使用8點稀釋曲線。以1μM最終濃度添加來那度胺。以200 μL之最終體積於透明底部黑色培養盤中進行共培養實驗。20hr培育後，移除100 μL清液層且量測細胞介素含

量。向剩餘部分添加100 μL Bright-Glo螢光素酶分析試劑(受質+酶)且在室溫下培育10分鐘。使用下式量測殺滅%：比溶胞率(%) = (1 - (樣本螢光/平均最大螢光)) * 100。

【1161】

結果

如圖31A中所示，CAR19及CAR19-HilD之轉導效率相當。經CAR19或CAR19-HilD轉導之原代T細胞的倍數擴增亦相當。來那度胺處理並不影響CAR19之表現(圖31B)。相比之下，表現CAR19-HilD之細胞在來那度胺處理下顯示CAR表現之劑量相依降低(圖31C)。對CAR表現之影響在48小時處更明顯(圖31C)。

【1162】無關於來那度胺之添加，跨樣本觀測到針對CD19陰性細胞之低背景殺滅(圖32A)。CART19及CART19-HilD在無來那度胺存在下殺滅CD19陽性細胞之能力相當(圖32B及圖32C)。添加來那度胺後，CART19-HilD之殺滅曲線輕微移位(圖32C)。

【1163】CART19及CART19 HilD在無來那度胺存在下回應於CD19陽性細胞分泌的IFN γ(圖33A)及IL2 (圖33B)之含量相當。在來那度胺存在下，由CART19 HilD細胞分泌之IFN γ及IL2之含量減少(圖33A及圖33B)。CART19分泌細胞介素之能力不受來那度胺之添加影響(圖33A及圖33B)。

【1164】總而言之，此研究表明將HilD標記附加至CAR19結構對該等CART在培養物中擴增之能力無影響。來那度胺以劑量相依方式引起表現CAR19-HilD之T細胞中的表面CAR表現之降低。

【1165】在無來那度胺存在下，CART19 HilD之活性與CART19相

當。CART19.HilD細胞之殺滅及細胞介素分泌為靶細胞特異性的。

【1166】 在此處進行之殺滅分析中，來那度胺輕微損害CART19-HilD殺滅靶細胞之能力。在本文所用的實驗條件下，靶細胞一與CART共同添加就開始染色。圖32C中的細胞殺滅之輕微移位很可能是因細胞殺滅之動力學可能比CAR19-HilD降解之動力學更快所致。

【1167】 來那度胺干擾CART19.HilD分泌細胞介素之能力，但不干擾CART19之該能力。

【1168】

實例13：評估活體內CAR19-HilD

此研究檢驗表現CAR19-HilD之T細胞的活體內活性及其藉由來那度胺之調節。

【1169】

方法

異種移植小鼠模型

自Jackson Laboratories購買6-8週齡的雌性NOD.Cg-*Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Wjl}/SzJ小鼠(NSG)小鼠。動物研究在NIBR於實驗動物照護及使用委員會(the Institutional Animal Care and Use Committee)批准之協定下進行。NSG小鼠經1.0×10^6螢光素化(luciferized) Nalm-6靜脈內接種。七天後，將CAR-T細胞靜脈內輸注至攜帶腫瘤之小鼠中；除非另有說明，否則來那度胺同時經口給藥。藉由IVIS來量測腫瘤負荷且經定量為相關區域(ROI)中之輻射亮度，該相關區域一般為一隻小鼠之面積。在失去超過20%之體重或顯現後肢麻痹後，使小鼠安樂死。指定動物之移植物抗宿主疾病以脫髮、行為改變及不歸因於Nalm-6螢光素酶信號的明顯健康狀況

下降的形式定義。

【1170】

脾細胞之CAR表現分析

在研究結束時自上文所描述之用於活體內功效研究的小鼠收集脾臟。將收集之脾臟均質化至單細胞懸浮液中(不合併脾臟或脾臟來源之細胞)。將細胞用RPMI培養基洗滌且冷凍於1 mL冷凍培養基中。在染色當天，在含10%血清在RPMI培養基中解凍細胞。無阻斷CD16/CD32受體，在室溫下將細胞與小鼠Fc阻斷劑(1:100稀釋)一起培育14 min。對細胞進行洗滌且在4℃下用100 μL經生物素標記蛋白以最終濃度1μg/mL培育45 min。PBS洗滌後，在4℃下用PE結合抗生蛋白鏈菌素以1:300稀釋培育細胞30 min。隨後將細胞用PBS洗滌兩次且在室溫下懸浮於100 μL 2%多聚甲醛固定緩衝劑中10 min。將固定細胞用PBS洗滌且懸浮於150 μL PBS中。隨後在Fortessa儀器中獲得細胞，且使用Flow Jo軟體分析結果。

【1171】 下文為自其收集脾臟之小鼠的組。各組有三隻小鼠：

第1組. - CART19.HilD ($5x10^6$)

第2組. - CART19-HilD ($5x10^6$) + Lena qd

第3組. - CART19-HilD ($5x10^6$) + Lena bid

第4組. - CART19.HilD ($5x10^6$) + Lena+5天

【1172】

結果

來那度胺對活體內Nalm6生長之影響極小(資料未示)。

【1173】 為測定CART19.HilD之活體內治療功效，用5.0×10^6、2.5×10^6或1.0×10^6 CART19.HilD處理攜帶腫瘤之小鼠。雖然5.0×10^6

CART19.HilD得到與2.5×10^6 CART19相當的腫瘤消退比率，但2.5×10^6 CART19.HilD可能僅部分控制腫瘤生長(圖34)。1.0×10^6 CART19.HilD未顯示功效(圖34)。除持續>40 d之劑量相依活性以外，每日兩次30 mg/kg之來那度胺處理可完全消除CART19.HilD控制活體內腫瘤生長的能力(圖34)。此等結果與在圖32C中所示之腫瘤細胞溶解分析中活體外獲得的結果形成對比。周邊血液中之CART細胞在來那度胺處理之後的損失亦藉由流動式細胞測量術來證實(圖35)。

【1174】 對活體內授受性轉移T細胞功能控制控制對於預防或戰勝與CART療法相關之潛在毒性十分重要。因此，進一步研究是否可在CART19.HilD已控制腫瘤之後消除CART19.HilD活性。在Nalm6腫瘤攜帶NSG模型中進行一個時程之來那度胺劑量研究。緊接地在CART19.HilD轉移之後投用來那度胺點小鼠喪失控制活體內腫瘤生長之能力(圖36)。在CART19HilD細胞授受性轉移之後第5天投用來那度胺的小鼠在來那度胺投藥之後幾天顯示腫瘤復發(圖36)。在無來那度胺存在下，CART19.HilD之活性與CART19相當(圖36)。

【1175】 分析來源於小鼠之脾細胞的CD3+細胞中之CAR表現。來源於用表現CAR19或CAR19-HilD之T細胞處理的小鼠之CD3細胞中之CAR表現相當(圖37E)。用CAR19-HilD及來那度胺處理之所有小鼠顯示在來源於脾臟之CD3陽性細胞中之CAR表現顯著降低(圖37B至圖37E)。

【1176】

實例14：CARB標記設計

CARB標記係基於IKZF2源性髮夾序列，其可與表29中所揭示之化合物I-112一起用作降解決定子標記。

[1177] 諸如來那度胺之IMiD化合物可誘導IKZF1及IKZF 3之降解，但不誘導IKZF2之降解。化合物I-112經鑑別特異性地降解IKZF2，但不降解IKZF1或IKZF3。由於HiD標記係基於IKZF1/IKZF3髮夾，故其值可由IMiD降解。此研究探索基於IKZF2之髮夾(CARB標記)是否可由化合物I-112降解。

[1178]

方法

設計：初始CARB標記序列來自IKZF2 CDS (NM_016260)。標記之N端部分來自H130-S174，且C端來自A230-D243。完整胺基酸序列為：
HKRSHTGERPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCPFCSAGQVMSHFVPPMHD (SEQ ID NO: 109)

[1179] 上文加底線區域為C端部分。如同HiD標記，CARB標記藉由16GS連接子(GGGGSGGGGTGGGGSG (SEQ ID NO: 28))附加至相關蛋白質。16GS-CARB標記DNA經設計在任一側具有限制酶位點，且由Integrated DNA technologies以gBlock形式合成。DNA序列展示如下：
CAGTCAGTGGGCCTCGGCGGCCAAGCTTGGCAATCCGGTACTGTTGCTpAAGCCATCACCatgc
ttaaaaggagtcacacggtgtaacgccccttcactgtaccaggtggagctcttttactcagtaggcaccacttctgagacacataagtacactctg
gaggtaacgccgttcaattgtccttctgttacctgtgccaggtcatgatccctgtacctccttggaagtggtgtccccgaatccgaagtgtgg
gcacggccggtgtaggtcgggAacgtATGCTGGAAATGCTAGAATATAA (SEQ ID NO: 110)

[1180] gBlock亦經設計及合成用於具有上文CARB標記序列之完整CAR19 (CTL119)。DNA序列展示如下：
ccatttcaggtgtcgtgaggcggccgctagtgccGAattCCgatccatggccctccctgtcaccgccctgctgctccctctggctcttctgctccacg
ccgctcggccccgaaatcgtgttgacccagtcaccggccaccctttagccttcaccccgatgatcgccatcacctgtctttcgagagcctcccagagcatctc
caaatacctttaattggtatcaacgaaagccgggcaggctcccgccttctgatctacaccacgcggcctcgcatttcggatccctgccaggttcagcg
gtagcggatctgggacccgatttcaccctcactatcagtcagttgcagccagaggacttcgctgtttattgtcagcaaggttacaccctgccctacac
cttcggccaggggaccaagctcgagattaaagtggaggtggcagcggtggaggtggctccggtggaggtagccaggttcaactccagcagaa
acctggacccgggctttgtgaagccatcagaaaccttcactgactgtactgtgagcggagtgtctctccctgattacggtgtctttggtgtcagctgcca
ccctgtggtcagaggtgtcgtgtctgtcctgtcctgcaggtcatgtcgcacgtggtgcctccgatgcacgatcttggaccctctcaggttcatcg
gtgtcgtgaggcggccgctagtgccGAattCCgatccatggccctccctgtcaccgccctgctgctccctctggctcttctgctccacg
ccgctcggccccgaaatcgtgttgacccagtcaccggccaccctttagccttcaccccgatgatcgccatcacctgtctttcgagagcctcccagagcatctc
caaatacctttaattggtatcaacgaaagccgggcaggctcccgccttctgatctacaccacgcggcctcgcatttcggatccctgccaggttcagcg
gtagcggatctgggacccgatttcaccctcactatcagtcagttgcagccagaggacttcgctgtttattgtcagcaaggttacaccctgccctacac
cttcggccaggggaccaagctcgagattaaagtggaggtggcagcggtggaggtggctccggtggaggtagccaggttcaactccagcagaa
acctggacccgggctttgtgaagccatcagaaaccttcactgactgtactgtgagcggagtgtctctccctgattacggtgtctttggtgtcagctgcca
ccctgtggtcagaggtgtcgtgtctgtcctgtcctgcaggtcatgtcgcacgtggtgcctccgatgcacgatcttggaccctctcaggttcatcg

tctagaatcagtgtcactgaaactgtcatctgtgacgcagccgacaccgccgtgtctttgccgctaagcatcactatatggcgggggctacgccatg
gattacctgggggcaggtcatctggtcaccgtgtcagcaccactaccccagcaccgagccaccaccccggccctcctaccatcgcctcccagccctctg
tccctgcgtccgaggcatgtagaccccgcagctggtggggccgtgcatacccgcggactgtgacttgcgctgcgatatctacatttgggccccttggctg
gtcttgcttgtcgtcgtcgtgttccttatatgtttttggcgcgtgtttctcaagtcgcgccgtgacttcacatcctgatacactttactcgatgagcgcgtcggaagagcgtgtgtacatcttaagcaacgctcaatgaggcctgtg
cagcctcctcaagaggaggacggctgtagctgccggtccgaggaggaaggaggctgcgaactgcgcgtgaaatcagccgcagcgcagat
gtccagccctaccagcagggccagaaccagctctacaacgagctcaatctgggccgcagagaggagtacgacgtgctggacaagcgacgtggccg
gacccagaaatggccgaggagccgcgcgaaagaatcccccaggaggcgctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcggaggcctacagcga
gatcgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctacgacgctctca
catgcaggccctgccgcctcgaggtgtgggcggagcagaggtgagccacggcgtggaggtctgggcataaaggagtcacatcgtgtacc
gccccttccatgtaaccgtgtggagctctttactcgaagggcaaccttgagacacataagtgacactctgagagaagcggtcaaatgcctt
ctgtagcctgggcaggtcatgagtcaccatgtacctcttggaagatTAAgtcgacgcgAACCCAGCTTTCTTGTACAAAGT

GGTTGATATCCAGCACAGTGGCGGCCGCCATTCGCCCCCTCTCCCTC (SEQ ID NO: 111) 。

CAR19-16GS-CARB標記之不成熟胺基酸序列經揭示為SEQ ID NO: 112。

|(1181)| 選殖：用限制酶消化gBlock，具有用FLAG標記驅動MITF (NM_000248)或用V5標記驅動CD19 (NM_001770)之CMV啟動子的哺乳動物表現載體亦如此，從而產生此等最終構築體：CD19-16GS-H1D-V5 (描述於實例5中之構築體)及CARB標記-16GS-MITF-FLAG。

|(1182)| CTL119-16GS-CARB標記gBlock亦用限制酶消化，但選殖至含有EF1a啟動子在慢病毒哺乳動物表現載體中。

|(1183)|

實例15：CARB標記化合物I-112劑量反應西方墨點法、流動式細胞測量術及JNL CAR19功能性分析

此研究旨在測定投用化合物I-112後CARB標記對降解CAR19之功效。

|(1184)|

方法

pNGX_LV_V002載體病毒產生：在37℃及5% CO_2下於含10% FBS

之DMEM中培養HEK293T細胞(ATCC CRL-3216)。以於2 ml含10% FBS之DMEM中0.75×10^6個細胞/孔將細胞接種於膠原蛋白塗佈6孔培養盤中，且培育隔夜。第二天，將pNGX_LV_V002 載體(0.23 μg)及慢病毒封裝混合DNA (0.28 μg) (Cellecta CPC-K2A)與1.5 μl TransIT轉染試劑(Mirus MIR2700)混合於55.1 μl OptiMEM(Invitrogen 11058021)中，且添加至經塗鋪細胞，培育細胞隔夜。第二天，自細胞移除培養基且添加1 ml新鮮培養基。培育細胞72小時。自細胞收集病毒清液層且經由0.45 μM乙酸纖維素過濾器(Corning 430516)過濾，且等分並儲存於-80℃下。

【1185】 **病毒滴度**：使用RPMI及10% FCS以1:3×開始進行病毒之八倍稀釋。在平底96孔培養盤中以2^5個細胞/毫升塗鋪100 μL之SUPT1細胞。將50 μL經稀釋病毒添加至一式兩份之細胞。在37℃下於CO_2中培育該培養盤隔夜。將100 μL RPMI培養基添加至各孔，且將培養盤放回培育箱。在轉導之第4天，收集細胞，且對蛋白L染色，並使用Flow Jo分析CAR表現。

【1186】 **細胞處理**：含有NFAT螢光素酶報導子之傑卡特細胞以感染倍率(MOI) 4經CAR19或CAR19-CARB標記感染。在使用之前使細胞擴增一週。在6孔培養皿中將細胞稀釋至於3 ml總量中含0.5×10^6個細胞。一旦塗鋪細胞，立即用10 μM、1 μM、0.1 μM、0.01 μM及0.001 μM 化合物I-112及DMSO處理樣本。在初次化合物處理後24小時處收集所有細胞以用於西方墨點法及流動式細胞測量術分析。

【1187】 **西方墨點法**：將細胞球粒化、用PBS洗滌，且用含蛋白酶抑制劑(Roche 04693124001)之50 μl RIPA緩衝劑(Boston Bioproducts BP-115D)溶解球粒。離心溶解物，將清液層轉移至新試管且藉由Lowry

分析(BioRad 5000111)讀取蛋白量。相對於30 μg總蛋白使用4×樣本緩衝劑(Thermo Scientific NP0007)及10×還原劑(Thermo Scientific NP0009)以20 μL體積正規化各樣本。於4-12% Bis-Tris丙烯醯胺凝膠(Thermo Scientific WG1402BOX)上對樣本進行電泳。凝膠一式兩份，一份用於肌動蛋白而另一份用於V5或CD3Z。將凝膠轉移至硝化纖維膜，且在含有以下抗體中之一者的3%牛奶/TBS-0.1% Tween-20中培育該等膜隔夜：1:10000稀釋之小鼠抗肌動蛋白(Sigma Aldrich A5441)及1:1000稀釋之小鼠抗CD3z (BD 551034)。第二天在TBS-0.1% Tween-20中洗滌墨點，在室溫下置於含1:10000綿羊抗小鼠HRP二級抗體(GE Healthcare NA931)的3%牛奶/TBS-0.1% Tween-20中1小時，隨後洗滌墨點且用ECL (Thermo Scientific 34076)顯影。

【1188】 **流動式細胞測量術**：細胞收集在u型底培養盤中，且使用1×PBS洗滌。用以1 μg/ml以1:1000×經稀釋之100 μL經生物素標記蛋白L (Genscript M00097)對經洗滌細胞染色。初級抗體在4℃下培育45 min。在培育之後使用PBS洗滌細胞。在4℃下用1:300×稀釋之PE結合抗生蛋白鏈菌素(Jackson Lab 016-110-084)培育細胞30 min。將細胞用PBS洗滌兩次且在室溫下懸浮於100 μL固定緩衝劑(2%多聚甲醛/PBS)中10 min。將固定細胞用PBS洗滌且懸浮於150 μL PBS中。隨後使用BD LSRF Fortessa細胞分析器獲取細胞。使用FSC及SSC繪圖基於大小排除死亡細胞。分析活細胞之PE CAR表現。使用未染色JNL親本細胞株閘控流動式細胞測量術結果，且記錄各樣本之10k事件。

【1189】 **傑卡特NFAT螢光素酶(JNL) CAR功能性分析**：將CAR19-CARB-標記細胞在含10% FBS 1×青黴素/鏈黴素之20 ml RPMI

1640培養基(Thermo Fisher Scientific 11875-085)中稀釋至0.5×10^6。將20 µl (0.5×10^6個細胞)之此細胞株塗鋪於白色定底384孔培養盤(Greiner789163-G)中。使用Labcyte ECHO聲學分配器以最終10 µM之最高濃度以8點½對數稀釋將化合物I-112添加至384孔培養盤。培養盤在37℃、5% CO_2下培育15小時。以0.5×10^6個細胞/毫升再懸浮K562及Nalm6細胞。一半8點化合物I-112處理之細胞接收20 µl K562，且另一半接收20 µl Nalm6細胞。將細胞儲存於37℃、5% CO_2培育箱八小時。隨後用40 µl (1:1) Bright Glo (Promega E2620)處理樣本，且使用Perkin Elmer之Viewlux以20秒曝光讀取螢光。

【1190】

結果

CAR19-CARB標記之蛋白質含量在24小時之化合物I-112處理之後顯示劑量相依減小(圖38A)。類似地，化合物I-112處理亦降低JNL CAR19-CARB標記細胞中之CAR表面表現(圖38B)。如上文所描述之JNL CAR功能性分析中所示，CAR19-CARB標記細胞僅對CD19+細胞Nalm6反應，且此反應隨著化合物處理之量增加而以劑量相依方式減少(圖38C)。

【1191】

實例16：CARB-標記及HilD標記作為用於蛋白降解之正交系統的使用

此研究旨在測定經CARB標記之蛋白在化合物I-112處理後是否可在細胞中降解。亦檢驗當共同表現經HilD標記之蛋白質及經CARB標記之蛋白質時，各蛋白質之表現是否可用來那度胺處理(針對經HilD標記之蛋白質)或化合物I-112處理(指定經CARB標記之蛋白質)獨立地調節。

【1192】

方法

細胞基因表現及處理：在37℃及5% CO_2下於含10% FBS及青黴素/鏈黴素之DMEM中之培養HEK293T (ATCC CRL-3216)細胞。使用FuGene HD(Promega E2311)，使用3:1 FuGene HD比DNA比率，細胞經CARB標記-16GS-MITF-FLAG或CARB標記-16GS-MITF-FLAG及CD19-16GS-HilD-V5轉染。經轉染細胞培育24小時，之後在10 μM最終濃度下開始以4點對數稀釋進行來那度胺或化合物I-112之處理。細胞用指定化合物處理24小時且隨後準備用於西方墨點法。

【1193】 西方墨點法：化合物處理之後24小時，將細胞球粒化、用PBS洗滌，且用含蛋白酶抑制劑(Roche 04693124001)之50 μl RIPA緩衝劑(Boston Bioproducts BP-115D)溶解球粒。離心溶解物，將清液層轉移至新試管且藉由Lowry分析(BioRad 5000111)讀取蛋白量。相對於30 μg總蛋白使用4×樣本緩衝劑(Thermo Scientific NP0007)及10×還原劑(Thermo Scientific NP0009)以20 μL體積正規化各樣本。於4-12% Bis-Tris丙烯醯胺凝膠(Thermo Scientific WG1402BOX)上對樣本進行電泳。凝膠一式三份(每一份用於各抗體)。將凝膠轉移至硝化纖維膜，且在含有以下抗體中之一者的3%牛奶/TBS-0.1% Tween-20中培育該等膜隔夜：1:1000稀釋之小鼠抗V5 (Thermo Scientific MA5-15253)；1:10000稀釋之小鼠抗肌動蛋白(Sigma Aldrich A5441)；及1:1000稀釋之小鼠抗FLAG M2(Sigma F3165)。第二天在TBS-0.1% Tween-20中洗滌墨點，在室溫下置於含1:10000綿羊抗小鼠HRP二級抗體(GE Healthcare NA931)的3%牛奶/TBS-0.1% Tween-20中一小時，隨後洗滌墨點且用ECL (Thermo Scientific 34076)顯影。

[1194]

結果

經CARB標記之MITF藉由化合物I-112而非來那度胺有效降解(圖39)。相比之下，CD19-HiBiD標記之表現在不同劑量之化合物I-112處理下保持恆定(資料未示)。

[1195]

實例17：BCMA CAR HiBiD標記融合構築體之特徵化

此研究旨在測定HiBiD標記是否可用於降解其他CAR，例如BCMA CAR。BCMA CAR-16GS連接子-HiBiD標記序列展示如下。HiBiD標記加單底線。16GS連接子加雙底線。信號肽以斜體展示。

*MALPVTALLLPLALLLHAARP*EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKG
LEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGLSDVWGQG
TTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPG
KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKT
TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY
NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG
KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRGGGGSGGGGTGGGGSGMEIKRSHTGERPFQCNQC
GASFTQKGNLLRHIKLHTGEKPFKCHLCNTASAFARHKAEMG (SEQ ID NO: 1450)

[1196]

方法

pELPS載體病毒產生：在37℃及5% CO_2下於含10% FBS之DMEM中培養LentiX-293T細胞(Clonetech 632180)。於25 ml含10% FBS之DMEM中以14×10⁶個細胞每培養盤將細胞接種於五個15 cm組織培養盤(BD Biosciences 356451)中，且培育隔夜。第二天，將每15 cm盤15 μg pELPs載體與慢病毒封裝混合物(18 μg pRSV.REV，18 μg pMDLg/p.RRE及7 μg pVSV-G)、90 μl脂染胺2000 (Invitrogen 11668-019)及3 ml

OptiMEM (Invitrogen 11058021)組合且添加至經塗鋪細胞。第二天，移除且用15 ml新鮮培養基置換該培養基。培育細胞30小時，隨後將病毒進行收集，以500 g離心10 min，且經由0.45 μM乙酸纖維素過濾器(Corning 430314)過濾。使用Lenti-X濃縮器(Clonetech 611232)在4℃下濃縮病毒清液層隔夜，在4℃下以1500 g球粒化45 min，之後在含10% FBS之DMEM中以初始體積之1/100進行清液層抽吸及再懸浮。等分病毒且儲存在-80℃下。

【1197】 **病毒滴度**：使用RPMI及10% FCS以1:3×開始進行病毒之八倍稀釋。在平底96孔培養盤中以2^5個細胞/毫升塗鋪100 μL之SUPT1細胞。將50 μL經稀釋病毒添加至一式兩份之細胞。在37℃下於CO_2中培育該培養盤隔夜。將100 μL RPMI培養基添加至各孔，且將培養盤放回培育箱。在轉導之第4天，收集細胞，針對CAR表現染色，且使用Flow Jo分析。

【1198】 **細胞處理**：含有NFAT螢光素酶報導子之傑卡特細胞以感染倍率(MOI) 4經BCMACAR-HilD標記感染。在使用之前使細胞擴增一週。在6孔培養皿中將BCMACAR HilD-標記JNL細胞稀釋至於3 ml總量中含0.5×10^6個細胞。一旦塗鋪細胞，立即用10 μM、1 μM、0.1 μM、0.01 μM及0.001 μM來那度胺或DMSO處理樣本。在初次來那度胺處理之後24小時收集所有細胞以用於流動式細胞測量術分析。

【1199】 **流動式細胞測量術**：細胞收集在u型底培養盤中，且使用1×PBS洗滌。用以1:300×經稀釋之抗BCMACAR Alexa flour 647結合抗體(BioLegend #94581)對經洗滌細胞染色。初級抗體在4℃下培育45 min。培育後，將細胞用PBS洗滌兩次且在室溫下懸浮於100 μL固定緩衝

劑2%多聚甲醛中10 min。將固定細胞用PBS洗滌且懸浮於150 μL PBS中。隨後使用Fortessa儀器獲取細胞。使用FSC及SSC繪圖基於大小排除死亡細胞。分析活細胞之APC CAR表現。使用未染色JNL親本細胞株閘控流動式細胞測量術結果，且記錄各樣本之10k事件。

【1200】傑卡特NFAT螢光素酶(JNL) CAR功能性分析：將BCMACAR HilD-標記細胞株在含10% FBS 1×青黴素/鏈黴素之20 ml RPMI 1640培養基(Thermo Fisher Scientific 11875-085)中稀釋至0.5×10^6。將20 μl (0.5×10^6個細胞)之此細胞株塗鋪於白色定底384孔培養盤(Greiner789163-G)中。使用Labcyte ECHO聲學分配器以最終10 μM之最高濃度以8點½對數稀釋將來那度胺添加至384孔培養盤。培養盤在37℃、5% CO_2下培育15小時。以0.5×10^6個細胞/毫升再懸浮KMS11細胞。將20 μl KMS11細胞添加至JNL細胞且儲存於37℃、5%CO_2培育箱八小時。隨後用40 μl (1:1) Bright Glo (Promega E2620)處理樣本，且使用Perkin Elmer Viewlux以20秒曝光讀取螢光。

【1201】

結果

如圖40A中所示，用來那度胺處理引起BCMACAR HilD-標記之表面表現之劑量相依降低。表現BCMACAR HilD-標記之傑卡特NFAT螢光素酶細胞對表現BCMA之KMS11細胞反應，如藉由螢光素酶活性之增加所證明，其可藉由增加來那度胺處理之量而以劑量相依方式抑制(圖40B)。

【1202】

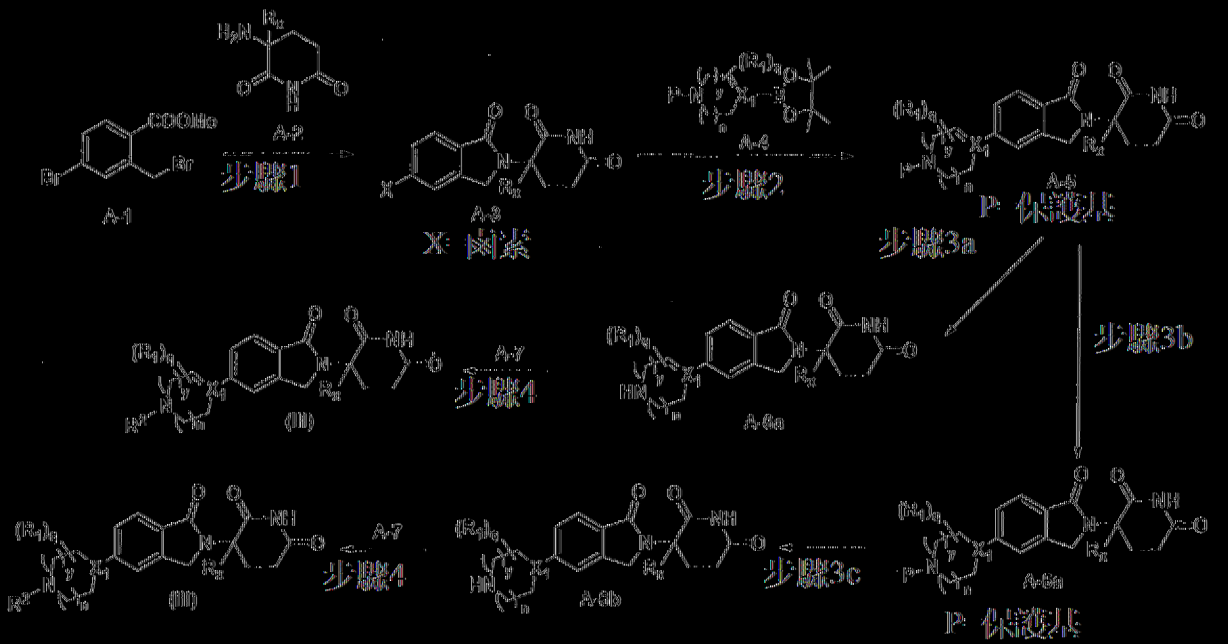
實例18：例示性化合物之合成

本發明之化合物可以熟習有機合成技術者熟知之多種方式製備。舉

例而言，本發明之化合物可使用下文所描述之方法以及有機合成化學技術中已知之合成方法或如熟習此項技術者所瞭解之其變化形式合成。較佳方法包括(但不限於)下文所描述之方法。

[1203] 本發明之化合物可根據流程中概述之步驟合成，該流程包含組裝中間物A-1、A-2、A-3、A-4、A-5、A-5a、A-6a、A-6b及A-7之不同順序。起始物質為可商購的或藉由所報導文獻中之已知程序或如所說明製得。流程1旨在提供關於製備一系列本發明化合物的通用指南。熟習此項技術者應理解流程中所示之步驟可使用有機化學之常識修改或最佳化以製備各種本發明化合物。

流程1：



其中P為胺保護基(例如，第三丁氧基羰基(Boc))，且X_1、R_1、R_2、R_x、n及y如上文於式(III)中所定義。

[1204] 使用中間物A-1、A-2、A-3、A-4、A-5、A-5a、A-6a、A-6b及A-7製備式(III)化合物之通用方式概述於流程1中，其中-----為雙鍵且R_3不存在，及其中-----為單鍵且R_3為氫。A-1可如美國專利申請案

US 2009/0142297中所報導來製備。使A-1及3-胺基哌啶-2,6-二酮-HCl (A-2)在弱鹼(例如，碳酸鉀(K_2CO_3)、碳酸銫(Cs_2CO_3)等)存在下於溶劑(例如，二甲基甲醯胺(DMF))中且視情況在高溫下環化以如步驟1中所示提供A-3。在高溫下使用催化劑(例如，Pd(dppf)Cl_2•DCM)及鹼(例如，碳酸銫(Cs_2CO_3))於溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺(DMF))中使A-3與硼酸酯A-4偶合得到A-5。A-5視情況在高溫下使用諸如三氟乙酸(TFA)或鹽酸(HCl)之強酸於溶劑(例如，四氫呋喃(THF)、1,2-二氯乙烷、二噁烷或二氯甲烷(DCM))中去保護得到A-6a。使用醛或酮A-7對A-6a進行還原胺化提供式(III)化合物，其中------為雙鍵且R_3不存在。或者，其中------為雙鍵且R_3不存在的式(III)化合物可藉由使用烷基鹵化物A-7在鹼(例如，NEt_3、Cs_2CO_3等)存在下於溶劑(例如，DCM、DMF等)中且視情況在高溫下對A-6a進行烷基化而獲得。

【1205】 在適合催化劑(例如，Pd/C或PtO_2)存在下於溶劑(例如，DMF)中且在氫氣之氛圍下氫化A-5提供A-5a。使用諸如三氟乙酸(TFA)或鹽酸(HCl)之強酸於溶劑(例如，四氫呋喃(THF)、1,2-二氯乙烷、二噁烷或二氯甲烷(DCM))中視情況在高溫下使A-5a去保護得到A-6b。使用醛或酮A-7對A-6b進行還原胺化提供式(III)化合物，其中------為單鍵且R_3為氫。或者，其中------為單鍵且R_3為氫的式(III)化合物可藉由使用烷基鹵化物A-7在鹼(例如，NEt_3、Cs_2CO_3等)存在下於溶劑(例如，DCM、DMF等)中且視情況在高溫下對A-6b進行烷基化而獲得。

【1206】 視分離性質而定，對映異構體、非對映異構體及由上文所描述之方法產生之順式/反式異構體之混合物可藉由對掌性鹽技術、使用正相、逆相或對掌性管柱之層析分離成其單組分。

【1207】 本發明之化合物或中間物之任何所得外消旋體可藉由已知方法解析成光學對映體，例如藉由分離其用光學活性酸或鹼獲得之非對映異構鹽及釋出光學活性酸性或鹼性化合物。詳言之，鹼性部分可因此用於將本發明之化合物解析成其光學對映體，例如藉由使得用光學活性酸形成之鹽分步結晶，該光學活性酸例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-O,O'-對甲苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸。本發明之外消旋化合物或外消旋中間物亦可使用對掌性吸附劑，藉由對掌性層析(例如高壓液相層析(HPLC))來解析。

【1208】 任何所得立體異構體之混合物可基於成分之物理化學差異例如藉由層析及/或分步結晶經分離成純的或基本上純的幾何或光學異構體、非對映異構體、外消旋體。

【1209】 應理解在上文所示描述及化學式中，各種基團X_1、R_1、R_2、R_x、n及y以及其他變數如上文所定義，除非另有指示。此外，為合成之目的，流程1之化合物與所選基團僅為代表性的以說明如本文所定義之式(III)化合物之通用合成方法。

【1210】

分析方法、材料及儀器

除非另外指出，否則試劑及溶劑按來自商業供應商之原樣使用。除非另外指出，否則用Bruker Avance光譜儀或Varian Oxford 400 MHz光譜儀獲得質子核磁共振(NMR)譜圖。譜圖以ppm(δ)給出，且偶合常數J以赫茲報導。使用四甲基矽烷(TMS)作為內部標準物。如NMR光譜資料中所指示，相對於二甲亞碸(δ 2.50)、甲醇(δ 3.31)、氯仿(δ 7.26)或其他溶劑以ppm報導化學位移。將少量乾燥樣本(2-5 mg)溶解於適當氘化溶劑(1

mL)中。使用來自CambridgeSoft之ChemBioDraw Ultra v12產生化學名稱。

【1211】使用Waters系統(Acquity UPLC及Micromass ZQ質譜儀)或Agilent-1260 Infinity (6120 Quadrupole)收集質譜(ESI-MS)；除非以其他方式記錄，否則所有報導之質量為質子化母離子之m/z。使樣本溶解於適合溶劑(諸如MeCN、DMSO或MeOH)中且使用自動樣本處理器直接注射至管柱中。用Waters Acquity UPLC系統進行分析(管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm，2.1×30 mm；流動速率：1 mL/min；55℃ (管柱溫度)；溶劑A：0.05%甲酸/水，溶劑B：0.04%甲酸/MeOH；梯度95%溶劑A，0至0.10 min；95%溶劑A至20%溶劑A，0.10至0.50 min；20%溶劑A至5%溶劑A，0.50至0.60 min；保持在5%溶劑A，0.6 min至0.8 min；5%溶劑A至95%溶劑A，0.80至0.90 min；及保持在95%溶劑A，0.90至1.15 min)。

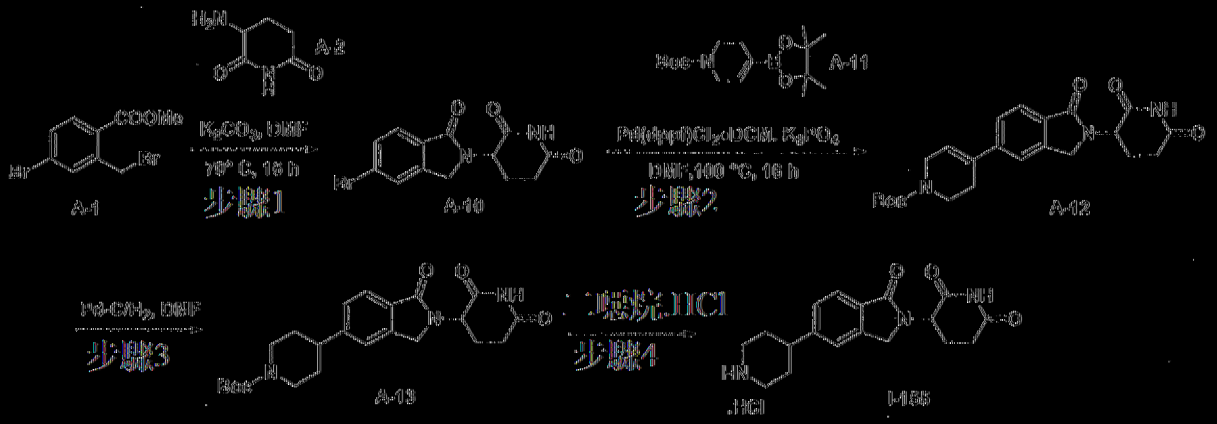
【1212】以下實例中及本文中其他地方所使用之縮寫為：

br	寬峰	H或hr	小時
d	雙重峰	g	公克
dd	雙二重峰	IC_{50}	半數最大抑制濃度
ddd	雙組雙二重峰	K_2CO_3	碳酸鉀
dtd	雙組三二重峰	KI	碘化鉀
Cs_2CO_3	碳酸銫	K_3PO_4	磷酸三鉀
DCM	二氯甲烷	KOAc	乙酸鉀
DMA	*N*,*N*-二甲基乙醯胺	m	多重峰
DMAP	4-二甲基胺基吡啶	MeCN	乙腈
DME	1,2-二甲氧乙烷	MeOH	甲醇
DMF	*N*,*N*-二甲基甲醯胺	mg	毫克
DMSO	二甲亞碸	MHz	兆赫茲
EC_{50}	半數最大有效濃度	min	分鐘
Et_2O	二乙醚	mL	毫升
EtOAc	乙酸乙酯	mmol	毫莫耳
4-Et-Py	4-乙基吡啶	M	莫耳
HCl	鹽酸	MS	質譜
HPLC	高效液相層析	$NaHCO_3$	碳酸氫鈉

Na_2SO_4	硫酸鈉		q	四重峰
NEt_3	三乙胺		qd	四二重峰
NH_4OAc	乙酸銨		rt	室溫
$NiBr_2(DME)$	溴化鎳(II)乙二醇二甲醚錯合物		Rt	滯留時間
			s	單重峰
NMR	核磁共振		t	三重峰
$PdCl_2(dppf)_2$	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)		THF	四氫呋喃
			TsCl	4-甲苯磺醯氯c
$PdCl_2(dppf)\cdot DCM$	與二氯甲烷之(1,1'-雙[二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)之錯合物		tt	三三重峰
			UPLC	超效液體層析ty

|(1213)|

實例18-1:3-(1-側氧基-5-(哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-155)



向經攪拌之4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(A-1，15 g，48.7 mmol)於DMF (150 mL)中之溶液中添加3-胺基哌啶-2,6-二酮-HCl (A-2，6.9 g，53.6 mmol)及K_2CO_3 (20.2 g，146.1 mmol)。在70℃下加熱所得混合物16 h，之後將反應混合物冷卻至室溫且隨後濃縮至乾。隨後添加水且在室溫下攪拌混合物30 min。將所得固體過濾且用乙醚及乙酸乙酯洗滌，且在真空下乾燥、過濾，得到A-10 (10.6 g，32.9 mmol，產率67%)。MS $[M+H]^+$ = 323.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 1H),

2.01 (dtd, *J* = 12.7, 5.3, 2.3 Hz, 1H)。

【1214】

步驟2. 第三丁基-4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸酯(A-12)

在密封管中，將A-10 (1.8 g，5.6 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液用氬氣吹掃5 min，之後添加3,6-二氫-2H-吡啶-1-第三丁氧基羰基-4-硼酸四甲基乙二醇酯(A-11，2.2 g，7.2 mmol)、K_3PO_4 (1.42 g，6.7 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$•DCM (227 mg，0.28 mmol)。將反應混合物再用氬氣吹掃5 min且隨後在90℃下加熱16 h。此後，將反應混合物冷卻至室溫且隨後減壓濃縮。向殘餘物中添加水，隨後用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且接著減壓濃縮。藉由矽膠層析、用70-80% EtOAc/己烷溶離來純化粗化合物，得到呈固體之A-12 (1.0 g，2.4 mmol，產率42%)。MS $[M+H]^+$ = 426.3。

【1215】

步驟3. 4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(A-13)

向經攪拌之A-12 (1.0 g，2.35 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (150 mg)且將混合物在室溫下在氫氣氛圍(氣球)下攪拌6 h。隨後經由Celite®助濾劑床過濾反應混合物。減壓濃縮濾液，得到呈固體之A-12 (0.85 g，1.97 mmol，產率84%)。MS $[M-tBu]^+$ = 372.3。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.22 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 16.2 Hz,

2H), 2.97-2.67 (m, 5H), 2.41-2.26 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.71-1.55 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

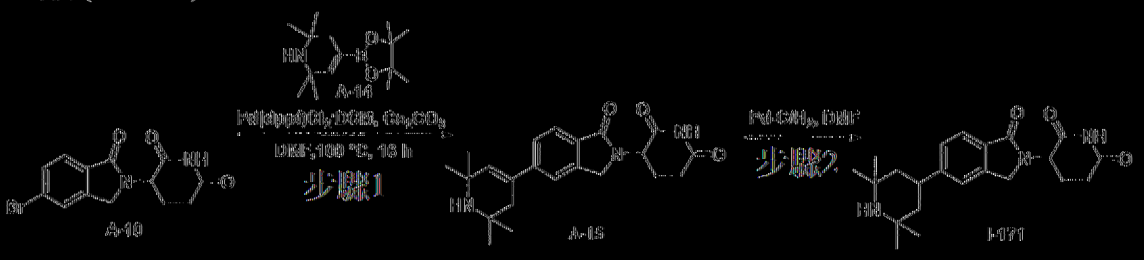
|(1216)|

步驟4. 3-(1-側氧基-5-(哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(I-155)：

向經攪拌之A-12 (0.85 g，2.0 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加含4 N HCl之二噁烷(5.0 mL)。隨後在室溫下攪拌反應混合物2 h。減壓濃縮反應物質，得到呈固體之所需化合物I-155之鹽酸鹽(0.65 g，1.8 mmol，產率90%，鹽酸鹽)。MS [M+H]$^+$ = 328.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.99 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.10-2.86 (m, 4H), 2.61 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.39 (qd, *J* = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.14-1.79 (m, 5H)。

|(1217)|

實例18-2：3-(1-側氧基-5-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-171)



步驟1：3-(1-側氧基-5-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(A-15)

在密封管中，將經攪拌之A-10 (150 mg，0.46 mmol)於DMF (5 mL)

中之溶液用氬氣吹掃5 min，之後添加2,2,6,6-四甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)哌啶(A-14，185 mg，0.69 mmol)、Cs_2CO_3 (300 mg，0.92 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$•DCM (19 mg，0.02 mmol)且將所得混合物再用氬氣吹掃5 min。隨後在約90℃下將反應混合物加熱約5 h，之後將反應混合物冷卻至室溫，添加水，且用EtOAc萃取混合物。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且隨後減壓濃縮。藉由矽膠層析(用15% MeOH/DCM溶離)純化粗物質，得到呈固體之A-15 (35 mg，0.092 mmol，產率20%)。MS $[M+H]^+$ = 382.3。

【1218】

步驟2. 3-(1-側氧基-5-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-171)

向經攪拌之3-(1-側氧基-5-(2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(A-15，25 mg，0.07 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加Pd/C (5 mg)。於氫氣氛圍(氣球)下在室溫下將所得混合物攪拌5 h。隨後將反應混合物經由Celite®助濾劑墊過濾且濃縮濾液至乾燥。藉由逆相HPLC (含0.05% 甲酸之$MeCN/H_2O$)純化粗物質，得到呈固體之I-171 (11 mg，0.03 mmol，產率44%)。MS $[M+H]^+$ = 384.4。^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 11.0 (s, 1H), 8.33-8.32 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.00-1.99 (m, 2 H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.23 (s, 6H)。

【1219】 根據流程1及上文提供之實例中所提出之通用方案製備以

下化合物：

化合物編號	MS $[M+1]^+$
I-1	356.1
I-3	382.2
I-4	384.1
I-10	459.1
I-11	424.6
I-13	426.2
I-14	432.1
I-24	454.2
I-26	454.1
I-29	454.2
I-31	443.1
I-32	448.2
I-36	443.2
I-38	443.2
I-39	448.4
I-42	446.2
I-43	458.2
I-45	460.5
I-51	502.1
I-54	502.1
I-56	486.2
I-57	418.2
I-58	419.2
I-59	419.2
I-60	419.2
I-62	432.3
I-63	450.2
I-64	454.2
I-65	445.2
I-66	446.5
I-67	448.2
I-68	450.2
I-69	450.2
I-70	468.2
I-71	460.8
I-72	461.9
I-73	468.2
I-74	462.2
I-75	460.3
I-76	486.2
I-77	484.2
I-78	487.2
I-79	484.2
I-80	484.2
I-81	472.3

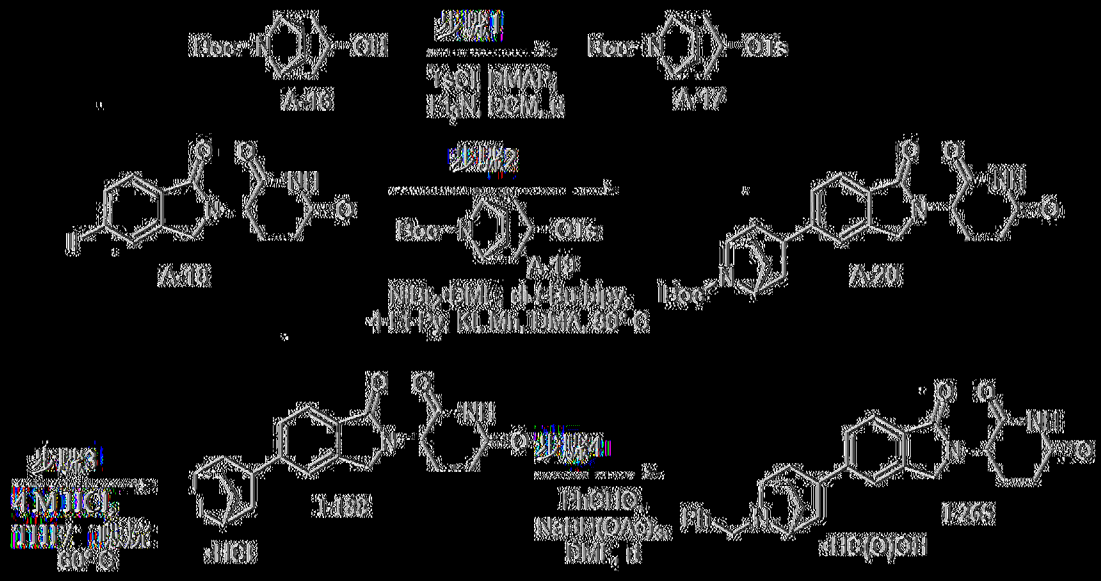
化合物編號	MS $[M+1]^+$
I-82	476.2
I-83	476.2
I-84	474.4
I-86	475.2
I-87	498.2
I-88	490.2
I-89	488.3
I-90	494.1
I-91	484.2
I-93	484.2
I-95	420.2
I-97	452.4
I-101	454.2
I-104	458.2
I-106	486.2
I-107	474.3
I-108	476.3
I-110	486.3
I-112	436.4
I-113	486.1
I-114	469.2
I-115	422.2
I-116	408.2
I-117	422.2
I-118	408.1
I-119	407.2
I-120	408.2
I-121	436.2
I-122	435.2
I-123	434.2
I-124	437.2
I-125	478.2
I-126	459.2
I-127	459.2
I-128	458.2
I-129	436.2
I-130	475.2
I-131	459.2
I-132	459.2
I-134	463.2
I-135	462.2
I-136	457.2
I-137	458.2
I-139	461.2
I-140	458.2

化合物編號	MS $[M+1]^+$
I-141	491.2
I-142	489.3
I-143	481.2
I-145	507.2
I-146	448.2
I-147	505.3
I-148	484.2
I-149	471.2
I-151	485.2
I-152	484.2
I-154	484.2
I-155	328.3
I-156	470.3
I-157	432.5
I-158	432.5
I-159	446.1
I-160	432.3
I-162	432.2
I-163	340.3
I-164	472.4
I-168	472.4
I-169	400.3
I-170	404.5
I-171	384.4.
I-172	416.4
I-173	432.6
I-174	446.1
I-175	472.4
I-176	414.2
I-177	442.2
I-178	386.2
I-179	424.2
I-180	461.2
I-181	388.0
I-183	342.0
I-185	446.1
I-187	432.1
I-189	448.4
I-191	384.4
I-198	500.2
I-199	486.2
I-200	475.2
I-201	485.2
I-202	448.4
I-203	472.2

化合物編號	MS [M+1]+	化合物編號	MS [M+1]+	化合物編號	MS [M+1]+
I-204	410.2	I-227	531.3	I-245	423.2
I-205	546.3	I-228	492.2	I-246	409.2
I-207	533.2	I-229	608.2	I-247	432.2
I-208	489.2	I-230	432.2	I-248	462.2
I-209	468.4	I-231	476.2	I-249	448.4
I-210	426.3	I-232	487.2	I-251	499.2
I-211	501.2	I-233	567.2	I-252	532.2
I-212	450.2	I-234	508.2	I-253	410.0
I-213	492.2	I-235	453.2	I-254	467.2
I-214	469.2	I-236	567.2	I-255	525.3
I-216	525.2	I-237	525.2	I-257	499.2
I-217	444.2	I-238	425.2	I-258	491.3
I-219	458.2	I-239	470.2	I-259	474.2
I-221	500.2	I-240	517.2	I-266	492.1
I-224	486.2	I-241	500.2	I-276	492.2
I-225	565.2	I-243	554.2	I-300	542.3
I-226	469.2	I-244	542.2	I-303	454.2

|(122.0)|

實例18-3：3-(5-(8-苯甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮HC(O)OH鹽(I-265)



步驟1. 3-(甲苯磺醯基氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(A-17)

向經攪拌之3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(A-16，570 mg，2.51 mmol)、Et_3N (0.52 mL，3.8 mmol)及DMAP (61 mg，

0.50mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TsCl (574 mg，3.01 mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後將反應混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅且用DCM萃取(3×)。使合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，且藉由矽膠層析、用0%至40% EtOAc/庚烷溶離來純化粗物質，得到呈固體之A-17 (91 mg，0.22 mmol，產率9%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.83 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.12- 2.02 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.84 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【1221】

步驟2. 3-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]-辛烷-8-甲酸第三丁酯(A-20)

在氮氣氛圍下，向經攪拌之A-18 (56 mg，0.15 mmol)、56b (69 mg，0.18 mmol)、$NiBr_2$(DME) (4.7 mg，0.015 mmol)、4,4'-二第三丁基-2,2'-二吡啶基(4.1 mg，0.015 mmol)、KI (25 mg，0.15 mmol)及錳粉末(17 mg，0.30 mmol)於DMA (0.7 mL)中之懸浮液中添加4-乙基吡啶(0.017 mL，0.15 mmol)且在80℃下劇烈攪拌所得混合物4小時。隨後就愛那個反應混合物用MeCN稀釋且用MeCN溶離，經由Celite®助濾劑墊過濾。藉由與庚烷共沸將濾液濃縮至乾燥。藉由矽膠層析、用0%至5% MeOH/DCM溶離來純化粗物質，得到呈固體之A-20 (38.4 mg，0.085 mmol，產率56%)。MS $[M+H]^+$ = 454.5。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.58 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.9, 0.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.23 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.39-4.24 (m, 3H), 3.20 (tt, *J* = 11.8, 5.2 Hz, 1H), 2.94-2.74 (m,

2H), 2.34 (qd, *J* = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.90 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.80 (q, *J* = 8.0, 6.6, 6.2 Hz, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

【1222】

步驟3. 3-(5-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(I-188)

向經攪拌之A-20 (38 mg，0.084 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(0.7 mL，2.8 mmol)，且在60℃下將所得混合物攪拌3小時。觀測到形成白色沈澱物。隨後將反應混合物用Et_2O稀釋且過濾。將沈澱物用Et_2O洗滌且隨後乾燥，得到呈固體之I-188之鹽酸鹽(31.9 mg，0.082 mmol，98%)。MS $[M+H]^+$ = 354.3。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.10 (ddd, *J* = 13.2, 5.2, 2.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 17.3, 2.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.92 (tt, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.17 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.09-1.92 (m, 5H), 1.89-1.73 (m, 2H)。

【1223】

步驟4. 3-(5-(8-苯甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮HC(O)OH鹽(I-265)

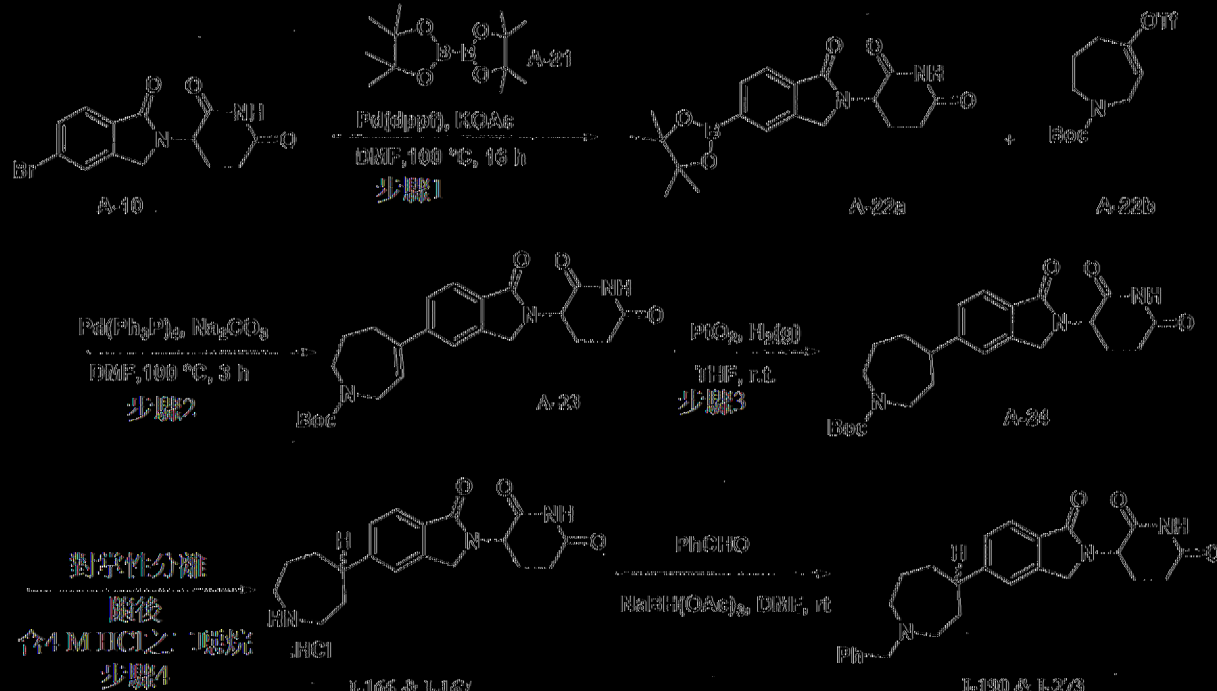
向經攪拌之I-188 (20 mg，0.051 mmol)及苯甲醛(0.016 mL，0.154 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(33 mg，0.15 mmol)且在室溫下劇烈攪拌所得混合物隔夜。隨後添加一滴

HCOOH)減壓濃縮反應混合物，藉由逆相HPLC (用含0.1%甲酸之MeCN/H_2O溶離)來純化粗物質以凍乾產物，得到呈固體之I-265之甲酸鹽(15.0 mg，0.031 mmol，產率60%)。MS [M+H]$^+$ = 444.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.35–7.31 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.13–3.01 (m, 1H), 2.91 (ddd, J = 17.9, 13.2, 5.3 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.46–2.31 (m, 1H), 2.14–1.94 (m, 3H), 1.85 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 12.7 Hz, 2H)。

[1224] 根據實例18-3中所描述之途徑合成化合物I-260 (MS [M+H]$^+$ = 404.2)。

[1225]

實例18-4：3-(5-(1-苯甲基氮雜環戊烷-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-190)及(I-273)之非對映異構體



步驟1：3-(1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(A-22a)

在密封管中，向經攪拌之A-10 (3.0 g，9.28 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(A-21，2.6 g，10.2 mmol)、KOAc (2.37 g，27.9 mmol)及$PdCl_2(dppf)_2$ (0.22 g，0.28 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃5 min，密封且隨後在100℃下加熱16 h。將水添加至反應混合物且在室溫下攪拌15 min。使固體沈澱、過濾且真空乾燥，得到呈固體之A-22a (2.3 g，6.2 mmol，產率66%)。MS $[M+H]^+$ = 371.0。

【1226】

步驟2：5-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-2,3,4,7-四氫-1H-氮呯-1-甲酸第三丁酯(A-23)

如PCT申請公開案第2007/111904號中所報導製備第三丁基-5-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-2,3,4,7-四氫-1H-氮呯-1-甲酸酯A-22b。

【1227】在密封管中，向經攪拌之A-22a (1.0 g，2.70 mmol)於DMF (10.0 mL)中之溶液中添加5-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-2,3,4,7-四氫-1H-氮呯-1-甲酸第三丁酯(A-22b，1.19 g，3.24 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (0.16 g，0.13 mmol)及Na_2CO_3 (0.85 g，8.10 mmol)。將混合物用氬氣吹掃5 min且隨後密封並在100℃下加熱3 h。此後，冷卻反應物並加水，之後用EtOAc萃取。使有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾、減壓濃縮且藉由矽膠層析(用60-70% EtOAc/己烷溶離)來純化，得到呈固體之A-23 (350 mg，0.796 mmol，產率29%)。MS $[M+H]^+$ = 440.0。

【1228】

步驟3：4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氮雜環庚

烷-1-甲酸第三丁酯(A-24)。

向經攪拌之A-23 (0.35 g，0.80 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加PtO_2 (100 mg)。在氫氣球下攪拌混合物5 h。隨後將反應混合物在Celite®助濾劑床上過濾且隨後減壓濃縮。藉由矽膠層析(用40-50% EtOAc/己烷溶離)純化所得殘餘物，得到由非對映異構體之混合物組成的呈固體之A-24 (0.31 g，0.70 mmol，產率88%)。MS $[M+H]^+$ = 442.0。

【1229】

步驟4a：4-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(A-24)之對掌性分離

使用Kinetex (150 mm×21 mm)、5.0 μ管柱、用由以下組成之溶離劑進行A-24 (350 mg)之對掌性分離：移動相A=0.05% TFA/水；移動相B=乙腈，及在25℃下使用20-70% 移動相B：移動相A以20 mL/min之流動速率經20 min進行。在此等條件下，分離兩種化合物(A-24 (峰值1) Rt=11.64 min及A-24 (峰值2) Rt=17.41 min)。收集對應於峰值1及峰值2之溶離份且減壓濃縮，隨後用$NaHCO_3$飽和水溶液中和，之後用DCM萃取。使有機層合併、經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮至乾燥，得到呈白色固體之峰值1 (50 mg)及峰值2 (45 mg)。MS $[M+H]^+$ = 442.0。

【1230】

步驟4b：3-(5-(氮雜環庚烷-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-166及I-167)

在0℃下，向經攪拌之A-24 (峰值1)(50 mg，0.113 mmol)於二噁烷(2.0 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(0.5 mL)。隨後攪拌反應物且經2 h使其升溫至室溫。隨後減壓濃縮反應混合物，得到非對映異構體A

(40 mg，0.106 mmol，94%，鹽酸鹽)。MS $[M+H]^+$ = 342.3。^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (1H, s), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.48-4.46 (m, 2H), 3.74-3.71(m, 1H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 5H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

【1231】 在0℃下，向經攪拌之A-24 (峰值2)(40 mg，0.091 mmol)於二噁烷(2.0 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(0.5 mL)。隨後攪拌反應物且經2 h使其升溫至室溫。隨後減壓濃縮反應混合物，得到非對映異構體B (30 mg，0.079 mmol，產率87%，鹽酸鹽)。MS $[M+H]^+$ = 342.4。^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.47-4.45 (d, 2H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 3H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 5H), 2.09-1.87 (m, 1H)。

【1232】

步驟5. 3-(5-(1-苯甲基氮雜環庚烷-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮之非對映異構體(I-190及I-273)

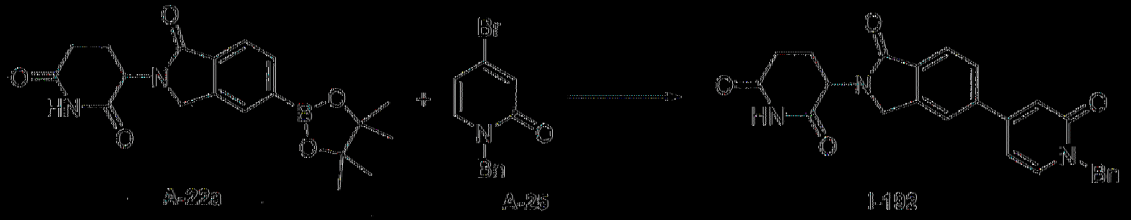
經由還原胺化自I-166 (80 mg，0.21 mmol)及苯甲醛(27 mg，0.25 mmol)化合物I-190。在起始物質完全耗盡之後，減壓濃縮粗反應混合物且添加$NaHCO_3$飽和水溶液。用DCM萃取所得混合物且使有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮至乾燥。用乙醚(5 mL)及EtOAc (0.1 mL)洗滌所得固體，得到呈固體之I-190 (55 mg，0.13 mmol，產率60%)。尚未知

哌𠯿對立體化學以上任意指定。MS [M+H]$^+$ ：439.1。^{1}H NMR (CD_3OD, 600 MHz)：δ 7.69 (d, *J* ：5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39–7.36 (m, 3H), 7.32–7.30 (m, 2H), 7.26–7.24 (m, 1H), 5.12 (dd, *J* ：8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* ：11.6 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* ：11.2 Hz, 1H), 3.71 (2H, s), 2.98–2.97 (m, 1H), 2.92–2.86 (m, 2H), 2.80–2.74 (m, 4H), 2.47–2.45 (m, 1H), 2.16–2.14 (m, 1H), 1.94–1.84 (m, 1H), 1.80 (m, 1H)。

|(1233)| 以與上文關於I-190所描述類似之方式，自I-167 (80 mg，0.21 mmol)及苯甲醛(27 mg，0.25 mmol)製備化合物I-273。分離呈固體之I-273 (55 mg，0.13 mmol，產率60%)。尚未知哌𠯿對立體化學以上任意指定。MS [M+H]$^+$ ：439.1。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.0 (1H, s), 7.62 (d, *J* ：5.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38–7.32 (m, 5H), 7.24–7.23 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* ：8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* ：11.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* ：11.6 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* ：9.1 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* ：9.2 Hz, 1H), 2.96–2.88 (m, 2H), 2.76–2.69 (m, 1H), 2.67–2.62 (m, 3H), 2.61–2.50 (m, 2H), 2.46–2.36 (m, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.82 (m, 2H)。

|(1234)|

實例18-5：3-(5-(1-苯甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-192)



A-22a　　A-25　　I-192

向經攪拌之A-22a (500 mg，1.35 mmol)、A-25 (428 mg，1.62 mmol)及K_2CO_3於DMF (5 mL)中之懸浮液中添加$PdCl_2$(dppf)-DCM (55 mg，0.07 mmol)且將所得混合物用氬氣充氣10 min，且隨後在130℃下攪

拌90 min。在起始物質完全耗盡之後，將反應混合物用冰冷水淬滅且用EtOAc (3×50 mL)萃取。將經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠層析、用5% MeOH/DCM溶離來純化粗物質，得到呈固體之I-192 (20 mg，0.46 mmol，產率35%)。MS $[M+H]^+$：427.8。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 5H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.48 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H)。

[1235] 以下化合物根據實例18-5中所描述之方案合成：

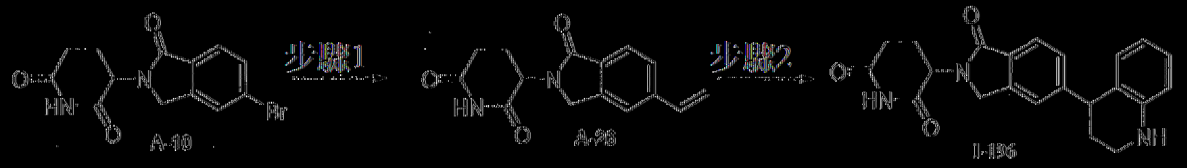
I-184：MS $[M+H]^+$ = 356.1。

I-186：MS $[M+H]^+$ = 342.1。

I-192：MS $[M+H]^+$ = 427.8。

[1236]

實例18-6：3-(1-側氧基-5-(1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-196)



步驟1：3-(1-側氧基-5-乙烯基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(A-26)

向A-10 (1.5 g，4.66 mmol)及三丁基(乙烯基)錫烷(2.04 mL，6.95 mmol)於二噁烷(15 mL)中之溶液中添加$PdCl_2(PPh_3)_2$ (162 mg，0.23 mmol)，且將所得混合物用氬氣吹掃10 min，且隨後於微波中在110℃下攪拌1 h。在起始物質完全耗盡之後，將反應混合物用水淬滅且用EtOAc

(2×50 mL)萃取。將經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠層析、用90% EtOAc/己烷溶離來純化所得粗物質。收集純溶離份且減壓蒸發，得到呈固體之A-26 (500 mg，1.85 mmol，產率40%)。MS $[M+H]^+$ = 271.2。

【1237】

步驟2：3-(1-側氧基-5-(1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-196)

向A-26 (200 g，0.74 mmol)及(疊氮基甲基)苯(118 mg，0.89 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸(0.08 mL，0.89 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物2 h。在起始物質完全耗盡之後，將反應混合物用水淬滅且用EtOAc (2×50 mL)萃取。將經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。藉由逆相HPLC (用0.01% NH_4OAc/MeCN溶離)純化所得粗物質，得到呈固體之I-196 (15 mg，0.04 mmol，產率6%)。MS $[M+H]^+$ = 376.2。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.96 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.59-6.55 (m, 2H), 6.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.44-4.23 (m, 3H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 3H)。

【1238】 以與上文實例18-6中所描述相同之方式合成化合物I-197。I-197：MS $[M+H]^+$ = 466.2。

【1239】

等效物

本文所引用之每一專利、專利申請案及公開案之揭示內容均以全文

引用的方式併入本文中。雖然已參考特定態樣揭示本發明，但顯而易見熟習此項技術者可在不背離本發明之真實精神及範疇的情況下設計本發明之其他態樣及變化。所附申請專利範圍意欲理解為包括所有此類態樣及等效變化。

【序列表】

<110> 瑞士商諾華公司(NOVARTIS AG)

<120> 用於選擇性蛋白質降解的組合物及方法

<130> TW 107136838

<150> US 62/574,188
<151> 2017-10-18

<160> 1560

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 60
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 1
Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln
1 5 10 15

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
20 25 30

Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Thr Ala
35 40 45

Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu Met Gly
50 55 60

<210> 2
<211> 60
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 2
Met His Arg Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln
1 5 10 15

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Arg Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Arg
20 25 30

Leu His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Arg Cys His Leu Cys Asn Thr Ala
35 40 45

Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Arg Ala Glu Met Gly
50 55 60

<210> 3
<211> 59
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 3
His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys
1 5 10 15

Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu
20 25 30

His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Thr Ala Ser
35 40 45

Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu Met Gly
50 55

<210> 4
<211> 59
<212> PRT
<213> 未知

<220>

<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 4
His Arg Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys
1 5 10 15

Gly Ala Ser Phe Thr Gln Arg Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Arg Leu
20 25 30

His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Arg Cys His Leu Cys Asn Thr Ala Ser
35 40 45

Ala Glu Ala Arg His Ile Arg Ala Glu Met Gly
50 55

<210> 5
<211> 45
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 5
His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys
1 5 10 15

Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu
20 25 30

His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn
35 40 45

<210> 6
<211> 35
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 6
His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys
1 5 10 15

Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu
20 25 30

His Thr Gly
35

<210> 7
<211> 31
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 7
His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe
1 5 10 15

Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Thr Gly
20 25 30

<210> 8
<211> 23
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 8
Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr
1 5 10 15

Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg
20

<210> 9
<211> 26
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 9
Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
1 5 10 15

Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Thr Gly
20 25

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 10
Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe
1 5 10

<210> 11
<211> 14
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 11
Thr Ala Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu Met Gly
1 5 10

<210> 12
<211> 60
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 12
Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln
1 5 10 15

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
20 25 30

Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Thr Ala
35 40 45

Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Arg Ala Glu Met Gly
50 55 60

<210> 13
<211> 60
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 13
Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln
1 5 10 15

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
20 25 30

Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Thr Ala
35 40 45

Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Ser Ala Glu Met Gly
50 55 60

<210> 14
<211> 60

<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 14
Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln
1 5 10 15

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
20 25 30

Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Met Ala
35 40 45

Leu Glu Lys Met Ala Leu Glu Lys Met Ala Leu Glu
50 55 60

<210> 15
<211> 50
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 15
Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln
1 5 10 15

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
20 25 30

Leu His Thr Gly Met Ala Leu Glu Lys Met Ala Leu Glu Lys Met Ala
35 40 45

Leu Glu
50

<210> 16
<211> 46
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 16
Met His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser
1 5 10 15

Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Thr Gly
20 25 30

Met Ala Leu Glu Lys Met Ala Leu Glu Lys Met Ala Leu Glu
35 40 45

<210> 17
<211> 38
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 17
Met Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe
1 5 10 15

Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg Met Ala Leu Glu Lys Met Ala Leu
20 25 30

Glu Lys Met Ala Leu Glu
35

<210> 18
<211> 26
<212> PRT
<213> 未知

<220>

<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 18
Met Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Met Ala Leu Glu
1 5 10 15

Lys Met Ala Leu Glu Lys Met Ala Leu Glu
20 25

<210> 19
<211> 509
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19
Met Glu Asp Ile Gln Thr Asn Ala Glu Leu Lys Ser Thr Gln Glu Gln
1 5 10 15

Ser Val Pro Ala Glu Ser Ala Ala Val Leu Asn Asp Tyr Ser Leu Thr
20 25 30

Lys Ser His Glu Met Glu Asn Val Asp Ser Gly Glu Gly Pro Ala Asn
35 40 45

Glu Asp Glu Asp Ile Gly Asp Asp Ser Met Lys Val Lys Asp Glu Tyr
50 55 60

Ser Glu Arg Asp Glu Asn Val Leu Lys Ser Glu Pro Met Gly Asn Ala
65 70 75 80

Glu Glu Pro Glu Ile Pro Tyr Ser Tyr Ser Arg Glu Tyr Asn Glu Tyr
85 90 95

Glu Asn Ile Lys Leu Glu Arg His Val Val Ser Phe Asp Ser Ser Arg
100 105 110

Pro Thr Ser Gly Lys Met Asn Cys Asp Val Cys Gly Leu Ser Cys Ile
115 120 125

Ser Phe Asn Val Leu Met Val His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg
130 135 140

Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
145 150 155 160

Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
165 170 175

His Leu Cys Asn Tyr Ala Cys Gln Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His
180 185 190

Leu Arg Thr His Ser Val Glu Lys Pro Tyr Lys Cys Glu Phe Cys Gly
195 200 205

Arg Ser Tyr Lys Gln Arg Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys
210 215 220

Arg Thr Phe Leu Gln Ser Thr Asp Pro Gly Asp Thr Ala Ser Ala Glu
225 230 235 240

Ala Arg His Ile Lys Ala Glu Met Gly Ser Glu Arg Ala Leu Val Leu
245 250 255

Asp Arg Leu Ala Ser Asn Val Ala Lys Arg Lys Ser Ser Met Pro Gln
260 265 270

Lys Phe Ile Gly Glu Lys Arg His Cys Phe Asp Val Asn Tyr Asn Ser
275 280 285

Ser Tyr Met Tyr Glu Lys Glu Ser Glu Leu Ile Gln Thr Arg Met Met
290 295 300

Asp Gln Ala Ile Asn Asn Ala Ile Ser Tyr Leu Gly Ala Glu Ala Leu
305 310 315 320

Arg Pro Leu Val Gln Thr Pro Pro Ala Pro Thr Ser Glu Met Val Pro
325 330 335

Val Ile Ser Ser Met Tyr Pro Ile Ala Leu Thr Arg Ala Glu Met Ser
340 345 350

Asn Gly Ala Pro Gln Glu Leu Glu Lys Lys Ser Ile His Leu Pro Glu
355 360 365

Lys Ser Val Pro Ser Glu Arg Gly Leu Ser Pro Asn Asn Ser Gly His
370 375 380

Asp Ser Thr Asp Thr Asp Ser Asn His Glu Glu Arg Gln Asn His Ile
385 390 395 400

Tyr Gln Gln Asn His Met Val Leu Ser Arg Ala Arg Asn Gly Met Pro
405 410 415

Leu Leu Lys Glu Val Pro Arg Ser Tyr Glu Leu Leu Lys Pro Pro Pro
420 425 430

Ile Cys Pro Arg Asp Ser Val Lys Val Ile Asn Lys Glu Gly Glu Val
435 440 445

Met Asp Val Tyr Arg Cys Asp His Cys Arg Val Leu Phe Leu Asp Tyr
450 455 460

Val Met Phe Thr Ile His Met Gly Cys His Gly Phe Arg Asp Pro Phe
465 470 475 480

Glu Cys Asn Met Cys Gly Tyr Arg Ser His Asp Arg Tyr Glu Phe Ser
485 490 495

Ser His Ile Ala Arg Gly Glu His Arg Ala Leu Leu Lys
500 505

<210> 20
<211> 519
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20

Met Asp Ala Asp Glu Gly Gln Asp Met Ser Gln Val Ser Gly Lys Glu
1 5 10 15

Ser Pro Pro Val Ser Asp Thr Pro Asp Glu Gly Asp Glu Pro Met Pro
20 25 30

Ile Pro Glu Asp Leu Ser Thr Thr Ser Gly Gly Gln Gln Ser Ser Lys
35 40 45

Ser Asp Arg Val Val Ala Ser Asn Val Lys Val Glu Thr Gln Ser Asp
50 55 60

Glu Glu Asn Gly Arg Ala Cys Glu Met Asn Gly Glu Glu Cys Ala Glu
65 70 75 80

Asp Leu Arg Met Leu Asp Ala Ser Gly Glu Lys Met Asn Gly Ser His
85 90 95

Arg Asp Gln Gly Ser Ser Ala Leu Ser Gly Val Gly Gly Ile Arg Leu
100 105 110

Pro Asn Gly Lys Leu Lys Cys Asp Ile Cys Gly Ile Ile Cys Ile Gly
115 120 125

Pro Asn Val Leu Met Val His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro
130 135 140

Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu
145 150 155 160

Leu Arg His Ile Lys Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His
165 170 175

Leu Cys Asn Tyr Ala Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His Leu
180 185 190

```
Arg Thr His Ser Val Gly Lys Pro His Lys Cys Gly Tyr Cys Gly Arg
        195                 200                 205

Ser Tyr Lys Gln Arg Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys His
    210                 215                 220

Asn Tyr Leu Glu Ser Met Gly Leu Pro Gly Thr Leu Tyr Pro Val Ile
225                 230                 235                 240

Lys Glu Glu Thr Asn His Ser Glu Met Ala Glu Asp Leu Cys Lys Ile
                245                 250                 255

Gly Ser Glu Arg Ser Leu Val Leu Asp Arg Leu Ala Ser Asn Val Ala
            260                 265                 270

Lys Arg Lys Ser Ser Met Pro Gln Lys Phe Leu Gly Asp Lys Gly Leu
        275                 280                 285

Ser Asp Thr Pro Tyr Asp Ser Ser Ala Ser Tyr Glu Lys Glu Asn Glu
    290                 295                 300

Met Met Lys Ser His Val Met Asp Gln Ala Ile Asn Asn Ala Ile Asn
305                 310                 315                 320

Tyr Leu Gly Ala Glu Ser Leu Arg Pro Leu Val Gln Thr Pro Pro Gly
                325                 330                 335

Gly Ser Glu Val Val Pro Val Ile Ser Pro Met Tyr Gln Leu His Lys
            340                 345                 350

Pro Leu Ala Glu Gly Thr Pro Arg Ser Asn His Ser Ala Gln Asp Ser
        355                 360                 365

Ala Val Glu Asn Leu Leu Leu Leu Ser Lys Ala Lys Leu Val Pro Ser
    370                 375                 380

Glu Arg Glu Ala Ser Pro Ser Asn Ser Cys Gln Asp Ser Thr Asp Thr
385                 390                 395                 400
```

Glu Ser Asn Asn Glu Glu Gln Arg Ser Gly Leu Ile Tyr Leu Thr Asn
405 410 415

His Ile Ala Pro His Ala Arg Asn Gly Leu Ser Leu Lys Glu Glu His
420 425 430

Arg Ala Tyr Asp Leu Leu Arg Ala Ala Ser Glu Asn Ser Gln Asp Ala
435 440 445

Leu Arg Val Val Ser Thr Ser Gly Glu Gln Met Lys Val Tyr Lys Cys
450 455 460

Glu His Cys Arg Val Leu Phe Leu Asp His Val Met Tyr Thr Ile His
465 470 475 480

Met Gly Cys His Gly Phe Arg Asp Pro Phe Glu Cys Asn Met Cys Gly
485 490 495

Tyr His Ser Gln Asp Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His Ile Thr Arg Gly
500 505 510

Glu His Arg Phe His Met Ser
515

<210> 21
<211> 526
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21
Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu
1 5 10 15

Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser
20 25 30

Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn
35 40 45

Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro
50 55 60

Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu
65 70 75 80

Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val
85 90 95

Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Lys Leu
100 105 110

Lys Cys Asp Val Cys Gly Met Val Cys Ile Gly Pro Asn Val Leu Met
115 120 125

Val His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe His Cys Asn Gln
130 135 140

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
145 150 155 160

Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro Phe Cys Ser Tyr Ala
165 170 175

Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His Leu Arg Thr His Ser Val
180 185 190

Gly Lys Pro His Lys Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser Tyr Lys Gln Arg
195 200 205

Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys His Asn Tyr Leu Gln Asn
210 215 220

Val Ser Met Glu Ala Ala Gly Gln Val Met Ser His His Val Pro Pro
225 230 235 240

Met Glu Asp Cys Lys Glu Gln Glu Pro Ile Met Asp Asn Asn Ile Ser
245 250 255

Leu Val Pro Phe Glu Arg Pro Ala Val Ile Glu Lys Leu Thr Gly Asn
260 265 270

Met Gly Lys Arg Lys Ser Ser Thr Pro Gln Lys Phe Val Gly Glu Lys
275 280 285

Leu Met Arg Phe Ser Tyr Pro Asp Ile His Phe Asp Met Asn Leu Thr
290 295 300

Tyr Glu Lys Glu Ala Glu Leu Met Gln Ser His Met Met Asp Gln Ala
305 310 315 320

Ile Asn Asn Ala Ile Thr Tyr Leu Gly Ala Glu Ala Leu His Pro Leu
325 330 335

Met Gln His Pro Pro Ser Thr Ile Ala Glu Val Ala Pro Val Ile Ser
340 345 350

Ser Ala Tyr Ser Gln Val Tyr His Pro Asn Arg Ile Glu Arg Pro Ile
355 360 365

Ser Arg Glu Thr Ala Asp Ser His Glu Asn Asn Met Asp Gly Pro Ile
370 375 380

Ser Leu Ile Arg Pro Lys Ser Arg Pro Gln Glu Arg Glu Ala Ser Pro
385 390 395 400

Ser Asn Ser Cys Leu Asp Ser Thr Asp Ser Glu Ser Ser His Asp Asp
405 410 415

His Gln Ser Tyr Gln Gly His Pro Ala Leu Asn Pro Lys Arg Lys Gln
420 425 430

Ser Pro Ala Tyr Met Lys Glu Asp Val Lys Ala Leu Asp Thr Thr Lys
435 440 445

Ala Pro Lys Gly Ser Leu Lys Asp Ile Tyr Lys Val Phe Asn Gly Glu
450 455 460

Gly Glu Gln Ile Arg Ala Phe Lys Cys Glu His Cys Arg Val Leu Phe
465 470 475 480

Leu Asp His Val Met Tyr Thr Ile His Met Gly Cys His Gly Tyr Arg
485 490 495

Asp Pro Leu Glu Cys Asn Ile Cys Gly Tyr Arg Ser Gln Asp Arg Tyr
500 505 510

Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg Gly Glu His Thr Phe His
515 520 525

<210> 22
<211> 585
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22
Met His Thr Pro Pro Ala Leu Pro Arg Arg Phe Gln Gly Gly Gly Arg
1 5 10 15

Val Arg Thr Pro Gly Ser His Arg Gln Gly Lys Asp Asn Leu Glu Arg
20 25 30

Asp Pro Ser Gly Gly Cys Val Pro Asp Phe Leu Pro Gln Ala Gln Asp
35 40 45

Ser Asn His Phe Ile Met Glu Ser Leu Phe Cys Glu Ser Ser Gly Asp
50 55 60

Ser Ser Leu Glu Lys Glu Phe Leu Gly Ala Pro Val Gly Pro Ser Val
65 70 75 80

Ser Thr Pro Asn Ser Gln His Ser Ser Pro Ser Arg Ser Leu Ser Ala
85 90 95

Asn Ser Ile Lys Val Glu Met Tyr Ser Asp Glu Glu Ser Ser Arg Leu
100 105 110

Leu Gly Pro Asp Glu Arg Leu Leu Glu Lys Asp Asp Ser Val Ile Val
115 120 125

Glu Asp Ser Leu Ser Glu Pro Leu Gly Tyr Cys Asp Gly Ser Gly Pro
130 135 140

Glu Pro His Ser Pro Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Lys Leu Lys
145 150 155 160

Cys Asp Val Cys Gly Met Val Cys Ile Gly Pro Asn Val Leu Met Val
165 170 175

His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe His Cys Asn Gln Cys
180 185 190

Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu
195 200 205

His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro Phe Cys Asn Tyr Ala Cys
210 215 220

Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His Leu Arg Thr His Ser Val Ser
225 230 235 240

Ser Pro Thr Val Gly Lys Pro Tyr Lys Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser
245 250 255

Tyr Lys Gln Gln Ser Thr Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys His Asn
260 265 270

Tyr Leu Gln Ser Leu Ser Thr Glu Ala Gln Ala Leu Ala Gly Gln Pro
275 280 285

Gly Asp Glu Ile Arg Asp Leu Glu Met Val Pro Asp Ser Met Leu His
290 295 300

Ser Ser Ser Glu Arg Pro Thr Phe Ile Asp Arg Leu Ala Asn Ser Leu
305 310 315 320

Thr Lys Arg Lys Arg Ser Thr Pro Gln Lys Phe Val Gly Glu Lys Gln
325 330 335

Met Arg Phe Ser Leu Ser Asp Leu Pro Tyr Asp Val Asn Ser Gly Gly
340 345 350

Tyr Glu Lys Asp Val Glu Leu Val Ala His His Ser Leu Glu Pro Gly
355 360 365

Phe Gly Ser Ser Leu Ala Phe Val Gly Ala Glu His Leu Arg Pro Leu
370 375 380

Arg Leu Pro Pro Thr Asn Cys Ile Ser Glu Leu Thr Pro Val Ile Ser
385 390 395 400

Ser Val Tyr Thr Gln Met Gln Pro Leu Pro Gly Arg Leu Glu Leu Pro
405 410 415

Gly Ser Arg Glu Ala Gly Glu Gly Pro Glu Asp Leu Ala Asp Gly Gly
420 425 430

Pro Leu Leu Tyr Arg Pro Arg Gly Pro Leu Thr Asp Pro Gly Ala Ser
435 440 445

Pro Ser Asn Gly Cys Gln Asp Ser Thr Asp Thr Glu Ser Asn His Glu
450 455 460

Asp Arg Val Ala Gly Val Val Ser Leu Pro Gln Gly Pro Pro Pro Gln
465 470 475 480

Pro Pro Pro Thr Ile Val Val Gly Arg His Ser Pro Ala Tyr Ala Lys
485 490 495

Glu Asp Pro Lys Pro Gln Glu Gly Leu Leu Arg Gly Thr Pro Gly Pro
500 505 510

Ser Lys Glu Val Leu Arg Val Val Gly Glu Ser Gly Glu Pro Val Lys
515 520 525

Ala Phe Lys Cys Glu His Cys Arg Ile Leu Phe Leu Asp His Val Met
530 535 540

Phe Thr Ile His Met Gly Cys His Gly Phe Arg Asp Pro Phe Glu Cys
545 550 555 560

Asn Ile Cys Gly Tyr His Ser Gln Asp Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His
565 570 575

Ile Val Arg Gly Glu His Lys Val Gly
580 585

<210> 23
<211> 419
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF5序列」

<400> 23
Met Gly Glu Lys Lys Pro Glu Pro Leu Asp Phe Val Lys Asp Phe Gln
1 5 10 15

Glu Tyr Leu Thr Gln Gln Thr His His Val Asn Met Ile Ser Gly Ser
20 25 30

Val Ser Gly Asp Lys Glu Ala Glu Ala Leu Gln Gly Ala Gly Thr Asp
35 40 45

Gly Asp Gln Asn Gly Leu Asp His Pro Ser Val Glu Val Ser Leu Asp
50 55 60

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

Lys Leu Lys Cys Arg Tyr Cys Asn Tyr Ala Ser Lys Gly Thr Ala Arg
85 90 95

Leu Ile Glu His Ile Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro His Arg Cys
100 105 110

His Leu Cys Pro Phe Ala Ser Ala Tyr Glu Arg His Leu Glu Ala His
115 120 125

Met Arg Ser His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Lys Cys Glu Leu Cys Ser
130 135 140

Phe Arg Cys Ser Asp Arg Ser Asn Leu Ser His His Arg Arg Arg Lys
145 150 155 160

His Lys Met Val Pro Ile Lys Gly Thr Arg Ser Ser Leu Ser Ser Lys
165 170 175

Lys Met Trp Gly Val Leu Gln Lys Lys Thr Ser Asn Leu Gly Tyr Ser
180 185 190

Arg Arg Ala Leu Ile Asn Leu Ser Pro Pro Ser Met Val Val Gln Lys
195 200 205

Pro Asp Tyr Leu Asn Asp Phe Thr His Glu Ile Pro Asn Ile Gln Thr
210 215 220

Asp Ser Tyr Glu Ser Met Ala Lys Thr Thr Pro Thr Gly Gly Leu Pro
225 230 235 240

Arg Asp Pro Gln Glu Leu Met Val Asp Asn Pro Leu Asn Gln Leu Ser
245 250 255

Thr Leu Ala Gly Gln Leu Ser Ser Leu Pro Pro Glu Asn Gln Asn Pro
260 265 270

Ala Ser Pro Asp Val Val Pro Cys Pro Asp Glu Lys Pro Phe Met Ile
275 280 285

Gln Gln Pro Ser Thr Gln Ala Val Val Ser Ala Val Ser Ala Ser Ile
290 295 300

Pro Gln Ser Ser Ser Pro Thr Ser Pro Glu Pro Arg Pro Ser His Ser
305 310 315 320

Gln Arg Asn Tyr Ser Pro Val Ala Gly Pro Ser Ser Glu Pro Ser Ala
325 330 335

His Thr Ser Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser Gln Pro Ser Thr Pro Ala
340 345 350

Pro Ala Leu Pro Val Gln Asp Pro Gln Leu Leu His His Cys Gln His
355 360 365

Cys Asp Met Tyr Phe Ala Asp Asn Ile Leu Tyr Thr Ile His Met Gly
370 375 380

Cys His Gly Tyr Glu Asn Pro Phe Gln Cys Asn Ile Cys Gly Cys Lys
385 390 395 400

Cys Lys Asn Lys Tyr Asp Phe Ala Cys His Phe Ala Arg Gly Gln His
405 410 415

Asn Gln His

<210> 24
<211> 30
<212> PRT
<213> 未知

<220>

<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 24
His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe
1 5 10 15

Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Thr
20 25 30

<210> 25

<400> 25
000

<210> 26

<400> 26
000

<210> 27
<211> 46
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 27
Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe His Cys Asn Gln
1 5 10 15

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
20 25 30

Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn
35 40 45

<210> 28
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 28
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

<210> 29
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 29
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 30
<211> 562
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 30

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
            20                  25                  30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
    50                  55                  60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65                  70                  75                  80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
            100                 105                 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
    130                 135                 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145                 150                 155                 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
                165                 170                 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
            180                 185                 190
```

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg
500 505 510

Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
515 520 525

Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
530 535 540

His Leu Cys Asn Thr Ala Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu
545 550 555 560

Met Gly

<210> 31
<211> 562

<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 31

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
            20                  25                  30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
    50                  55                  60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65                  70                  75                  80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
            100                 105                 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
    130                 135                 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145                 150                 155                 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
                165                 170                 175
```

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met His Arg Arg Ser His Thr Gly Glu Arg
500 505 510

Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Arg Gly Asn
515 520 525

Leu Leu Arg His Ile Arg Leu His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Arg Cys
530 535 540

His Leu Cys Asn Thr Ala Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Arg Ala Glu
545 550 555 560

Met Gly

<210> 32
<211> 829
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 32
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Arg Ser Ser Leu Ala Leu Ser Leu Thr Ala Asp
20 25 30

Gln Met Val Ser Ala Leu Leu Asp Ala Glu Pro Pro Ile Leu Tyr Ser
35 40 45

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

Leu Thr Asn Leu Ala Asp Arg Glu Leu Val His Met Ile Asn Trp Ala
65 70 75 80

Lys Arg Val Pro Gly Phe Val Asp Leu Ala Leu His Asp Gln Val His
85 90 95

Leu Leu Glu Cys Ala Trp Met Glu Ile Leu Met Ile Gly Leu Val Trp
100 105 110

Arg Ser Met Glu His Pro Gly Lys Leu Leu Phe Ala Pro Asn Leu Leu
115 120 125

Leu Asp Arg Asn Gln Gly Lys Cys Val Glu Gly Gly Val Glu Ile Phe
130 135 140

Asp Met Leu Leu Ala Thr Ser Ser Arg Phe Arg Met Met Asn Leu Gln
145 150 155 160

Gly Glu Glu Phe Val Cys Leu Lys Ser Ile Ile Leu Leu Asn Ser Gly
165 170 175

Val Tyr Thr Phe Leu Ser Ser Thr Leu Lys Ser Leu Glu Glu Lys Asp
180 185 190

His Ile His Arg Val Leu Asp Lys Ile Thr Asp Thr Leu Ile His Leu
195 200 205

Met Ala Lys Ala Gly Leu Thr Leu Gln Gln Gln His Gln Arg Leu Ala
210 215 220

Gln Leu Leu Leu Ile Leu Ser His Ile Arg His Met Ser Ser Lys Arg
225 230 235 240

Met Glu His Leu Tyr Ser Met Lys Cys Lys Asn Val Val Pro Leu Ser
245 250 255

Asp Leu Leu Leu Glu Met Leu Asp Ala His Arg Leu Gly Thr Gly Ala
260 265 270

Glu Asp Pro Arg Pro Ser Arg Lys Arg Arg Ser Leu Gly Asp Val Gly
275 280 285

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
290 295 300

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
305 310 315 320

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
325 330 335

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
340 345 350

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
355 360 365

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
370 375 380

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
405 410 415

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
420 425 430

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
435 440 445

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
450 455 460

Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
465 470 475 480

Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
485 490 495

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
500 505 510

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
515 520 525

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
530 535 540

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
545 550 555 560

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
565 570 575

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
580 585 590

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
595 600 605

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
610 615 620

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
625 630 635 640

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
645 650 655

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
660 665 670

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
675 680 685

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
690 695 700

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
705 710 715 720

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
725 730 735

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
740 745 750

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765

Gly Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn
770 775 780

Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile
785 790 795 800

Lys Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Thr
805 810 815

Ala Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu Met Gly
820 825

<210> 33
<211> 829
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 33
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Arg Ser Ser Leu Ala Leu Ser Leu Thr Ala Asp
20 25 30

Gln Met Val Ser Ala Leu Leu Asp Ala Glu Pro Pro Ile Leu Tyr Ser
35 40 45

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

Leu Thr Asn Leu Ala Asp Arg Glu Leu Val His Met Ile Asn Trp Ala
65 70 75 80

Lys Arg Val Pro Gly Phe Val Asp Leu Ala Leu His Asp Gln Val His
85 90 95

Leu Leu Glu Cys Ala Trp Met Glu Ile Leu Met Ile Gly Leu Val Trp
100 105 110

Arg Ser Met Glu His Pro Gly Lys Leu Leu Phe Ala Pro Asn Leu Leu
115 120 125

Leu Asp Arg Asn Gln Gly Lys Cys Val Glu Gly Gly Val Glu Ile Phe
130 135 140

Asp Met Leu Leu Ala Thr Ser Ser Arg Phe Arg Met Met Asn Leu Gln
145 150 155 160

Gly Glu Glu Phe Val Cys Leu Lys Ser Ile Ile Leu Leu Asn Ser Gly
165 170 175

Val Tyr Thr Phe Leu Ser Ser Thr Leu Lys Ser Leu Glu Glu Lys Asp
180 185 190

His Ile His Arg Val Leu Asp Lys Ile Thr Asp Thr Leu Ile His Leu
195 200 205

Met Ala Lys Ala Gly Leu Thr Leu Gln Gln Gln His Gln Arg Leu Ala
210 215 220

Gln Leu Leu Leu Ile Leu Ser His Ile Arg His Met Ser Ser Lys Arg
225 230 235 240

Met Glu His Leu Tyr Ser Met Lys Cys Lys Asn Val Val Pro Leu Ser
245 250 255

Asp Leu Leu Leu Glu Met Leu Asp Ala His Arg Leu Gly Thr Gly Ala
260 265 270

Glu Asp Pro Arg Pro Ser Arg Lys Arg Arg Ser Leu Gly Asp Val Gly
275 280 285

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
290 295 300

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
305 310 315 320

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
325 330 335

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
340 345 350

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
355 360 365

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
370 375 380

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
405 410 415

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
420 425 430

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
435 440 445

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
450 455 460

Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
465 470 475 480

Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
485 490 495

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
500 505 510

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
515 520 525

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
530 535 540

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
545 550 555 560

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
565 570 575

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
580 585 590

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
595 600 605

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
610 615 620

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
625 630 635 640

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
645 650 655

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
660 665 670

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
675 680 685

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
690 695 700

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
705 710 715 720

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
725 730 735

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
740 745 750

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765

Gly Met His Arg Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn
770 775 780

Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Arg Gly Asn Leu Leu Arg His Ile
785 790 795 800

Arg Leu His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Arg Cys His Leu Cys Asn Thr
805 810 815

Ala Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Arg Ala Glu Met Gly
820 825

<210> 34
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 34
Ser Ala Arg Asn Arg Gln Lys Arg
1 5

<210> 35
<211> 383
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 35
Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu Glu Ala
35 40 45

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

Thr Gln Ala Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp
65 70 75 80

Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro
85 90 95

Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg
100 105 110

Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly
115 120 125

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
130 135 140

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro
145 150 155 160

Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys
165 170 175

Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met
180 185 190

Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu
195 200 205

Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu
210 215 220

Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys
225 230 235 240

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
245 250 255

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His
260 265 270

Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe
275 280 285

Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His
290 295 300

Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe
305 310 315 320

Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr
325 330 335

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn
340 345 350

Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala
355 360 365

Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
370 375 380

<210> 36
<211> 383
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 36
Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu Glu Ala
35 40 45

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

Thr Gln Ala Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp
65 70 75 80

Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro
85 90 95

Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg
100 105 110

Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly
115 120 125

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
130 135 140

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro
145 150 155 160

Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys
165 170 175

Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met
180 185 190

Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu
195 200 205

Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu
210 215 220

Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys
225 230 235 240

His Val Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
245 250 255

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His
260 265 270

Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe
275 280 285

Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His
290 295 300

Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe
305 310 315 320

Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr
325 330 335

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn
340 345 350

Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala
355 360 365

Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
370 375 380

<210> 37
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 37
Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
1 5 10 15

<210> 38
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 38
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr
20 25 30

Gly

<210> 39
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 39
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Ala Ser Thr Gly Ser
20 25 30

Gly

<210> 40
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40
His Lys Arg Ser
1

<210> 41
<211> 45
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 41
His Arg Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys
1 5 10 15

Gly Ala Ser Phe Thr Gln Arg Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Arg Leu
20 25 30

His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Arg Cys His Leu Cys Asn
35 40 45

<210> 42
<211> 35
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 42
His Arg Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys
1 5 10 15

Gly Ala Ser Phe Thr Gln Arg Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Arg Leu
20 25 30

His Thr Gly
35

<210> 43
<211> 14
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 43
Thr Ala Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Arg Ala Glu Met Gly
1 5 10

<210> 44
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 44

Ser Leu Ala Leu Ser Leu Thr Ala Asp Gln Met Val Ser Ala Leu Leu
1 5 10 15

Asp Ala Glu Pro Pro Ile Leu Tyr Ser Glu Tyr Asp Pro Thr Arg Pro
20 25 30

Phe Ser Glu Ala Ser Met Met Gly Leu Leu Thr Asn Leu Ala Asp Arg
35 40 45

Glu Leu Val His Met Ile Asn Trp Ala Lys Arg Val Pro Gly Phe Val
50 55 60

Asp Leu Thr Leu His Asp Gln Val His Leu Leu Glu Cys Ala Trp Leu
65 70 75 80

Glu Ile Leu Met Ile Gly Leu Val Trp Arg Ser Met Glu His Pro Gly
85 90 95

Lys Leu Leu Phe Ala Pro Asn Leu Leu Leu Asp Arg Asn Gln Gly Lys
100 105 110

Cys Val Glu Gly Met Val Glu Ile Phe Asp Met Leu Leu Ala Thr Ser
115 120 125

Ser Arg Phe Arg Met Met Asn Leu Gln Gly Glu Glu Phe Val Cys Leu
130 135 140

Lys Ser Ile Ile Leu Leu Asn Ser Gly Val Tyr Thr Phe Leu Ser Ser
145 150 155 160

Thr Leu Lys Ser Leu Glu Glu Lys Asp His Ile His Arg Val Leu Asp
165 170 175

Lys Ile Thr Asp Thr Leu Ile His Leu Met Ala Lys Ala Gly Leu Thr
180 185 190

Leu Gln Gln Gln His Gln Arg Leu Ala Gln Leu Leu Leu Ile Leu Ser
195 200 205

His Ile Arg His Met Ser Asn Lys Gly Met Glu His Leu Tyr Ser Met
210 215 220

Lys Cys Lys Asn Val Val Pro Leu Tyr Asp Leu Leu Leu Glu Met Leu
225 230 235 240

Asp Ala His Arg Leu
245

<210> 45
<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 45
tcgttggcac tttccctgac tgccgaccag atggtgtccg cccttctgga cgccgagcct 60

ccaattctgt actcggagta cgatccgact cgcccgttct ccgaagccag catgatgggc 120

ctgttgacta acctggcgga ccgcgagttg gtgcacatga ttaactgggc taagcgggtg 180

ccgggcttcg tggacctgac tctgcacgac caagtgcacc tcctggaatg cgcctggctg 240

gaaatcctca tgatcggcct cgtgtggaga tccatggagc atcccggaaa gctcctgttt 300

gcacccaacc tcctgcttga tcgcaaccag ggaaaatgcg tggaagggat ggtcgagatt 360

ttcgacatgc tgctcgccac ctcttcccgg ttccggatga tgaatctgca gggagaagag 420

ttcgtgtgtc tgaagtcaat catcctgctg aactccgggg tctatacctt cctgagctcg 480

accctcaagt cactggagga aaaagaccac atccatcgcg tgctcgataa gatcaccgac 540

acccttatcc atctcatggc gaaggctgga ctgaccctgc aacagcagca ccagaggctg 600

gcccagttgc tgctgattct gagccacatc cggcacatgt cgaacaaggg gatggaacac 660

ctgtacagca tgaagtgcaa gaacgtcgtg cctctgtacg atctgctcct ggaaatgctg 720

gacgcgcaca gactc 735

<210> 46
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 46
Ser Leu Ala Leu Ser Leu Thr Ala Asp Gln Met Val Ser Ala Leu Leu
1 5 10 15

Asp Ala Glu Pro Pro Ile Leu Tyr Ser Glu Tyr Asp Pro Thr Arg Pro
20 25 30

Phe Ser Glu Ala Ser Met Met Gly Leu Leu Thr Asn Leu Ala Asp Arg
35 40 45

Glu Leu Val His Met Ile Asn Trp Ala Lys Arg Val Pro Gly Phe Val
50 55 60

Asp Leu Ala Leu His Asp Gln Val His Leu Leu Glu Cys Ala Trp Met
65 70 75 80

Glu Ile Leu Met Ile Gly Leu Val Trp Arg Ser Met Glu His Pro Gly
85 90 95

Lys Leu Leu Phe Ala Pro Asn Leu Leu Leu Asp Arg Asn Gln Gly Lys
100 105 110

Cys Val Glu Gly Gly Val Glu Ile Phe Asp Met Leu Leu Ala Thr Ser
115 120 125

Ser Arg Phe Arg Met Met Asn Leu Gln Gly Glu Glu Phe Val Cys Leu
130 135 140

Lys Ser Ile Ile Leu Leu Asn Ser Gly Val Tyr Thr Phe Leu Ser Ser
145 150 155 160

Thr Leu Lys Ser Leu Glu Glu Lys Asp His Ile His Arg Val Leu Asp
165 170 175

Lys Ile Thr Asp Thr Leu Ile His Leu Met Ala Lys Ala Gly Leu Thr
180 185 190

Leu Gln Gln Gln His Gln Arg Leu Ala Gln Leu Leu Leu Ile Leu Ser
195 200 205

His Ile Arg His Met Ser Ser Lys Arg Met Glu His Leu Tyr Ser Met
210 215 220

Lys Cys Lys Asn Val Val Pro Leu Ser Asp Leu Leu Leu Glu Met Leu
225 230 235 240

Asp Ala His Arg Leu
245

<210> 47
<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 47
tcgttggcac tttccctgac tgccgaccag atggtgtccg cccttctgga cgccgagcct 60

ccaattctgt actcggagta cgatccgact cgcccgttct ccgaagccag catgatgggc 120

ctgttgacta acctggcgga ccgcgagttg gtgcacatga ttaactgggc taagcgggtg 180

ccgggcttcg tggacctggc cctgcacgac caagtgcacc tcctggaatg cgcctggatg 240

gaaatcctca tgatcggcct cgtgtggaga tccatggagc atcccggaaa gctcctgttt 300

gcacccaacc tcctgcttga tcgcaaccag ggaaaatgcg tggaaggggg tgtcgagatt 360

ttcgacatgc tgctcgccac ctcttcccgg ttccggatga tgaatctgca gggagaagag 420

ttcgtgtgtc tgaagtcaat catcctgctg aactccgggg tctatacctt cctgagctcg 480

accctcaagt cactggagga aaaagaccac atccatcgcg tgctcgataa gatcaccgac 540

acccttatcc atctcatggc gaaggctgga ctgaccctgc aacagcagca ccagaggctg 600

gcccagttgc tgctgattct gagccacatc cggcacatgt cgtccaagag gatggaacac 660

ctgtacagca tgaagtgcaa gaacgtcgtg cctctgtccg atctgctcct ggaaatgctg 720

gacgcgcaca gactc 735

<210> 48
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 48
Ser Leu Ala Leu Ser Leu Thr Ala Asp Gln Met Val Ser Ala Leu Leu
1 5 10 15

Asp Ala Glu Pro Pro Ile Leu Tyr Ser Glu Tyr Asp Pro Thr Arg Pro
20 25 30

Phe Ser Glu Ala Ser Met Met Gly Leu Leu Thr Asn Leu Ala Asp Arg
35 40 45

Glu Leu Val His Met Ile Asn Trp Ala Lys Arg Val Pro Gly Phe Val
50 55 60

Asp Leu Thr Leu His Asp Gln Val His Leu Leu Glu Cys Ala Trp Met
65 70 75 80

Glu Ile Leu Met Ile Gly Leu Val Trp Arg Ser Met Glu His Pro Gly
85 90 95

Lys Leu Leu Phe Ala Pro Asn Leu Leu Leu Asp Arg Asn Gln Gly Lys
100 105 110

Cys Val Glu Gly Gly Val Glu Ile Phe Asp Met Leu Leu Ala Thr Ser
115 120 125

Ser Arg Phe Arg Met Met Asn Leu Gln Gly Glu Glu Phe Val Cys Leu
130 135 140

Lys Ser Ile Ile Leu Leu Asn Ser Gly Val Tyr Thr Phe Leu Ser Ser
145 150 155 160

Thr Leu Lys Ser Leu Glu Glu Lys Asp His Ile His Arg Val Leu Asp
165 170 175

Lys Ile Thr Asp Thr Leu Ile His Leu Met Ala Lys Ala Gly Leu Thr
180 185 190

Leu Gln Gln Gln His Gln Arg Leu Ala Gln Leu Leu Leu Ile Leu Ser
195 200 205

His Ile Arg His Met Ser Asn Lys Arg Met Glu His Leu Tyr Ser Met
210 215 220

Lys Cys Lys Asn Val Val Pro Leu Ser Asp Leu Leu Leu Glu Met Leu
225 230 235 240

Asp Ala His Arg Leu
245

<210> 49
<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 49
tcgttggcac tttccctgac tgccgaccag atggtgtccg cccttctgga cgccgagcct 60

ccaattctgt actcggagta cgatccgact cgcccgttct ccgaagccag catgatgggc 120

ctgttgacta acctggcgga ccgcgagttg gtgcacatga ttaactgggc taagcgggtg 180

ccgggcttcg tggacctgac cctgcacgac caagtgcacc tcctggaatg cgcctggatg 240

gaaatcctca tgatcggcct cgtgtggaga tccatggagc atcccggaaa gctcctgttt 300

gcacccaacc tcctgcttga tcgcaaccag ggaaaatgcg tggaaggggg tgtcgagatt 360

ttcgacatgc tgctcgccac ctcttcccgg ttccggatga tgaatctgca gggagaagag 420

ttcgtgtgtc tgaagtcaat catcctgctg aactccgggg tctatacctt cctgagctcg 480

accctcaagt cactggagga aaaagaccac atccatcgcg tgctcgataa gatcaccgac 540

acccttatcc atctcatggc gaaggctgga ctgaccctgc aacagcagca ccagaggctg 600

gcccagttgc tgctgattct gagccacatc cggcacatgt cgaacaagag gatggaacac 660

ctgtacagca tgaagtgcaa gaacgtcgtg cctctgtccg atctgctcct ggaaatgctg 720

gacgcgcaca gactc 735

<210> 50
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 50
Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro
1 5 10 15

Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu Asp
20 25 30

Gly Lys Lys Val Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys Phe
35 40 45

Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val Ala
50 55 60

Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp Tyr

65 70 75 80

Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr
85 90 95

Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Pro Glu
100 105

<210> 51
<211> 158
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 51
Ile Ser Leu Ile Ala Ala Leu Ala Val Asp Tyr Val Ile Gly Met Glu
1 5 10 15

Asn Ala Met Pro Trp Asn Leu Pro Ala Asp Leu Ala Trp Phe Lys Arg
20 25 30

Asn Thr Leu Asn Lys Pro Val Ile Met Gly Arg His Thr Trp Glu Ser
35 40 45

Ile Gly Arg Pro Leu Pro Gly Arg Lys Asn Ile Ile Leu Ser Ser Gln
50 55 60

Pro Ser Thr Asp Asp Arg Val Thr Trp Val Lys Ser Val Asp Glu Ala
65 70 75 80

Ile Ala Ala Cys Gly Asp Val Pro Glu Ile Met Val Ile Gly Gly Gly
85 90 95

Arg Val Ile Glu Gln Phe Leu Pro Lys Ala Gln Lys Leu Tyr Leu Thr
100 105 110

His Ile Asp Ala Glu Val Glu Gly Asp Thr His Phe Pro Asp Tyr Glu

115 120 125

Pro Asp Asp Trp Glu Ser Val Phe Ser Glu Phe His Asp Ala Asp Ala
130 135 140

Gln Asn Ser His Ser Tyr Cys Phe Glu Ile Leu Glu Arg Arg
145 150 155

<210> 52
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /置換="Arg"

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(4)
<223> /註釋=「序列中給定之變異體殘基相對於註解中之彼等在
變異體位置方向不具有優先權」

<400> 52
Arg Xaa Lys Arg
1

<210> 53
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(4)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /置換="Arg"

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(6)
<223> /註釋=「序列中給定之變異體殘基相對於註解中之彼等在
變異體位置方向不具有優先權」

<400> 53
Arg Xaa Xaa Xaa Lys Arg
1 5

<210> 54
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 任何胺基酸

<400> 54
Arg Arg Xaa
1

<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 任何胺基酸

<400> 55
Ile Glu Pro Asp Xaa
1   5

<210> 56
<211> 4
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：XA因子序列」

<220>
<221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> /置換=「Asp」

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(4)
<223> /註釋=「序列中給定之變異體殘基相對於註解中之彼等在
變異體位置方向不具有優先權」

<400> 56
Ile Glu Gly Arg
1

<210> 57
<211> 5
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：腸激酶序列」

<400> 57
Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 58
<211> 6
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：基因酶序列」

<400> 58
Pro Gly Ala Ala His Tyr
1 5

<210> 59
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /置換「Ala」

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(5)
<223> /註釋=「序列中給定之變異體殘基相對於註解中之彼等在
變異體位置方向不具有優先權」

<400> 59
Leu Pro Xaa Thr Gly
1 5

<210> 60
<211> 7

<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：PreScission蛋白酶序列」

<400> 60
Leu Glu Val Phe Gln Gly Pro
1 5

<210> 61
<211> 6
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：凝血酶序列」

<400> 61
Leu Val Pro Arg Gly Ser
1 5

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述： TEV蛋白酶序列」

<400> 62
Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
1 5

<210> 63
<211> 2
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述： 彈性蛋白酶1序列」

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /置換="Gly" 或 "Ser" 或 "Val"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(2)
<223> /註釋=「序列中給定之變異體殘基相對於註解中之彼等在
變異體位置方向不具有優先權」

<400> 63
Ala Xaa
1

<210> 64
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 64
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro
20

<210> 65
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 65
Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro
20

<210> 66
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 66
Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser
20

<210> 67
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 67
Met Ala Gln Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Thr Glu Leu Ala Lys Pro
1 5 10 15

Gly Ala Ala Val Lys
20

<210> 68
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 68
Met Arg Phe Leu Ala Ala Thr Phe Leu Leu Leu Ala Leu Ser Thr Ala
1 5 10 15

Ala Gln Ala

<210> 69
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 69
Met Gly Leu Leu Gln Leu Leu Ala Phe Ser Phe Leu Ala Leu Cys Arg
1 5 10 15

Ala Arg Val Arg Ala
20

<210> 70
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 70
Met Leu Leu Ala Trp Val Gln Ala Phe Leu Val Ser Asn Met Leu Leu
1 5 10 15

Ala Glu Ala Tyr Gly
20

<210> 71
<211> 21
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 71
Met Lys Phe Gln Gly Pro Leu Ala Cys Leu Leu Leu Ala Leu Cys Leu
1 5 10 15

Gly Ser Gly Glu Ala
20

<210> 72
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 72
Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro
20

<210> 73
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 73
Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
20 25 30

Asp Glu Asp
35

<210> 74
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 74
Lys Asp Glu Leu
1

<210> 75
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(4)
<223> 任何胺基酸

<400> 75
Lys Lys Xaa Xaa
1

<210> 76
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 任何胺基酸 except Pro, Ser, 或 Thr

<220>
<221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /置換="Thr"

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(3)
<223> /註釋=「序列中給定之變異體殘基相對於註解中之彼等在
變異體位置方向不具有優先權」

<400> 76
Asn Xaa Ser
1

<210> 77
<211> 46
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 77
Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln
1 5 10 15

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
20 25 30

Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn
35 40 45

<210> 78
<211> 36
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 78
Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln
1 5 10 15

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
20 25 30

Leu His Thr Gly
35

<210> 79
<211> 32
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 79
Met His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser
1 5 10 15

Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Thr Gly
20 25 30

<210> 80
<211> 31
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 80
Met His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser
1 5 10 15

Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Thr
20 25 30

<210> 81
<211> 24
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 81
Met Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe
1 5 10 15

Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg
20

<210> 82
<211> 27
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 82
Met Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly
1 5 10 15

Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Thr Gly
20 25

<210> 83
<211> 12
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 83
Met Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe
1 5 10

<210> 84
<211> 59
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 84
His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys
1 5 10 15

Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu
20 25 30

His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Thr Ala Ser
35 40 45

Ala Glu Ala Arg His Ile Arg Ala Glu Met Gly
50 55

<210> 85
<211> 59
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 85
His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys
1 5 10 15

Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu
20 25 30

His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Met Ala Leu
35 40 45

Glu Lys Met Ala Leu Glu Lys Met Ala Leu Glu
50 55

<210> 86
<211> 49
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 86
His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys
1 5 10 15

Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu
20 25 30

His Thr Gly Met Ala Leu Glu Lys Met Ala Leu Glu Lys Met Ala Leu
35 40 45

Glu

<210> 87
<211> 45
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 87
His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe
1 5 10 15

Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Thr Gly Met
20 25 30

Ala Leu Glu Lys Met Ala Leu Glu Lys Met Ala Leu Glu
35 40 45

<210> 88
<211> 37
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 88
Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr
1 5 10 15

Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg Met Ala Leu Glu Lys Met Ala Leu Glu
20 25 30

Lys Met Ala Leu Glu
35

<210> 89
<211> 25
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 89
Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Met Ala Leu Glu Lys
1 5 10 15

Met Ala Leu Glu Lys Met Ala Leu Glu
20 25

<210> 90
<211> 45
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 90

His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe His Cys Asn Gln Cys
1 5 10 15

Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu
20 25 30

His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn
35 40 45

<210> 91
<211> 14
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 91
Met Ala Leu Glu Lys Met Ala Leu Glu Lys Met Ala Leu Glu
1 5 10

<210> 92
<211> 753
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 92
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Arg Ser Ser Leu Ala Leu Ser Leu Thr Ala Asp
20 25 30

Gln Met Val Ser Ala Leu Leu Asp Ala Glu Pro Pro Ile Leu Tyr Ser
35 40 45

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

Leu Thr Asn Leu Ala Asp Arg Glu Leu Val His Met Ile Asn Trp Ala
65 70 75 80

Lys Arg Val Pro Gly Phe Val Asp Leu Ala Leu His Asp Gln Val His
85 90 95

Leu Leu Glu Cys Ala Trp Met Glu Ile Leu Met Ile Gly Leu Val Trp
100 105 110

Arg Ser Met Glu His Pro Gly Lys Leu Leu Phe Ala Pro Asn Leu Leu
115 120 125

Leu Asp Arg Asn Gln Gly Lys Cys Val Glu Gly Gly Val Glu Ile Phe
130 135 140

Asp Met Leu Leu Ala Thr Ser Ser Arg Phe Arg Met Met Asn Leu Gln
145 150 155 160

Gly Glu Glu Phe Val Cys Leu Lys Ser Ile Ile Leu Leu Asn Ser Gly
165 170 175

Val Tyr Thr Phe Leu Ser Ser Thr Leu Lys Ser Leu Glu Glu Lys Asp
180 185 190

His Ile His Arg Val Leu Asp Lys Ile Thr Asp Thr Leu Ile His Leu
195 200 205

Met Ala Lys Ala Gly Leu Thr Leu Gln Gln Gln His Gln Arg Leu Ala
210 215 220

Gln Leu Leu Leu Ile Leu Ser His Ile Arg His Met Ser Ser Lys Arg
225 230 235 240

Met Glu His Leu Tyr Ser Met Lys Cys Lys Asn Val Val Pro Leu Ser
245 250 255

Asp Leu Leu Leu Glu Met Leu Asp Ala His Arg Leu Gly Thr Gly Ala
260 265 270

Glu Asp Pro Arg Pro Ser Arg Lys Arg Arg Ser Leu Gly Asp Val Gly
275 280 285

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
290 295 300

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
305 310 315 320

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
325 330 335

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
340 345 350

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
355 360 365

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
370 375 380

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
405 410 415

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
420 425 430

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
435 440 445

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
450 455 460

Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
465 470 475 480

Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
485 490 495

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
500 505 510

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
515 520 525

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
530 535 540

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
545 550 555 560

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
565 570 575

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
580 585 590

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
595 600 605

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
610 615 620

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
625 630 635 640

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
645 650 655

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
660 665 670

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
675 680 685

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
690 695 700

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
705 710 715 720

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
725 730 735

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
740 745 750

Arg

<210> 93
<211> 843
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 93
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Arg Ser Ser Leu Ala Leu Ser Leu Thr Ala Asp
20 25 30

Gln Met Val Ser Ala Leu Leu Asp Ala Glu Pro Pro Ile Leu Tyr Ser
35 40 45

```
Glu Tyr Asp Pro Thr Arg Pro Phe Ser Glu Ala Ser Met Met Gly Leu
    50                  55                  60

Leu Thr Asn Leu Ala Asp Arg Glu Leu Val His Met Ile Asn Trp Ala
65                  70                  75                  80

Lys Arg Val Pro Gly Phe Val Asp Leu Ala Leu His Asp Gln Val His
                85                  90                  95

Leu Leu Glu Cys Ala Trp Met Glu Ile Leu Met Ile Gly Leu Val Trp
            100                 105                 110

Arg Ser Met Glu His Pro Gly Lys Leu Leu Phe Ala Pro Asn Leu Leu
        115                 120                 125

Leu Asp Arg Asn Gln Gly Lys Cys Val Glu Gly Gly Val Glu Ile Phe
    130                 135                 140

Asp Met Leu Leu Ala Thr Ser Ser Arg Phe Arg Met Met Asn Leu Gln
145                 150                 155                 160

Gly Glu Glu Phe Val Cys Leu Lys Ser Ile Ile Leu Leu Asn Ser Gly
                165                 170                 175

Val Tyr Thr Phe Leu Ser Ser Thr Leu Lys Ser Leu Glu Glu Lys Asp
            180                 185                 190

His Ile His Arg Val Leu Asp Lys Ile Thr Asp Thr Leu Ile His Leu
        195                 200                 205

Met Ala Lys Ala Gly Leu Thr Leu Gln Gln Gln His Gln Arg Leu Ala
    210                 215                 220

Gln Leu Leu Leu Ile Leu Ser His Ile Arg His Met Ser Ser Lys Arg
225                 230                 235                 240

Met Glu His Leu Tyr Ser Met Lys Cys Lys Asn Val Val Pro Leu Ser
                245                 250                 255
```

Asp Leu Leu Leu Glu Met Leu Asp Ala His Arg Leu Gly Thr Gly Ala
260 265 270

Glu Asp Pro Arg Pro Ser Arg Lys Arg Arg Ser Leu Gly Asp Val Gly
275 280 285

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
290 295 300

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
305 310 315 320

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
325 330 335

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
340 345 350

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
355 360 365

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
370 375 380

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
405 410 415

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
420 425 430

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
435 440 445

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
450 455 460

Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
465 470 475 480

Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
485 490 495

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
500 505 510

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
515 520 525

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
530 535 540

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
545 550 555 560

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
565 570 575

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
580 585 590

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
595 600 605

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
610 615 620

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
625 630 635 640

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
645 650 655

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
660 665 670

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
675 680 685

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
690 695 700

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
705 710 715 720

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
725 730 735

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
740 745 750

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765

Gly Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn
770 775 780

Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile
785 790 795 800

Lys Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Thr
805 810 815

Ala Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu Met Gly Gly Lys Pro
820 825 830

Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr
835 840

<210> 94
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 94
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg
500 505 510

Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
515 520 525

Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
530 535 540

His Leu Cys Asn Thr Ala Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu
545 550 555 560

Met Gly Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr
565 570 575

<210> 95
<211> 560
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 95
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg
485 490 495

Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
500 505 510

Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
515 520 525

His Leu Cys Asn Thr Ala Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu
530 535 540

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

<210> 96
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 96
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg Lys Gly Gly Gly Ser Lys Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Gly Gly Gly Ser Lys Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg
500 505 510

Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
515 520 525

Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
530 535 540

His Leu Cys Asn Thr Ala Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu
545 550 555 560

Met Gly Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr
565 570 575

<210> 97
<211> 570
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 97
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Arg Ser Ser Leu Ala His Lys Arg Ser His Thr
20 25 30

Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln
35 40 45

Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Thr Gly Glu Lys Pro
50 55 60

Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Thr Ala Ser Ala Glu Ala Arg His Ile
65 70 75 80

Lys Ala Glu Met Gly Gly Thr Gly Ala Glu Asp Pro Arg Pro Ser Arg
85 90 95

Lys Arg Arg Ser Leu Gly Asp Val Gly Glu Ile Val Met Thr Gln Ser
100 105 110

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
115 120 125

```
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
    130                 135                 140

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe
            180                 185                 190

Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
        195                 200                 205

Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
225                 230                 235                 240

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu
                245                 250                 255

Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
            260                 265                 270

Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser
        275                 280                 285

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln
    290                 295                 300

Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
305                 310                 315                 320

Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
                325                 330                 335
```

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala
340 345 350

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
355 360 365

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
370 375 380

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
385 390 395 400

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
405 410 415

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
420 425 430

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
435 440 445

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
450 455 460

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
465 470 475 480

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
485 490 495

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
500 505 510

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
515 520 525

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
530 535 540

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
545 550 555 560

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
565 570

<210> 98
<211> 565
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 98
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe
20 25 30

Gln Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu
35 40 45

Arg His Ile Lys Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu
50 55 60

Cys Asn Thr Ala Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu Met Gly
65 70 75 80

Gly Thr Gly Ala Glu Asp Pro Arg Pro Ser Arg Lys Arg Arg Ser Leu
85 90 95

Gly Asp Val Gly Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
100 105 110

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
115 120 125

Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
130 135 140

Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala
145 150 155 160

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
165 170 175

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn
180 185 190

Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
195 200 205

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
210 215 220

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
225 230 235 240

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val
245 250 255

Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val
260 265 270

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

Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu
290 295 300

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His
305 310 315 320

Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
325 330 335

Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
340 345 350

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
355 360 365

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
370 375 380

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
385 390 395 400

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
405 410 415

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
420 425 430

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
435 440 445

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
450 455 460

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
465 470 475 480

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
485 490 495

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
500 505 510

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
515 520 525

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
530 535 540

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
545 550 555 560

Ala Leu Pro Pro Arg
565

<210> 99
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 99
Lys Gly Gly Gly Ser Lys Gly Gly Gly Thr Lys Gly Gly Gly Ser Lys
1 5 10 15

<210> 100
<211> 59
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> source
<223> /註釋=「未知序列之描述：IKZF3序列」

<400> 100
His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln Cys
1 5 10 15

Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu
20 25 30

His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Thr Ala Ser
35 40 45

Ala Glu Ala Arg His Ile Ser Ala Glu Met Gly
50 55

<210> 101
<211> 459
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 101
Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln
1 5 10 15

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
20 25 30

Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Thr Ala
35 40 45

Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu Met Gly Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Ala Glu Pro
65 70 75 80

Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu
85 90 95

Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp Gln Glu
100 105 110

Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp
115 120 125

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

Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala
145 150 155 160

Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala
165 170 175

Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys
180 185 190

Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys
195 200 205

Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro
210 215 220

Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu
225 230 235 240

Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser
245 250 255

Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys
260 265 270

Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro
275 280 285

Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn
290 295 300

Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly
305 310 315 320

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val
325 330 335

Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly
340 345 350

Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val
355 360 365

Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly
370 375 380

Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala
385 390 395 400

Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val
405 410 415

Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr
420 425 430

Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp
435 440 445

Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
450 455

<210> 102
<211> 715
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 102
Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln
1 5 10 15

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
20 25 30

```
Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Thr Ala
        35                  40                  45

Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu Met Gly Gly Gly Gly Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Ala Glu Pro
65                  70                  75                  80

Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu
                85                  90                  95

Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp Gln Glu
            100                 105                 110

Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp
        115                 120                 125

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

Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala
145                 150                 155                 160

Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala
                165                 170                 175

Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys
            180                 185                 190

Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys
        195                 200                 205

Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro
    210                 215                 220

Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu
225                 230                 235                 240
```

Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser
245 250 255

Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys
260 265 270

Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro
275 280 285

Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn
290 295 300

Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Ser Gly
305 310 315 320

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val
325 330 335

Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly
340 345 350

Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val
355 360 365

Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly
370 375 380

Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala
385 390 395 400

Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val
405 410 415

Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr
420 425 430

Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp
435 440 445

Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu Gly Ser Ser Gly Ser
450 455 460

Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Val Ser Lys
465 470 475 480

Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp
485 490 495

Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly
500 505 510

Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly
515 520 525

Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Phe Gly Tyr Gly
530 535 540

Leu Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe
545 550 555 560

Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe
565 570 575

Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu
580 585 590

Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys
595 600 605

Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser
610 615 620

His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Val
625 630 635 640

Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala
645 650 655

Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu
660 665 670

Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro
675 680 685

Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala
690 695 700

Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
705 710 715

<210> 103
<211> 709
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 103
Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln
1 5 10 15

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
20 25 30

Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Thr Ala
35 40 45

Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu Met Gly Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Ala Glu Pro
65 70 75 80

Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu
85 90 95

Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp Gln Glu
100 105 110

Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp
115 120 125

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

Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala
145 150 155 160

Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala
165 170 175

Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys
180 185 190

Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys
195 200 205

Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro
210 215 220

Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu
225 230 235 240

Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser
245 250 255

Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys
260 265 270

Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro
275 280 285

Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn
290 295 300

Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly
305 310 315 320

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val
325 330 335

Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly
340 345 350

Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val
355 360 365

Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly
370 375 380

Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala
385 390 395 400

Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val
405 410 415

Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr
420 425 430

Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp
435 440 445

Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser
450 455 460

Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Asp Phe Lys Asn
465 470 475 480

Leu Ile Trp Leu Lys Glu Val Asp Ser Thr Gln Glu Arg Leu Lys Glu
485 490 495

Trp Asn Val Ser Tyr Gly Thr Ala Leu Val Ala Asp Arg Gln Thr Lys
500 505 510

Gly Arg Gly Gly Leu Gly Arg Lys Trp Leu Ser Gln Glu Gly Gly Leu
515 520 525

Tyr Phe Ser Phe Leu Leu Asn Pro Lys Glu Phe Glu Asn Leu Leu Gln
530 535 540

Leu Pro Leu Val Leu Gly Leu Ser Val Ser Glu Ala Leu Glu Glu Ile
545 550 555 560

Thr Glu Ile Pro Phe Ser Leu Lys Trp Pro Asn Asp Val Tyr Phe Gln
565 570 575

Glu Lys Lys Val Ser Gly Val Leu Cys Glu Leu Ser Lys Asp Lys Leu
580 585 590

Ile Val Gly Ile Gly Ile Asn Val Asn Gln Arg Glu Ile Pro Glu Glu
595 600 605

Ile Lys Asp Arg Ala Thr Thr Leu Tyr Glu Ile Thr Gly Lys Asp Trp
610 615 620

Asp Arg Lys Glu Val Leu Leu Lys Val Leu Lys Arg Ile Ser Glu Asn
625 630 635 640

Leu Lys Lys Phe Lys Glu Lys Ser Phe Lys Glu Phe Lys Gly Lys Ile
645 650 655

Glu Ser Lys Met Leu Tyr Leu Gly Glu Glu Val Lys Leu Leu Gly Glu
660 665 670

Gly Lys Ile Thr Gly Lys Leu Val Gly Leu Ser Glu Lys Gly Gly Ala
675 680 685

Leu Ile Leu Thr Glu Glu Gly Ile Lys Glu Ile Leu Ser Gly Glu Phe
690 695 700

Ser Leu Arg Arg Ser
705

<210> 104
<211> 726
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 104
Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln
1 5 10 15

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
20 25 30

Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Thr Ala
35 40 45

Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu Met Gly Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Ala Glu Pro
65 70 75 80

Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu
85 90 95

Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp Gln Glu
100 105 110

Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp
115 120 125

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

Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala
145 150 155 160

Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala
165 170 175

Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys
180 185 190

Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys
195 200 205

Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro
210 215 220

Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu
225 230 235 240

Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser
245 250 255

Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys
260 265 270

Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro
275 280 285

Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn
290 295 300

Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly
305 310 315 320

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val
325 330 335

Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly
340 345 350

Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val
355 360 365

Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly
370 375 380

Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala
385 390 395 400

Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val
405 410 415

Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr
420 425 430

Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp
435 440 445

Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser
450 455 460

Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Pro Ile Pro
465 470 475 480

Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Gly Ser Gly Met Asp Phe Lys
485 490 495

Asn Leu Ile Trp Leu Lys Glu Val Asp Ser Thr Gln Glu Arg Leu Lys
500 505 510

Glu Trp Asn Val Ser Tyr Gly Thr Ala Leu Val Ala Asp Arg Gln Thr
515 520 525

Lys Gly Arg Gly Gly Leu Gly Arg Lys Trp Leu Ser Gln Glu Gly Gly
530 535 540

Leu Tyr Phe Ser Phe Leu Leu Asn Pro Lys Glu Phe Glu Asn Leu Leu
545 550 555 560

Gln Leu Pro Leu Val Leu Gly Leu Ser Val Ser Glu Ala Leu Glu Glu
565 570 575

Ile Thr Glu Ile Pro Phe Ser Leu Lys Trp Pro Asn Asp Val Tyr Phe
580 585 590

Gln Glu Lys Lys Val Ser Gly Val Leu Cys Glu Leu Ser Lys Asp Lys
595 600 605

Leu Ile Val Gly Ile Gly Ile Asn Val Asn Gln Arg Glu Ile Pro Glu
610 615 620

Glu Ile Lys Asp Arg Ala Thr Thr Leu Tyr Glu Ile Thr Gly Lys Asp
625 630 635 640

Trp Asp Arg Lys Glu Val Leu Leu Lys Val Leu Lys Arg Ile Ser Glu
645 650 655

Asn Leu Lys Lys Phe Lys Glu Lys Ser Phe Lys Glu Phe Lys Gly Lys
660 665 670

Ile Glu Ser Lys Met Leu Tyr Leu Gly Glu Glu Val Lys Leu Leu Gly
675 680 685

Glu Gly Lys Ile Thr Gly Lys Leu Val Gly Leu Ser Glu Lys Gly Gly
690 695 700

Ala Leu Ile Leu Thr Glu Glu Gly Ile Lys Glu Ile Leu Ser Gly Glu
705 710 715 720

Phe Ser Leu Arg Arg Ser
725

<210> 105
<211> 726
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 105
Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln
1 5 10 15

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
20 25 30

Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Thr Ala
35 40 45

Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu Met Gly Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Ala Glu Pro
65 70 75 80

Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu
85 90 95

Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp Gln Glu
100 105 110

Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp
115 120 125

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

Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala
145 150 155 160

Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala
165 170 175

Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys
180 185 190

Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys
195 200 205

Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro
210 215 220

Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu
225 230 235 240

Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser
245 250 255

Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys
260 265 270

Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro
275 280 285

Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn
290 295 300

Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly
305 310 315 320

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val
325 330 335

Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly
340 345 350

Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val
355 360 365

Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly
370 375 380

Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala
385 390 395 400

Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val
405 410 415

Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr
420 425 430

Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp
435 440 445

Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser
450 455 460

Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Met Asp Phe Lys
485 490 495

Asn Leu Ile Trp Leu Lys Glu Val Asp Ser Thr Gln Glu Arg Leu Lys
500 505 510

Glu Trp Asn Val Ser Tyr Gly Thr Ala Leu Val Ala Asp Arg Gln Thr
515 520 525

Lys Gly Arg Gly Gly Leu Gly Arg Lys Trp Leu Ser Gln Glu Gly Gly
530 535 540

Leu Tyr Phe Ser Phe Leu Leu Asn Pro Lys Glu Phe Glu Asn Leu Leu
545 550 555 560

Gln Leu Pro Leu Val Leu Gly Leu Ser Val Ser Glu Ala Leu Glu Glu
565 570 575

Ile Thr Glu Ile Pro Phe Ser Leu Lys Trp Pro Asn Asp Val Tyr Phe
580 585 590

Gln Glu Lys Lys Val Ser Gly Val Leu Cys Glu Leu Ser Lys Asp Lys
595 600 605

Leu Ile Val Gly Ile Gly Ile Asn Val Asn Gln Arg Glu Ile Pro Glu
610 615 620

Glu Ile Lys Asp Arg Ala Thr Thr Leu Tyr Glu Ile Thr Gly Lys Asp
625 630 635 640

Trp Asp Arg Lys Glu Val Leu Leu Lys Val Leu Lys Arg Ile Ser Glu
645 650 655

Asn Leu Lys Lys Phe Lys Glu Lys Ser Phe Lys Glu Phe Lys Gly Lys
660 665 670

Ile Glu Ser Lys Met Leu Tyr Leu Gly Glu Glu Val Lys Leu Leu Gly
675 680 685

Glu Gly Lys Ile Thr Gly Lys Leu Val Gly Leu Ser Glu Lys Gly Gly
690 695 700

Ala Leu Ile Leu Thr Glu Glu Gly Ile Lys Glu Ile Leu Ser Gly Glu
705 710 715 720

Phe Ser Leu Arg Arg Ser
725

<210> 106
<211> 709
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 106
Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln Cys Asn Gln
1 5 10 15

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
20 25 30

Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys Asn Thr Ala
35 40 45

Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu Met Gly Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Ala Glu Pro
65 70 75 80

Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu
85 90 95

Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp Gln Glu
100 105 110

Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp
115 120 125

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

Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala
145 150 155 160

Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala
165 170 175

Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys
180 185 190

Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys
195 200 205

Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro
210 215 220

Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu
225 230 235 240

Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser
245 250 255

Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys
260 265 270

Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro
275 280 285

Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn
290 295 300

Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly
305 310 315 320

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val
325 330 335

Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly
340 345 350

Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val
355 360 365

Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly
370 375 380

Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala
385 390 395 400

Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val
405 410 415

Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr
420 425 430

Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp
435 440 445

Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu Ser Gly Ser Glu Thr
450 455 460

Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Met Asp Phe Lys Asn
465 470 475 480

Leu Ile Trp Leu Lys Glu Val Asp Ser Thr Gln Glu Arg Leu Lys Glu
485 490 495

Trp Asn Val Ser Tyr Gly Thr Ala Leu Val Ala Asp Arg Gln Thr Lys
500 505 510

Gly Arg Gly Gly Leu Gly Arg Lys Trp Leu Ser Gln Glu Gly Gly Leu
515 520 525

Tyr Phe Ser Phe Leu Leu Asn Pro Lys Glu Phe Glu Asn Leu Leu Gln
530 535 540

Leu Pro Leu Val Leu Gly Leu Ser Val Ser Glu Ala Leu Glu Glu Ile
545 550 555 560

Thr Glu Ile Pro Phe Ser Leu Lys Trp Pro Asn Asp Val Tyr Phe Gln
565 570 575

Glu Lys Lys Val Ser Gly Val Leu Cys Glu Leu Ser Lys Asp Lys Leu
580 585 590

Ile Val Gly Ile Gly Ile Asn Val Asn Gln Arg Glu Ile Pro Glu Glu
595 600 605

Ile Lys Asp Arg Ala Thr Thr Leu Tyr Glu Ile Thr Gly Lys Asp Trp
610 615 620

Asp Arg Lys Glu Val Leu Leu Lys Val Leu Lys Arg Ile Ser Glu Asn
625 630 635 640

Leu Lys Lys Phe Lys Glu Lys Ser Phe Lys Glu Phe Lys Gly Lys Ile
645 650 655

Glu Ser Lys Met Leu Tyr Leu Gly Glu Glu Val Lys Leu Leu Gly Glu
660 665 670

Gly Lys Ile Thr Gly Lys Leu Val Gly Leu Ser Glu Lys Gly Gly Ala
675 680 685

Leu Ile Leu Thr Glu Glu Gly Ile Lys Glu Ile Leu Ser Gly Glu Phe
690 695 700

Ser Leu Arg Arg Ser
705

<210> 107
<211> 633
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 107

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu Glu Ala
35 40 45

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

Thr Gln Ala Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp
65 70 75 80

Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro
85 90 95

Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg
100 105 110

Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly
115 120 125

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
130 135 140

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro
145 150 155 160

Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys
165 170 175

Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met
180 185 190

Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu
195 200 205

Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu
210 215 220

Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys
225 230 235 240

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
245 250 255

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His
260 265 270

Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe
275 280 285

Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His
290 295 300

Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe
305 310 315 320

Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr
325 330 335

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn
340 345 350

Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala
355 360 365

Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met
385 390 395 400

Asp Phe Lys Asn Leu Ile Trp Leu Lys Glu Val Asp Ser Thr Gln Glu
405 410 415

Arg Leu Lys Glu Trp Asn Val Ser Tyr Gly Thr Ala Leu Val Ala Asp
420 425 430

Arg Gln Thr Lys Gly Arg Gly Gly Leu Gly Arg Lys Trp Leu Ser Gln
435 440 445

Glu Gly Gly Leu Tyr Phe Ser Phe Leu Leu Asn Pro Lys Glu Phe Glu
450 455 460

Asn Leu Leu Gln Leu Pro Leu Val Leu Gly Leu Ser Val Ser Glu Ala
465 470 475 480

Leu Glu Glu Ile Thr Glu Ile Pro Phe Ser Leu Lys Trp Pro Asn Asp
485 490 495

Val Tyr Phe Gln Glu Lys Lys Val Ser Gly Val Leu Cys Glu Leu Ser
500 505 510

Lys Asp Lys Leu Ile Val Gly Ile Gly Ile Asn Val Asn Gln Arg Glu
515 520 525

Ile Pro Glu Glu Ile Lys Asp Arg Ala Thr Thr Leu Tyr Glu Ile Thr
530 535 540

Gly Lys Asp Trp Asp Arg Lys Glu Val Leu Leu Lys Val Leu Lys Arg
545 550 555 560

Ile Ser Glu Asn Leu Lys Lys Phe Lys Glu Lys Ser Phe Lys Glu Phe
565 570 575

Lys Gly Lys Ile Glu Ser Lys Met Leu Tyr Leu Gly Glu Glu Val Lys
580 585 590

Leu Leu Gly Glu Gly Lys Ile Thr Gly Lys Leu Val Gly Leu Ser Glu
595 600 605

Lys Gly Gly Ala Leu Ile Leu Thr Glu Glu Gly Ile Lys Glu Ile Leu
610 615 620

Ser Gly Glu Phe Ser Leu Arg Arg Ser
625 630

<210> 108
<211> 650
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 108
Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu Glu Ala
35 40 45

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

Thr Gln Ala Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp
65 70 75 80

Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro
85 90 95

Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg
100 105 110

Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly
115 120 125

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
130 135 140

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro
145 150 155 160

Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys
165 170 175

Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met
180 185 190

Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu
195 200 205

Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu
210 215 220

Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys
225 230 235 240

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
245 250 255

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His
260 265 270

Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe
275 280 285

Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His
290 295 300

Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe
305 310 315 320

Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr
325 330 335

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn
340 345 350

Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala
355 360 365

Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
385 390 395 400

Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Gly Ser Gly
405 410 415

Met Asp Phe Lys Asn Leu Ile Trp Leu Lys Glu Val Asp Ser Thr Gln
420 425 430

Glu Arg Leu Lys Glu Trp Asn Val Ser Tyr Gly Thr Ala Leu Val Ala
435 440 445

Asp Arg Gln Thr Lys Gly Arg Gly Gly Leu Gly Arg Lys Trp Leu Ser
450 455 460

Gln Glu Gly Gly Leu Tyr Phe Ser Phe Leu Leu Asn Pro Lys Glu Phe
465 470 475 480

Glu Asn Leu Leu Gln Leu Pro Leu Val Leu Gly Leu Ser Val Ser Glu
485 490 495

Ala Leu Glu Glu Ile Thr Glu Ile Pro Phe Ser Leu Lys Trp Pro Asn
500 505 510

Asp Val Tyr Phe Gln Glu Lys Lys Val Ser Gly Val Leu Cys Glu Leu
515 520 525

Ser Lys Asp Lys Leu Ile Val Gly Ile Gly Ile Asn Val Asn Gln Arg
530 535 540

Glu Ile Pro Glu Glu Ile Lys Asp Arg Ala Thr Thr Leu Tyr Glu Ile
545 550 555 560

Thr Gly Lys Asp Trp Asp Arg Lys Glu Val Leu Leu Lys Val Leu Lys
565 570 575

Arg Ile Ser Glu Asn Leu Lys Lys Phe Lys Glu Lys Ser Phe Lys Glu
580 585 590

Phe Lys Gly Lys Ile Glu Ser Lys Met Leu Tyr Leu Gly Glu Glu Val
595 600 605

Lys Leu Leu Gly Glu Gly Lys Ile Thr Gly Lys Leu Val Gly Leu Ser
610 615 620

Glu Lys Gly Gly Ala Leu Ile Leu Thr Glu Glu Gly Ile Lys Glu Ile
625 630 635 640

Leu Ser Gly Glu Phe Ser Leu Arg Arg Ser
645 650

<210> 109
<211> 59
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 109
His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe His Cys Asn Gln Cys
1 5 10 15

Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu
20 25 30

His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro Phe Cys Ser Ala Gly Gln
35 40 45

Val Met Ser His His Val Pro Pro Met Glu Asp
50 55

<210> 110
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 110
cagtcagtgg gcctcggcgg ccaagcttgg caatccggta ctgttggtga agccattcac 60

catgcataaa aggagtcaca ctggtgaacg ccccttccac tgtaaccagt gtggagcttc 120

ttttactcag aagggcaacc ttctgagaca cataaagtta cactctggag agaagccgtt 180

caaatgtcct ttctgtagcg ctgggcaggt catgagtcac catgtacctc ctatggaaga 240

tggtggtggc gggagcggag gtggaggcac gggcggtgga ggttcgggga acgttatgct 300

ggaaatgcta gaatataa 318

<210> 111
<211> 1814
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 111
ccatttcagg tgtcgtgagc ggccgctcta gagccgaatt cggatccatg gccctccctg 60

tcaccgccct gctgcttccg ctggctcttc tgctccacgc cgctcggccc gaaattgtga 120

tgacccagtc acccgccact cttagccttt cacccggtga gcgcgcaacc ctgtcttgca 180

gagcctccca agacatctca aaatacctta attggtatca acagaagccc ggacaggctc 240

ctcgccttct gatctaccac accagccggc tccattctgg aatccctgcc aggttcagcg 300

gtagcggatc tgggaccgac tacaccctca ctatcagctc actgcagcca gaggacttcg 360

ctgtctattt ctgtcagcaa gggaacaccc tgccctacac ctttggacag ggcaccaagc 420

tcgagattaa aggtggaggt ggcagcggag gaggtgggtc cggcggtgga ggaagccagg 480

tccaactcca agaaagcgga ccgggtcttg tgaagccatc agaaactctt tcactgactt 540

gtactgtgag cggagtgtct ctccccgatt acggggtgtc ttggatcaga cagccaccgg 600

ggaagggtct ggaatggatt ggagtgattt ggggctcaga gactacttac taccaatcat 660

ccctcaagtc tcgcgtcacc atctcaaagg acaactctaa gaatcaggtg tcactgaaac 720

tgtcatctgt gaccgcagcc gacaccgccg tgtactattg cgctaagcat tactattatg 780

gcgggagcta cgcaatggat tactggggac agggtactct ggtcaccgtg tccagcacca 840

ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag cctctgtccc 900

tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg ggtcttgact 960

tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc ctgctgcttt 1020

cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac atctttaagc 1080

aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca tgccggttcc 1140

cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc gcagatgctc 1200

cagcctacca gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt cggagagagg 1260

agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg aagccgcgca 1320

gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg gcagaagcct 1380

atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac ggactgtacc 1440

agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag gccctgccgc 1500

ctcggggtgg tggcgggagc ggaggtggag gcacgggcgg tggaggttcg gggcataaaa 1560

ggagtcacac tggtgaacgc cccttccact gtaaccagtg tggagcttct tttactcaga 1620

agggcaacct tctgagacac ataaagttac actctggaga gaagccgttc aaatgtcctt 1680

tctgtagcgc tgggcaggtc atgagtcacc atgtacctcc tatggaagat taagtcgacg 1740

cgtaacccag ctttcttgta caaagtggtt gatatccagc acagtggcgg cgcgccattc 1800

cgcccctctc cctc 1814

<210> 112
<211> 561
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 112
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Gly Gly Gly Gly Ser Gly His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro
500 505 510

Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu
515 520 525

Leu Arg His Ile Lys Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro
530 535 540

Phe Cys Ser Ala Gly Gln Val Met Ser His His Val Pro Pro Met Glu
545 550 555 560

Asp

<210> 113
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 113
His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe His Cys Asn Gln Cys
1 5 10 15

Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu
20 25 30

His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro Phe Cys Ser
35 40 45

<210> 114
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 114
Ala Gly Gln Val Met Ser His His Val Pro Pro Met Glu Asp
1 5 10

<210> 115

<400> 115
000

<210> 116

<400> 116
000

<210> 117

<400> 117
000

<210> 118

<400> 118
000

<210> 119

<400> 119
000

<210> 120

<400> 120
000

<210> 121

<400> 121
000

<210> 122

<400> 122
000

<210> 123
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 123
Arg Thr Lys Arg
1

<210> 124

<400> 124
000

<210> 125
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 125
Gly Thr Gly Ala Glu Asp Pro Arg Pro Ser Arg Lys Arg Arg Ser Leu
1 5 10 15

Gly Asp Val Gly
20

<210> 126
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 126
ggaaccggcg cggaagaccc ccggccctcc aggaagcgaa ggtccctcgg agacgtgggt 60

<210> 127
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 127
Gly Thr Gly Ala Glu Asp Pro Arg Pro Ser Arg Lys Arg Arg
1 5 10

<210> 128
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 128
ggaaccggcg cggaagaccc ccggccctcc aggaagcgaa gg 42

<210> 129
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 129
Leu Gln Trp Leu Glu Gln Gln Val Ala Lys Arg Arg Thr Lys Arg
1 5 10 15

<210> 130
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 130
ctgcaatggc tggagcagca ggtggcgaag cggagaacta agcgg 45

<210> 131

<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 131
Gly Thr Gly Ala Glu Asp Pro Arg Pro Ser Arg Lys Arg Arg Ser Leu
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 132
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 132
ggcacaggtg ccgaggaccc tcggccaagc cgcaaaagga ggtcacttgg cggc 54

<210> 133
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 133
Gly Thr Gly Ala Glu Asp Pro Arg Pro Ser Arg Lys Arg Arg Ser Leu
1 5 10 15

Gly

<210> 134
<211> 51

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 134
ggaaccggag cagaagatcc cagaccaagc cggaaaaggc ggtccctggg t 51

<210> 135
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 135
Ser Leu Asn Leu Thr Glu Ser His Asn Ser Arg Lys Lys Arg
1 5 10

<210> 136
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 136
agtctcaatt tgactgagtc acacaattcc aggaagaaaa gg 42

<210> 137
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 137
Cys Lys Ile Asn Gly Tyr Pro Lys Arg Gly Arg Lys Arg Arg
1 5 10

<210> 138
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 138
tgcaagatca acggctaccc taagaggggc agaaagcggc gg 42

<210> 139
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 139
cgtactaaaa ga 12

<210> 140
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 140
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Arg Ser Ser Leu Ala
20 25

<210> 141
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 141
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 142
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 142
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 143
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 143
Gly Gly Gly Ser
1

<210> 144
<211> 1184
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 144
cgtgaggctc cggtgcccgt cagtgggcag agcgcacatc gcccacagtc cccgagaagt 60

tgggggggagg ggtcggcaat tgaaccggtg cctagagaag gtggcgcggg gtaaactggg 120

aaagtgatgt cgtgtactgg ctccgccttt ttcccgaggg tgggggagaa ccgtatataa 180

gtgcagtagt cgccgtgaac gttcttttttc gcaacgggtt tgccgccaga acacaggtaa 240

gtgccgtgtg tggttcccgc gggcctggcc tctttacggg ttatggccct tgcgtgcctt 300

gaattacttc cacctggctg cagtacgtga ttcttgatcc cgagcttcgg gttggaagtg 360

ggtgggagag ttcgaggcct tgcgcttaag gagccccttc gcctcgtgct tgagttgagg 420

cctggcctgg gcgctggggc cgccgcgtgc gaatctggtg gcaccttcgc gcctgtctcg 480

ctgctttcga taagtctcta gccatttaaa atttttgatg acctgctgcg acgcttttt 540

tctggcaaga tagtcttgta aatgcgggcc aagatctgca cactggtatt tcggtttttg 600

gggccgcggg cggcgacggg gcccgtgcgt cccagcgcac atgttcggcg aggcgggggcc 660

tgcgagcgcg gccaccgaga atcggacggg ggtagtctca agctggccgg cctgctctgg 720

tgcctggcct cgcgccgccg tgtatcgccc cgccctgggc ggcaaggctg gcccggtcgg 780

caccagttgc gtgagcggaa agatggccgc ttcccggccc tgctgcaggg agctcaaaat 840

ggaggacgcg gcgctcggga gagcgggcgg gtgagtcacc cacacaaagg aaaagggcct 900

ttccgtcctc agccgtcgct tcatgtgact ccacggagta ccgggcgccg tccaggcacc 960

tcgattagtt ctcgagcttt tggagtacgt cgtctttagg ttgggggggag gggttttatg 1020

cgatggagtt tccccacact gagtgggtgg agactgaagt taggccagct tggcacttga 1080

tgtaattctc cttggaattt gccctttttg agtttggatc ttggttcatt ctcaagcctc 1140

agacagtggt tcaaagtttt tttcttccat ttcaggtgtc gtga 1184

<210> 145
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 145
atggccctgc ctgtgacagc cctgctgctg cctctggctc tgctgctgca tgccgctaga 60

ccc 63

<210> 146
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 146
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccc 63

<210> 147
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 147
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45

<210> 148
<211> 135
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 148
accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca ccggcgccca ccatcgcgtc gcagcccctg 60

tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcgggggggcg cagtgcacac gagggggctg 120

gacttcgcct gtgat 135

<210> 149
<211> 230
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 149
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys Met
225 230

<210> 150
<211> 690
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 150
gagagcaagt acggccctcc ctgcccccct tgccctgccc ccgagttcct gggcggaccc 60

agcgtgttcc tgttcccccc caagcccaag gacaccctga tgatcagccg gacccccgag 120

gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccag gaggaccccg aggtccagtt caactggtac 180

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagcccc gggaggagca gttcaatagc 240

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggaa 300

tacaagtgta aggtgtccaa caagggcctg cccagcagca tcgagaaaac catcagcaag 360

gccaagggcc agcctcggga gccccaggtg tacaccctgc cccctagcca agaggagatg 420

accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggct tctaccccag cgacatcgcc 480

gtggagtggg agagcaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 540

gacagcgacg gcagcttctt cctgtacagc cggctgaccg tggacaagag ccggtggcag 600

gagggcaacg tctttagctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 660

aagagcctga gcctgtccct gggcaagatg 690

<210> 151
<211> 282
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 151
Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala
1 5 10 15

Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala
20 25 30

Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys
35 40 45

Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys Pro
50 55 60

Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val Gln
65 70 75 80

Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val Gly
85 90 95

Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys Val
100 105 110

Pro Thr Gly Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn Gly
115 120 125

Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp Asn
130 135 140

Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro Pro
145 150 155 160

Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val Lys
165 170 175

Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala Ser
180 185 190

Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu Leu
195 200 205

Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala Pro
210 215 220

Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Gly Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp Ser
225 230 235 240

Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr Thr
245 250 255

Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Arg
260 265 270

Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His
275 280

<210> 152

<211> 847
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 152
aggtggcccg aaagtcccaa ggcccaggca tctagtgttc ctactgcaca gccccaggca 60

gaaggcagcc tagccaaagc tactactgca cctgccacta cgcgcaatac tggccgtggc 120

ggggaggaga agaaaaagga gaaagagaaa gaagaacagg aagagaggga gaccaagacc 180

cctgaatgtc catcccatac ccagccgctg ggcgtctatc tcttgactcc cgcagtacag 240

gacttgtggc ttagagataa ggccaccttt acatgtttcg tcgtgggctc tgacctgaag 300

gatgcccatt tgacttggga ggttgccgga aaggtaccca cagggggggt tgaggaaggg 360

ttgctggagc gccattccaa tggctctcag agccagcact caagactcac ccttccgaga 420

tccctgtgga acgccgggac ctctgtcaca tgtactctaa atcatcctag cctgccccca 480

cagcgtctga tggcccttag agagccagcc gcccaggcac cagttaagct tagcctgaat 540

ctgctcgcca gtagtgatcc cccagaggcc gccagctggc tcttatgcga agtgtccggc 600

tttagcccgc ccaacatctt gctcatgtgg ctggaggacc agcgagaagt gaacaccagc 660

ggcttcgctc cagcccggcc cccaccccag ccgggttcta ccacattctg ggcctggagt 720

gtcttaaggg tcccagcacc acctagcccc cagccagcca catacacctg tgttgtgtcc 780

catgaagata gcaggaccct gctaaatgct tctaggagtc tggaggtttc ctacgtgact 840

gaccatt 847

<210> 153
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 153

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

<210> 154
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 154
ggtggcggag gttctggagg tggaggttcc 30

<210> 155
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 155
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
20

<210> 156
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 156
atctacatct gggcgccctt ggccgggact tgtggggtcc ttctcctgtc actggttatc 60

acccttttact gc 72

<210> 157
<211> 72
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 157
atctacattt gggcccctct ggctggtact tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc 60

actctttact gt 72

<210> 158
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 158
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 159
<211> 126
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 159
aaacggggca gaaagaaact cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa 60

actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt 120

gaactg 126

<210> 160
<211> 126
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 160
aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag 60

actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc cggttcccag aggaggagga aggcggctgc 120

gaactg 126

<210> 161
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 161
Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro
1 5 10 15

Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr
20 25 30

Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro
35 40 45

<210> 162
<211> 123
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 162
aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgcccc 60

gggcccaccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120

tcc 123

<210> 163
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 163
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 164
<211> 336

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 164
agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtaca agcagggcca gaaccagctc 60

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

<210> 165
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 165
cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 60

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 120

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 180

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 240

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 300

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 336

<210> 166
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 166
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 167
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 167
agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 60

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

<210> 168
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 168
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 169
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 169
Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

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

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn

85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val
145 150

<210> 170
<211> 450
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 170
cccggatggt ttctggactc tccggatcgc ccgtggaatc ccccaacctt ctcaccggca 60

ctcttggttg tgactgaggg cgataatgcg accttcacgt gctcgttctc caacacctcc 120

gaatcattcg tgctgaactg gtaccgcatg agcccgtcaa accagaccga caagctcgcc 180

gcgtttccgg aagatcggtc gcaaccggga caggattgtc ggttccgcgt gactcaactg 240

ccgaatggca gagacttcca catgagcgtg gtccgcgcta ggcgaaacga ctccgggacc 300

tacctgtgcg gagccatctc gctggcgcct aaggcccaaa tcaaagagag cttgagggcc 360

gaactgagag tgaccgagcg cagagctgag gtgccaactg cacatccatc cccatcgcct 420

cggcctgcgg ggcagtttca gaccctggtc 450

<210> 171
<211> 394
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 171

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro
            20                  25                  30

Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe
    50                  55                  60

Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu
65                  70                  75                  80

Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe
                85                  90                  95

Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val
            100                 105                 110

Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg
    130                 135                 140

Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser
145                 150                 155                 160

Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Thr Thr Thr Pro Ala
                165                 170                 175
```

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
180 185 190

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
195 200 205

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
210 215 220

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
225 230 235 240

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
245 250 255

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
260 265 270

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
275 280 285

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
290 295 300

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
305 310 315 320

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
325 330 335

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
340 345 350

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
355 360 365

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
370 375 380

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
385 390

<210> 172
<211> 1182
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 172
atggccctcc ctgtcactgc cctgcttctc cccctcgcac tcctgctcca cgccgctaga 60

ccacccggat ggtttctgga ctctccggat cgcccgtgga atcccccaac cttctcaccg 120

gcactcttgg ttgtgactga gggcgataat gcgaccttca cgtgctcgtt ctccaacacc 180

tccgaatcat tcgtgctgaa ctggtaccgc atgagcccgt caaaccagac cgacaagctc 240

gccgcgtttc cggaagatcg gtcgcaaccg ggacaggatt gtcggttccg cgtgactcaa 300

ctgccgaatg gcagagactt ccacatgagc gtggtccgcg ctaggcgaaa cgactccggg 360

acctacctgt gcggagccat ctcgctggcg cctaaggccc aaatcaaaga gagcttgagg 420

gccgaactga gagtgaccga gcgcagagct gaggtgccaa ctgcacatcc atccccatcg 480

cctcggcctg cggggcagtt tcagaccctg gtcacgacca ctccggcgcc gcgcccaccg 540

actccggccc caactatcgc gagccagccc ctgtcgctga ggccggaagc atgccgccct 600

gccgccggag gtgctgtgca tacccgggga ttggacttcg catgcgacat ctacatttgg 660

gctcctctcg ccggaacttg tggcgtgctc cttctgtccc tggtcatcac cctgtactgc 720

aagcggggtc ggaaaaagct tctgtacatt ttcaagcagc ccttcatgag gcccgtgcaa 780

accacccagg aggaggacgg ttgctcctgc cggttccccg aagaggaaga aggaggttgc 840

gagctgcgcg tgaagttctc ccggagcgcc gacgcccccg cctataagca gggccagaac 900

cagctgtaca acgaactgaa cctgggacgg cgggaagagt acgatgtgct ggacaagcgg 960

cgcggccggg accccgaaat gggcgggaag cctagaagaa agaaccctca ggaaggcctg 1020

tataacgagc tgcagaagga caagatggcc gaggcctact ccgaaattgg gatgaaggga 1080

gagcggcgga ggggaaaggg gcacgacggc ctgtaccaag gactgtccac cgccaccaag 1140

gacacatacg atgccctgca catgcaggcc cttccccctc gc 1182

<210> 173
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(40)
<223> /註釋=「此序列可包含1-10個『Gly Gly Gly Ser』重複單元」

<400> 173
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 174
<211> 5000
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(5000)
<223> /註釋=「此序列可包含50-5000個核苷酸」

<220>
<221> source
<223> /註釋=「參見如針對取代及較佳實施例之詳細描述所申請之說明書」

<400> 174
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2220

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2280

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2340

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2400

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2460

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2520

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2580

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2640

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2700

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2760

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2820

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2880

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2940

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3000

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3060

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5000

<210> 175
<211> 373
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 175
Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

```
Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65                  70                  75                  80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
                85                  90                  95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
            100                 105                 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
        115                 120                 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
    130                 135                 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
145                 150                 155                 160

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
                165                 170                 175

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
            180                 185                 190

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
        195                 200                 205

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
    210                 215                 220

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
225                 230                 235                 240

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
                245                 250                 255

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
            260                 265                 270
```

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
275 280 285

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
290 295 300

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
305 310 315 320

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
325 330 335

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
340 345 350

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
355 360 365

Ala Leu Pro Pro Arg
370

<210> 176
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 176
Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr
1 5 10 15

Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp
20 25 30

Val Thr Leu
35

<210> 177
<211> 105
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 177
acaaaaaaga agtattcatc cagtgtgcac gaccctaacg gtgaatacat gttcatgaga 60

gcagtgaaca cagccaaaaa atccagactc acagatgtga cccta 105

<210> 178
<211> 69
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 178
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Phe Trp Leu
35 40 45

Pro Ile Gly Cys Ala Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile
50 55 60

Leu Ile Cys Trp Leu
65

<210> 179
<211> 207
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 179
accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca ccggcgccca ccatcgcgtc gcagcccctg 60

tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcgggggggcg cagtgcacac gagggggctg 120

gacttcgcct gtgatttctg gttacccata ggatgtgcag cctttgttgt agtctgcatt 180

ttgggatgca tacttatttg ttggctt 207

<210> 180
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 180
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

<210> 181
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 181
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

```
His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu
            20                  25                  30

Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln
        35                  40                  45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr
    50                  55                  60

Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
            100                 105                 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
    130                 135                 140

Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser
145                 150                 155                 160

Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
                165                 170                 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
            180                 185                 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
        195                 200                 205
```

```
Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys
    210                 215                 220

Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys
225                 230                 235                 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
                245                 250                 255

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
            260                 265                 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
        275                 280                 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
    290                 295                 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305                 310                 315                 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
                325                 330                 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
            340                 345                 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
        355                 360                 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
    370                 375                 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385                 390                 395                 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
                405                 410                 415
```

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 182
<211> 465
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 182
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu
115 120 125

Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
145 150 155 160

Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser
165 170 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile
180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205

Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
245 250 255

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
260 265 270

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
275 280 285

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
290 295 300

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
305 310 315 320

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
325 330 335

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
340 345 350

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
355 360 365

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
370 375 380

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
385 390 395 400

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
405 410 415

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
420 425 430

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
435 440 445

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
450 455 460

Arg
465

<210> 183
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 183
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu
20 25 30

Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr
50 55 60

Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
130 135 140

Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser
145 150 155 160

Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys
210 215 220

Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 184
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 184
atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccggacatcc agatgacaca gactacatcc tccctgtctg cctctctggg agacagagtc 120

accatcagtt gcagggcaag tcaggacatt agtaaatatt taaattggta tcagcagaaa 180

ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac catacatcaa gattacactc aggagtccca 240

tcaaggttca gtggcagtgg gtctggaaca gattattctc tcaccattag caacctggag 300

caagaagata ttgccactta cttttgccaa cagggtaata cgcttccgta cacgttcgga 360

gggggggacca agctggagat cacaggtggc ggtggctcgg gcggtggtgg gtcgggtggc 420

ggcggatctg aggtgaaact gcaggagtca ggacctggcc tggtggcgcc ctcacagagc 480

ctgtccgtca catgcactgt ctcaggggtc tcattacccg actatggtgt aagctggatt 540

cgccagcctc cacgaaaggg tctggagtgg ctgggagtaa tatggggtag tgaaaccaca 600

tactataatt cagctctcaa atccagactg accatcatca aggacaactc caagagccaa 660

gttttcttaa aaatgaacag tctgcaaact gatgacacag ccatttacta ctgtgccaaa 720

cattattact acggtggtag ctatgctatg gactactggg gccaaggaac ctcagtcacc 780

gtctcctcaa ccacgacgcc agcgccgcga ccaccaacac cggcgcccac catcgcgtcg 840

cagcccctgt ccctgcgccc agaggcgtgc cggccagcgg cgggggggcgc agtgcacacg 900

agggggctgg acttcgcctg tgatatctac atctgggcgc ccttggccgg gacttgtggg 960

gtccttctcc tgtcactggt tatcaccctt tactgcaaac ggggcagaaa gaaactcctg 1020

tatatattca aacaaccatt tatgagacca gtacaaacta ctcaagagga agatggctgt 1080

agctgccgat ttccagaaga agaagaagga ggatgtgaac tgagagtgaa gttcagcagg 1140

agcgcagacg cccccgcgta caagcagggc cagaaccagc tctataacga gctcaatcta 1200

ggacgaagag aggagtacga tgttttggac aagagacgtg gccgggaccc tgagatgggg 1260

ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa ggcctgtaca atgaactgca gaaagataag 1320

atggcggagg cctacagtga gattgggatg aaaggcgagc gccggagggg caaggggcac 1380

gatggccttt accagggtct cagtacagcc accaaggaca cctacgacgc ccttcacatg 1440

caggccctgc cccctcgc 1458

<210> 185
<211> 242
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 185

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu
        115                 120                 125

Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys
    130                 135                 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
145                 150                 155                 160

Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser
                165                 170                 175
```

Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile
180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205

Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 186
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 186
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys
130 135 140

Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser Gly
180 185 190

Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln
210 215 220

Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr Ser Phe Phe Phe Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240

Lys Arg Arg Ser

<210> 187
<211> 464
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 187

```
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys
    130                 135                 140

Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala
145                 150                 155                 160

Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175

Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser Gly
```

180 185 190

Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln
210 215 220

Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr Ser Phe Phe Phe Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240

Lys Arg Arg Ser Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp
245 250 255

Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu
260 265 270

Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu
275 280 285

Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val
290 295 300

Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His
305 310 315 320

Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys
325 330 335

His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
340 345 350

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
355 360 365

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
370 375 380

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
385 390 395 400

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
405 410 415

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
420 425 430

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
435 440 445

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 188
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 188
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Glu
245

<210> 189
<211> 439
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 189

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
            100                 105                 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
        115                 120                 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
    130                 135                 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
                165                 170                 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
```

180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
245 250 255

Pro Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr
260 265 270

Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Gly
275 280 285

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
290 295 300

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Glu Glu Glu
305 310 315 320

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
325 330 335

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
340 345 350

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
355 360 365

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
370 375 380

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
385 390 395 400

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
405 410 415

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
420 425 430

Gln Ala Leu Pro Pro Arg Leu
435

<210> 190
<211> 819
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 190
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
245 250 255

Pro Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr
260 265 270

Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Gly
275 280 285

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

290 295 300

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Glu Glu Glu
305 310 315 320

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
325 330 335

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
340 345 350

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
355 360 365

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
370 375 380

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
385 390 395 400

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
405 410 415

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
420 425 430

Gln Ala Leu Pro Pro Arg Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser
435 440 445

Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Arg Met Leu
450 455 460

Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro Ala Phe
465 470 475 480

Leu Leu Ile Pro Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe
485 490 495

Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn
500 505 510

Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg
515 520 525

Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp
530 535 540

Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala
545 550 555 560

Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile
565 570 575

Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val
580 585 590

Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser
595 600 605

Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn
610 615 620

Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys
625 630 635 640

Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val
645 650 655

Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg
660 665 670

Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp
675 680 685

Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser

690 695 700

Glu Cys Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile
705 710 715 720

Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr
725 730 735

Ile Asp Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly
740 745 750

Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys
755 760 765

His Leu Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu
770 775 780

Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly
785 790 795 800

Met Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly
805 810 815

Leu Phe Met

<210> 191
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 191
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 192
<211> 467
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 192
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
245 250 255

Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
260 265 270

Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
275 280 285

Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
290 295 300

Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg
305 310 315 320

Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro

325 330 335

Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
340 345 350

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
355 360 365

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
370 375 380

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
385 390 395 400

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
405 410 415

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
420 425 430

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
435 440 445

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
450 455 460

Pro Pro Arg
465

<210> 193
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 193
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
115

<210> 194
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 194
Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile

35 40 45

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

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

Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Tyr Phe Cys Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro
85 90 95

Tyr Thr Ser Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Arg Ser
100 105 110

<210> 195
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 195
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys 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 Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
145 150 155 160

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
165 170 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
195 200 205

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 196
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 196

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
            20                  25                  30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
    50                  55                  60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65                  70                  75                  80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
            100                 105                 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
    130                 135                 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145                 150                 155                 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
                165                 170                 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
            180                 185                 190
```

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu

385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 197
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 197
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys 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 Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
145 150 155 160

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
165 170 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
195 200 205

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 198
<211> 813
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 198
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagcc accaccatca tcaccatcac cat 813

<210> 199
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 199

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
            20                  25                  30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
    50                  55                  60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65                  70                  75                  80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
            100                 105                 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
    130                 135                 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145                 150                 155                 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
                165                 170                 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
            180                 185                 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
        195                 200                 205
```

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 200
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 200
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 201
<211> 271
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 201
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His His His
260 265 270

<210> 202
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 202
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 Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val 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

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
180 185 190

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
210 215 220

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 203
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 203
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 204
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 204
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 Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val 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

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
180 185 190

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
210 215 220

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 205
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 205

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
            20                  25                  30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
        35                  40                  45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65                  70                  75                  80

Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
                85                  90                  95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
        115                 120                 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
                165                 170                 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
```

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

```
Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385                 390                 395                 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
                405                 410                 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
            420                 425                 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
        435                 440                 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
    450                 455                 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465                 470                 475                 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
                485
```

<210> 206
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 206

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
            20                  25                  30

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

```
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

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

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
        115                 120                 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
    130                 135                 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
                165                 170                 175

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser
            180                 185                 190

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
        195                 200                 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
    210                 215                 220

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
```

245

<210> 207
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 207
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

145 150 155 160

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser
195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 208
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 208
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
145 150 155 160

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

210 215 220

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 209
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 209
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145 150 155 160

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln
195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 210
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 210

```
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 Val Ser Leu Pro Asp Tyr
            20                  25                  30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val 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

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
    130                 135                 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145                 150                 155                 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
                165                 170                 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
```

180 185 190

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 211
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 211
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys

85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 212
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 212
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 Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val 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

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
180 185 190

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 213
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 213
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 214
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 214
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
145 150 155 160

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
210 215 220

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 215
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 215
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145 150 155 160

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn
195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220

```
Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225                 230                 235                 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
                245                 250                 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
            260                 265                 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
        275                 280                 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
    290                 295                 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305                 310                 315                 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
                325                 330                 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
            340                 345                 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
        355                 360                 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
    370                 375                 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385                 390                 395                 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
                405                 410                 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
```

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 216
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 216
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 Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val 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

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
180 185 190

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 217
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 217

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys 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 Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
    130                 135                 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
145                 150                 155                 160

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
                165                 170                 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
            180                 185                 190
```

Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
195 200 205

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 218
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 218
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285

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

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 219
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 219
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 Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val 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

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
180 185 190

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
210 215 220

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 220
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 220
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

```
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65                  70                  75                  80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
            100                 105                 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
    130                 135                 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145                 150                 155                 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
                165                 170                 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
            180                 185                 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
        195                 200                 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
    210                 215                 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225                 230                 235                 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
                245                 250                 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
```

260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 221
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 221
Asp Tyr Gly Val Ser
1 5

<210> 222
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 222
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 223
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 223
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 224
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 224
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 225
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 225
His Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 226
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 226
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 227
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 227
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 228
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 228
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 229
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 229
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 230
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 230
Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
1 5 10

<210> 231

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 231
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 232
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 232
Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His
1 5 10

<210> 233
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 233
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 234
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 234
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 235
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 235
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 236
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 236
Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 237
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 237
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 238
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 238
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 239
Ala Ala Phe Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 240
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 241
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 241
Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr
1 5

<210> 242
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 242
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn
1 5 10

<210> 243
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 243
Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 244
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 244
Gly Asn Trp Asp Asp Tyr
1 5

<210> 245
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 245
Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala
1 5 10

<210> 246
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 246
Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 247
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 247
Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 248

<211> 1461
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 248
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcca aagcggagcg gaagtcaaga aacccggagc gagcgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctccgg ctacaccttt acgggctact acatgcactg ggtgcgccag 180

gcaccaggac agggtcttga atggatggga tggatcaacc ctaattcggg cggaactaac 240

tacgcacaga agttccaggg gagagtgact ctgactcggg atacctccat ctcaactgtc 300

tacatggaac tctcccgctt gcggtcagat gatacggcag tgtactactg cgcccgcgac 360

atgaatatcc tggctaccgt gccgttcgac atctggggac aggggactat ggttactgtc 420

tcatcgggcg gtggaggttc aggaggaggc ggctcgggag gcggaggttc ggacattcag 480

atgacccagt ccccatcctc tctgtcggcc agcgtcggag atagggtgac cattacctgt 540

cgggcctcgc aaagcatctc ctcgtacctc aactggtatc agcaaaagcc gggaaaggcg 600

cctaagctgc tgatctacgc cgcttcgagc ttgcaaagcg gggtgccatc cagattctcg 660

ggatcaggct caggaaccga cttcaccctg accgtgaaca gcctccagcc ggaggacttt 720

gccacttact actgccagca gggagactcc gtgccgctta ctttcggggg gggtacccgc 780

ctggagatca agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc 840

tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900

acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggtacttgc 960

ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020

ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080

tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140

cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200

cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260

ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320

aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380

cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440

atgcaggccc tgccgcctcg g 1461

<210> 249
<211> 487
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 249

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro
115 120 125

```
Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
145                 150                 155                 160

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
                165                 170                 175

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
            180                 185                 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
        195                 200                 205

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
    210                 215                 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
225                 230                 235                 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr Phe Gly
                245                 250                 255

Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
            260                 265                 270

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
        275                 280                 285

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
    290                 295                 300

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305                 310                 315                 320
```

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
325 330 335

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
340 345 350

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
355 360 365

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
370 375 380

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
385 390 395 400

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
405 410 415

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
420 425 430

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
435 440 445

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 250
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 250

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser
                85                  90                  95

Ile Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro
        115                 120                 125

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
145                 150                 155                 160

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
                165                 170                 175

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
            180                 185                 190
```

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
195 200 205

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
225 230 235 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr Phe Gly
245 250 255

Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
260

<210> 251
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 251
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 252
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 252
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 Ser Ser 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 Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 253
<211> 1461
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 253
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgttca atccggcgca gaagtcaaga agccaggagc atcagtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctcagg ctacatcttc acgggatact acatccactg ggtgcgccag 180

gctccgggcc agggccttga gtggatgggc tggatcaacc ctaactctgg gggaaccaac 240

tacgctcaga agttccaggg gagggtcact atgactcgcg atacctccat ctccactgcg 300

tacatggaac tctcgggact gagatccgac gatcctgccg tgtactactg cgcccgggac 360

atgaacatct tggcgaccgt gccgtttgac atttggggac agggcaccct cgtcactgtg 420

tcgagcggtg gaggaggctc gggggggtggc ggatcaggag ggggaggaag cgacatccag 480

ctgactcaga gcccatcgtc gttgtccgcg tcggtggggg atagagtgac cattacttgc 540

cgcgccagcc agagcatctc atcatatctg aattggtacc agcagaagcc cggaaaggcc 600

ccaaaactgc tgatctacgc tgcaagcagc ctccaatcgg gagtgccgtc acggttctcc 660

gggtccggtt cgggaactga ctttaccctg accgtgaatt cgctgcaacc ggaggatttc 720

gccacgtact actgtcagca aggagactcc gtgccgctga ccttcggtgg aggcaccaag 780

gtcgaaatca agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc 840

tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900

acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggtacttgc 960

ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020

ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080

tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140

cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200

cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260

ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320

aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380

cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440

atgcaggccc tgccgcctcg g 1461

<210> 254
<211> 487
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 254
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Ile Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Pro
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro
115 120 125

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
145 150 155 160

Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
165 170 175

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
195 200 205

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
225 230 235 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr Phe Gly
245 250 255

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
260 265 270

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
275 280 285

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
290 295 300

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

305 310 315 320

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
325 330 335

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
340 345 350

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
355 360 365

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
370 375 380

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
385 390 395 400

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
405 410 415

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
420 425 430

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
435 440 445

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 255
<211> 264
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 255

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Ile Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
                85                  90                  95

Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Pro
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro
        115                 120                 125

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
145                 150                 155                 160

Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
                165                 170                 175
```

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
195 200 205

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
225 230 235 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr Phe Gly
245 250 255

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 256
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 256
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 257
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 257
Asp Ile Gln Leu 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 Ser Ser 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 Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 258
<211> 1467
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 258
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactccaaca gtcaggcgca gaagtgaaaa agagcggtgc atcggtgaaa 120

gtgtcatgca aagcctcggg ctacaccttc actgactact atatgcactg gctgcggcag 180

gcaccgggac agggacttga gtggatggga tggatcaacc cgaattcagg ggacactaac 240

tacgcgcaga agttccaggg gagagtgacc ctgacgaggg acacctcaat ttcgaccgtc 300

tacatggaat tgtcgcgcct gagatcggac gatactgctg tgtactactg tgcccgcgac 360

atgaacatcc tcgcgactgt gccttttgat atctggggac aggggactat ggtcaccgtt 420

tcctccgctt ccggtggcgg aggctcggga ggccgggcct ccggtggagg aggcagcgac 480

atccagatga ctcagagccc ttcctcgctg agcgcctcag tgggagatcg cgtgaccatc 540

acttgccggg ccagccagtc catttcgtcc tacctcaatt ggtaccagca gaagccggga 600

aaggcgccca agctcttgat ctacgctgcg agctccctgc aaagcggggt gccgagccga 660

ttctcgggtt ccggctcggg aaccgacttc actctgacca tctcatccct gcaaccagag 720

gactttgcca cctactactg ccaacaagga gattctgtcc cactgacgtt cggcggagga 780

accaaggtcg aaatcaagac cactacccca gcaccgaggc cacccacccc ggctcctacc 840

atcgcctccc agcctctgtc cctgcgtccg gaggcatgta gacccgcagc tggtggggcc 900

gtgcataccc ggggtcttga cttcgcctgc gatatctaca tttgggcccc tctggctggt 960

acttgcgggg tcctgctgct ttcactcgtg atcactcttt actgtaagcg cggtcggaag 1020

aagctgctgt acatctttaa gcaacccttc atgaggcctg tgcagactac tcaagaggag 1080

gacggctgtt catgccggtt cccagaggag gaggaaggcg gctgcgaact gcgcgtgaaa 1140

ttcagccgca gcgcagatgc tccagcctac aagcaggggc agaaccagct ctacaacgaa 1200

ctcaatcttg gtcggagaga ggagtacgac gtgctggaca agcggagagg acgggaccca 1260

gaaatgggcg ggaagccgcg cagaaagaat ccccaagagg gcctgtacaa cgagctccaa 1320

aaggataaga tggcagaagc ctatagcgag attggtatga aaggggaacg cagaagaggc 1380

aaaggccacg acggactgta ccagggactc agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgct 1440

cttcacatgc aggccctgcc gcctcgg 1467

<210> 259
<211> 336
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 259
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Ser Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro
115 120 125

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu
180 185 190

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
225 230 235 240

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr
245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335

<210> 260
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 260
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Ser Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro
115 120 125

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu
180 185 190

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
225 230 235 240

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr
245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260 265

<210> 261
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 261
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 262
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 262
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 Ser Ser 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 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 Gly Asp Ser Val Pro Leu
85 90 95

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

<210> 263
<211> 1461
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 263
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtcaggagcg gaagtcaaga agcccggagc gtcagtcaaa 120

gtgtcatgca aagcctcggg ctacactttc actgggtact acatgcactg ggtgcgccag 180

gctccaggac agggactgga atggatggga tggatcaacc cgaactccgg tggcaccaat 240

tacgcccaga agttccaggg gagggtgacc atgactcgcg acacgtcgat cagcaccgca 300

tacatggagc tgtcaagact ccggtccgac gatactgccg tgtactactg cgcacgggac 360

atgaacattc tggccaccgt gccttttgac atctggggtc agggaactat ggttaccgtg 420

tcctctggtg gaggcggctc cggcgggggg ggaagcggag gcggtggaag cgacattcag 480

atgacccagt cgccttcatc cctttcggcg agcgtgggag atcgcgtcac tatcacttgt 540

cgggcctcgc agtccatctc cacctacctc aattggtacc agcagaagcc aggaaaagca 600

ccgaatctgc tgatctacgc cgcgttttcc ttgcaatcgg gagtgccaag cagattcagc 660

ggatcgggat caggcactga tttcaccctc accatcaact cgctgcaacc ggaggatttc 720

gctacgtact attgccaaca aggagacagc gtgccgctca ccttcggcgg agggactaag 780

ctggaaatca agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc 840

tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900

acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggtacttgc 960

ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020

ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080

tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140

cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200

cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260

ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320

aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380

cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440

atgcaggccc tgccgcctcg g 1461

<210> 264
<211> 487
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 264
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro
115 120 125

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
145 150 155 160

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
165 170 175

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
195 200 205

Phe Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
225 230 235 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr Phe Gly

245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
260 265 270

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
275 280 285

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
290 295 300

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305 310 315 320

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
325 330 335

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
340 345 350

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
355 360 365

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
370 375 380

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
385 390 395 400

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
405 410 415

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
420 425 430

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
435 440 445

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 265
<211> 264
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 265
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
100 105 110

```
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro
        115                 120                 125

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
145                 150                 155                 160

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
                165                 170                 175

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn Trp
            180                 185                 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
        195                 200                 205

Phe Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
    210                 215                 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
225                 230                 235                 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr Phe Gly
                245                 250                 255

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            260
```

<210> 266
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 266
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 267
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 267
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 Ser Thr 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 Phe Ser Leu Gln 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 Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 268
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 268
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtcca gtcgggagcc gaagtcaaga agcccggcgc tagcgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctccgg gtacacattc acctcctact ggatgaattg ggtcagacag 180

gcgcccggcc agggactcga gtggatggga aggattgatc cttacgactc cgaaacccat 240

tacaaccaga agttcaagga ccgcgtgacc atgactgtgg ataagtccac ttccaccgct 300

tacatggagc tgtccagcct gcgctccgag gataccgcag tgtactactg cgcccgggga 360

aactgggacg actattgggg acagggaact accgtgaccg tgtcaagcgg gggtggcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcaggggggcg gaggaagcga cgtgcagctc 480

acccagtcgc cctcatttct gtcggcctca gtgggagaca gagtgaccat tacttgtcgg 540

gcctccaaga gcatctccaa ggacctggcc tggtatcagc agaagccagg aaaggcgcct 600

aagttgctca tctactcggg gtcgaccctg caatctggcg tgccgtcccg gttctccggt 660

tcgggaagcg gtaccgaatt cacccttact atctcctccc tgcaaccgga ggacttcgcc 720

acctactact gccaacagca caacaagtac ccgtacactt tcgggggtgg cacgaaggtc 780

gaaatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 269
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 269
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 270
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 270
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 271
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 271
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 272
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 272
Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Gly Ser Thr 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 Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 273
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 273
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtcca gtcgggagcc gaagtcaaga agcccggcgc tagcgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctccgg gtacacattc acctcctact ggatgaattg ggtcagacag 180

gcgcccggcc agggactcga gtggatggga aggattgatc cttacgactc cgaaacccat 240

tacaaccaga agttcaagga ccgcgtgacc atgactgtgg ataagtccac ttccaccgct 300

tacatggagc tgtccagcct gcgctccgag gataccgcag tgtactactg cgcccgggga 360

aactgggacg actattgggg acagggaact accgtgaccg tgtcaagcgg gggtggcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcaggggggcg gaggaagcga agtggtgctg 480

acccagtcgc ccgcaaccct ctctctgtcg ccgggagaac gcgccactct ttcctgtcgg 540

gcgtccaaga gcatctcaaa ggacctcgcc tggtaccagc agaagcctgg tcaagccccg 600

cggctgctga tctactccgg ctccacgctg caatcaggaa tcccagccag attttccggt 660

tcggggtcgg ggactgactt caccttgacc attagctcgc tggaacctga ggacttcgcc 720

gtgtattact gccagcagca caacaagtac ccgtacacct tcggaggcgg tactaaggtc 780

gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 274
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 274
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 275
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 275
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser

85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 276
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 276
Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 277
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 277
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtcca gtcgggagcc gaagtcaaga agcccggcgc tagcgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctccgg gtacacattc acctcctact ggatgaattg ggtcagacag 180

gcgcccggcc agggactcga gtggatggga aggattgatc cttacgactc cgaaacccat 240

tacaaccaga agttcaagga ccgcgtgacc atgactgtgg ataagtccac ttccaccgct 300

tacatggagc tgtccagcct gcgctccgag gataccgcag tgtactactg cgcccgggga 360

aactgggacg actattgggg acagggaact accgtgaccg tgtcaagcgg gggtggcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcaggggggcg gaggaagcga cgtcgtgatg 480

acccagtcac cggcattcct gtccgtgact cccggagaaa aggtcacgat tacttgccgg 540

gcgtccaaga gcatctccaa ggacctcgcc tggtaccaac agaagccgga ccaggccccct 600

aagctgttga tctactcggg gtccaccctt caatcgggag tgccatcgcg gtttagcggt 660

tcgggttctg ggaccgactt cactttcacc atctcctcac tggaagccga ggatgccgcc 720

acttactact gtcagcagca caacaagtat ccgtacacct tcggaggcgg taccaaagtg 780

gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 278
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 278

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser
                85                  90                  95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr
                165                 170                 175
```

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 279
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 279
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr
165 170 175

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 280
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 280
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 281
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 281
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtcca gtcgggagcc gaagtcaaga agcccggcgc tagcgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctccgg gtacacattc acctcctact ggatgaattg ggtcagacag 180

gcgcccggcc agggactcga gtggatggga aggattgatc cttacgactc cgaaacccat 240

tacaaccaga agttcaagga ccgcgtgacc atgactgtgg ataagtccac ttccaccgct 300

tacatggagc tgtccagcct gcgctccgag gataccgcag tgtactactg cgcccgggga 360

aactgggacg actattgggg acagggaact accgtgaccg tgtcaagcgg gggtggcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcaggggggcg gaggaagcga cgtggtcatg 480

actcagtccc cggactcact cgcggtgtcg cttggagaga gagcgaccat caactgtcgg 540

gcctcaaaga gcatcagcaa ggacctggcc tggtaccagc agaagccggg acagccgcca 600

aagctgctga tctactccgg gtccaccttg caatctggtg tccctgaccg gttctccggt 660

tccgggtcgg gtaccgactt cacgctcact atttcgtcgc tgcaagccga agatgtggcc 720

gtgtactatt gccaacagca caacaagtac ccctacactt ttggcggagg caccaaggtg 780

gaaatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 282
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 282
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 283
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 283

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser
                85                  90                  95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
                165                 170                 175

Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
            180                 185                 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
```

195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 284
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 284
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr

85 90 95

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

<210> 285
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 285
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtgc agctcaccca gtcgccctca tttctgtcgg cctcagtggg agacagagtg 120

accattactt gtcgggcctc caagagcatc tccaaggacc tggcctggta tcagcagaag 180

ccaggaaagg cgcctaagtt gctcatctac tcggggtcga ccctgcaatc tggcgtgccg 240

tcccggttct ccggttcggg aagcggtacc gaattcaccc ttactatctc ctccctgcaa 300

ccggaggact tcgccaccta ctactgccaa cagcacaaca agtacccgta cactttcggg 360

ggtggcacga aggtcgaaat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420

ggcggctcag ggggcggagg aagccaagtg cagctggtcc agtcgggagc cgaagtcaag 480

aagcccggcg ctagcgtgaa agtgtcctgc aaagcctccg ggtacacatt cacctcctac 540

tggatgaatt gggtcagaca ggcgcccggc cagggactcg agtggatggg aaggattgat 600

ccttacgact ccgaaaccca ttacaaccag aagttcaagg accgcgtgac catgactgtg 660

gataagtcca cttccaccgc ttacatggag ctgtccagcc tgcgctccga ggataccgca 720

gtgtactact gcgcccgggg aaactgggac gactattggg gacagggaac taccgtgacc 780

gtgtcaagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 286
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 286
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu
20 25 30

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

```
Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
    290                 295                 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305                 310                 315                 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
                325                 330                 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
            340                 345                 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
        355                 360                 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
    370                 375                 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385                 390                 395                 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
                405                 410                 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
            420                 425                 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
        435                 440                 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
    450                 455                 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465                 470                 475                 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
                485
```

<210> 287
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 287
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu
20 25 30

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 288
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 288
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgg tgctgaccca gtcgcccgca accctctctc tgtcgccggg agaacgcgcc 120

actctttcct gtcgggcgtc caagagcatc tcaaaggacc tcgcctggta ccagcagaag 180

cctggtcaag ccccgcggct gctgatctac tccggctcca cgctgcaatc aggaatccca 240

gccagatttt ccggttcggg gtcggggact gacttcacct tgaccattag ctcgctggaa 300

cctgaggact tcgccgtgta ttactgccag cagcacaaca agtacccgta caccttcgga 360

ggcggtacta aggtcgagat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420

ggcggctcag ggggcggagg aagccaagtg cagctggtcc agtcgggagc cgaagtcaag 480

aagcccggcg ctagcgtgaa agtgtcctgc aaagcctccg ggtacacatt cacctcctac 540

tggatgaatt gggtcagaca ggcgcccggc cagggactcg agtggatggg aaggattgat 600

ccttacgact ccgaaaccca ttacaaccag aagttcaagg accgcgtgac catgactgtg 660

gataagtcca cttccaccgc ttacatggag ctgtccagcc tgcgctccga ggataccgca 720

gtgtactact gcgcccgggg aaactgggac gactattggg gacagggaac taccgtgacc 780

gtgtcaagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 289
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 289

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
            20                  25                  30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys
        35                  40                  45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
    50                  55                  60

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

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
            100                 105                 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145                 150                 155                 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
                165                 170                 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
            180                 185                 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
```

195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 290
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 290
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

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

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

260

<210> 291
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 291
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtcg tgatgaccca gtcaccggca ttcctgtccg tgactcccgg agaaaaggtc 120

acgattactt gccgggcgtc caagagcatc tccaaggacc tcgcctggta ccaacagaag 180

ccggaccagg cccctaagct gttgatctac tcggggtcca cccttcaatc gggagtgcca 240

tcgcggttta gcggttcggg ttctgggacc gacttcactt tcaccatctc ctcactggaa 300

gccgaggatg ccgccactta ctactgtcag cagcacaaca agtatccgta caccttcgga 360

ggcggtacca aagtggagat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420

ggcggctcag ggggcggagg aagccaagtg cagctggtcc agtcgggagc cgaagtcaag 480

aagcccggcg ctagcgtgaa agtgtcctgc aaagcctccg ggtacacatt cacctcctac 540

tggatgaatt gggtcagaca ggcgcccggc cagggactcg agtggatggg aaggattgat 600

ccttacgact ccgaaaccca ttacaaccag aagttcaagg accgcgtgac catgactgtg 660

gataagtcca cttccaccgc ttacatggag ctgtccagcc tgcgctccga ggataccgca 720

gtgtactact gcgcccgggg aaactgggac gactattggg gacagggaac taccgtgacc 780

gtgtcaagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 292
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 292
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu
20 25 30

Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 293
<211> 263

<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 293

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu
            20                  25                  30

Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
        35                  40                  45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala
    50                  55                  60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
            100                 105                 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145                 150                 155                 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
                165                 170                 175
```

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 294
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 294
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtgg tcatgactca gtccccggac tcactcgcgg tgtcgcttgg agagagagcg 120

accatcaact gtcgggcctc aaagagcatc agcaaggacc tggcctggta ccagcagaag 180

ccgggacagc cgccaaagct gctgatctac tccgggtcca ccttgcaatc tggtgtccct 240

gaccggttct ccggttccgg gtcgggtacc gacttcacgc tcactatttc gtcgctgcaa 300

gccgaagatg tggccgtgta ctattgccaa cagcacaaca agtaccccta cacttttggc 360

ggaggcacca aggtggaaat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420

ggcggctcag ggggcggagg aagccaagtg cagctggtcc agtcgggagc cgaagtcaag 480

aagcccggcg ctagcgtgaa agtgtcctgc aaagcctccg ggtacacatt cacctcctac 540

tggatgaatt gggtcagaca ggcgcccggc cagggactcg agtggatggg aaggattgat 600

ccttacgact ccgaaaccca ttacaaccag aagttcaagg accgcgtgac catgactgtg 660

gataagtcca cttccaccgc ttacatggag ctgtccagcc tgcgctccga ggataccgca 720

gtgtactact gcgcccgggg aaactgggac gactattggg gacagggaac taccgtgacc 780

gtgtcaagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 295
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 295
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
20 25 30

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr

210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 296
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 296
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
20 25 30

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 297

<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 297
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtgca gtcaggcagc gaactgaaga agcccggagc ctccgtcaaa 120

gtgtcctgca aagcctcggg atacaccttc acctcctact ggatgaactg ggtccgccag 180

gcacctggac aggggctgga gtggatggga aggatcgatc cctacgattc cgaaacccat 240

tacaatcaga agttcaagga ccggtttgtg ttctccgtgg acaagtccgt gtccaccgcc 300

tacctccaaa ttagcagcct gaaggcggag gatacagctg tctactactg cgctcgcgga 360

aactgggatg actattgggg ccagggaact accgtgactg tgtcctccgg gggtggcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcaggggggcg gaggaagcga cgtgcagctc 480

acccagtcgc cctcatttct gtcggcctca gtgggagaca gagtgaccat tacttgtcgg 540

gcctccaaga gcatctccaa ggacctggcc tggtatcagc agaagccagg aaaggcgcct 600

aagttgctca tctactcggg gtcgaccctg caatctggcg tgccgtcccg gttctccggt 660

tcgggaagcg gtaccgaatt cacccttact atctcctccc tgcaaccgga ggacttcgcc 720

acctactact gccaacagca caacaagtac ccgtacactt tcgggggtgg cacgaaggtc 780

gaaatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 298
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 298

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser
                85                  90                  95

Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
        115                 120                 125
```

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 299
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 299

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser
                85                  90                  95

Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
                165                 170                 175

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
            180                 185                 190
```

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 300
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 300
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 301
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 301
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtgca gtcaggcagc gaactgaaga agcccggagc ctccgtcaaa 120

gtgtcctgca aagcctcggg atacaccttc acctcctact ggatgaactg ggtccgccag 180

gcacctggac aggggctgga gtggatggga aggatcgatc cctacgattc cgaaacccat 240

tacaatcaga agttcaagga ccggtttgtg ttctccgtgg acaagtccgt gtccaccgcc 300

tacctccaaa ttagcagcct gaaggcggag gatacagctg tctactactg cgctcgcgga 360

aactgggatg actattgggg ccagggaact accgtgactg tgtcctccgg gggtggcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcaggggggcg gaggaagcga agtggtgctg 480

acccagtcgc ccgcaaccct ctctctgtcg ccgggagaac gcgccactct ttcctgtcgg 540

gcgtccaaga gcatctcaaa ggacctcgcc tggtaccagc agaagcctgg tcaagccccg 600

cggctgctga tctactccgg ctccacgctg caatcaggaa tcccagccag attttccggt 660

tcggggtcgg ggactgactt caccttgacc attagctcgc tggaacctga ggacttcgcc 720

gtgtattact gccagcagca caacaagtac ccgtacacct tcggaggcgg tactaaggtc 780

gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 302
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 302
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser
85 90 95

Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 303
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 303
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser
85 90 95

Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 304
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 304
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtgca gtcaggcagc gaactgaaga agcccggagc ctccgtcaaa 120

gtgtcctgca aagcctcggg atacaccttc acctcctact ggatgaactg ggtccgccag 180

gcacctggac aggggctgga gtggatggga aggatcgatc cctacgattc cgaaacccat 240

tacaatcaga agttcaagga ccggtttgtg ttctccgtgg acaagtccgt gtccaccgcc 300

tacctccaaa ttagcagcct gaaggcggag gatacagctg tctactactg cgctcgcgga 360

aactgggatg actattgggg ccagggaact accgtgactg tgtcctccgg gggtggcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcaggggggcg gaggaagcga cgtcgtgatg 480

acccagtcac cggcattcct gtccgtgact cccggagaaa aggtcacgat tacttgccgg 540

gcgtccaaga gcatctccaa ggacctcgcc tggtaccaac agaagccgga ccaggccccc 600

aagctgttga tctactcggg gtccaccctt caatcgggag tgccatcgcg gtttagcggt 660

tcgggttctg ggaccgactt cactttcacc atctcctcac tggaagccga ggatgccgcc 720

acttactact gtcagcagca caacaagtat ccgtacacct tcggaggcgg taccaaagtg 780

gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 305
<211> 486

<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 305

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser
                85                  90                  95

Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr
                165                 170                 175
```

```
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
            180                 185                 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
    210                 215                 220

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala
225                 230                 235                 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
                245                 250                 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
            260                 265                 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
        275                 280                 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
    290                 295                 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305                 310                 315                 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
                325                 330                 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
            340                 345                 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
        355                 360                 365
```

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 306
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 306
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser
85 90 95

Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr
165 170 175

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 307
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 307
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtgca gtcaggcagc gaactgaaga agcccggagc ctccgtcaaa 120

gtgtcctgca aagcctcggg atacaccttc acctcctact ggatgaactg ggtccgccag 180

gcacctggac aggggctgga gtggatggga aggatcgatc cctacgattc cgaaacccat 240

tacaatcaga agttcaagga ccggtttgtg ttctccgtgg acaagtccgt gtccaccgcc 300

tacctccaaa ttagcagcct gaaggcggag gatacagctg tctactactg cgctcgcgga 360

aactgggatg actattgggg ccagggaact accgtgactg tgtcctccgg gggtggcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcaggggggcg gaggaagcga cgtggtcatg 480

actcagtccc cggactcact cgcggtgtcg cttggagaga gagcgaccat caactgtcgg 540

gcctcaaaga gcatcagcaa ggacctggcc tggtaccagc agaagccggg acagccgcca 600

aagctgctga tctactccgg gtccaccttg caatctggtg tccctgaccg gttctccggt 660

tccgggtcgg gtaccgactt cacgctcact atttcgtcgc tgcaagccga agatgtggcc 720

gtgtactatt gccaacagca caacaagtac ccctacactt ttggcggagg caccaaggtg 780

gaaatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 308
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 308

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser
85 90 95

Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

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

275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 309
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 309
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser
85 90 95

Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 310
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 310
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtgc agctcaccca gtcgccctca tttctgtcgg cctcagtggg agacagagtg 120

accattactt gtcgggcctc caagagcatc tccaaggacc tggcctggta tcagcagaag 180

ccaggaaagg cgcctaagtt gctcatctac tcggggtcga ccctgcaatc tggcgtgccg 240

tcccggttct ccggttcggg aagcggtacc gaattcaccc ttactatctc ctccctgcaa 300

ccggaggact tcgccaccta ctactgccaa cagcacaaca agtacccgta cactttcggg 360

ggtggcacga aggtcgaaat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420

ggcggctcag ggggcggagg aagccaagtg cagctggtgc agtcaggcag cgaactgaag 480

aagcccggag cctccgtcaa agtgtcctgc aaagcctcgg gatacacctt cacctcctac 540

tggatgaact gggtccgcca ggcacctgga caggggctgg agtggatggg aaggatcgat 600

ccctacgatt ccgaaaccca ttacaatcag aagttcaagg accggtttgt gttctccgtg 660

gacaagtccg tgtccaccgc ctacctccaa attagcagcc tgaaggcgga ggatacagct 720

gtctactact gcgctcgcgg aaactgggat gactattggg gccagggaac taccgtgact 780

gtgtcctcca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 311
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 311

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu
            20                  25                  30

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
        35                  40                  45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
    50                  55                  60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
            100                 105                 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys
145                 150                 155                 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
                165                 170                 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
            180                 185                 190
```

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 312
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 312
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu
20 25 30

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 313
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 313
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgg tgctgaccca gtcgcccgca accctctctc tgtcgccggg agaacgcgcc 120

actctttcct gtcgggcgtc caagagcatc tcaaaggacc tcgcctggta ccagcagaag 180

cctggtcaag ccccgcggct gctgatctac tccggctcca cgctgcaatc aggaatccca 240

gccagatttt ccggttcggg gtcggggact gacttcacct tgaccattag ctcgctggaa 300

cctgaggact tcgccgtgta ttactgccag cagcacaaca agtacccgta caccttcgga 360

ggcggtacta aggtcgagat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420

ggcggctcag ggggcggagg aagccaagtg cagctggtgc agtcaggcag cgaactgaag 480

aagcccggag cctccgtcaa agtgtcctgc aaagcctcgg gatacacctt cacctcctac 540

tggatgaact gggtccgcca ggcacctgga caggggctgg agtggatggg aaggatcgat 600

ccctacgatt ccgaaaccca ttacaatcag aagttcaagg accggtttgt gttctccgtg 660

gacaagtccg tgtccaccgc ctacctccaa attagcagcc tgaaggcgga ggatacagct 720

gtctactact gcgctcgcgg aaactgggat gactattggg gccagggaac taccgtgact 780

gtgtcctcca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 314
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 314

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

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

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp

290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 315
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 315
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

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

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 316
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 316
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtcg tgatgaccca gtcaccggca ttcctgtccg tgactcccgg agaaaaggtc 120

acgattactt gccgggcgtc caagagcatc tccaaggacc tcgcctggta ccaacagaag 180

ccggaccagg cccctaagct gttgatctac tcggggtcca cccttcaatc gggagtgcca 240

tcgcggttta gcggttcggg ttctgggacc gacttcactt tcaccatctc ctcactggaa 300

gccgaggatg ccgccactta ctactgtcag cagcacaaca agtatccgta caccttcgga 360

ggcggtacca aagtggagat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420

ggcggctcag ggggcggagg aagccaagtg cagctggtgc agtcaggcag cgaactgaag 480

aagcccggag cctccgtcaa agtgtcctgc aaagcctcgg gatacacctt cacctcctac 540

tggatgaact gggtccgcca ggcacctgga caggggctgg agtggatggg aaggatcgat 600

ccctacgatt ccgaaaccca ttacaatcag aagttcaagg accggtttgt gttctccgtg 660

gacaagtccg tgtccaccgc ctacctccaa attagcagcc tgaaggcgga ggatacagct 720

gtctactact gcgctcgcgg aaactgggat gactattggg gccagggaac taccgtgact 780

gtgtcctcca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 317
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 317

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu
            20                  25                  30

Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
        35                  40                  45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala
    50                  55                  60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
            100                 105                 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys
145                 150                 155                 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
                165                 170                 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
            180                 185                 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
        195                 200                 205
```

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 318
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 318
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu
20 25 30

Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala
50 55 60

```
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
            100                 105                 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys
145                 150                 155                 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
                165                 170                 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
            180                 185                 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
        195                 200                 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val
    210                 215                 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala
225                 230                 235                 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
                245                 250                 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
            260
```

<210> 319
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 319
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtgg tcatgactca gtccccggac tcactcgcgg tgtcgcttgg agagagagcg 120

accatcaact gtcgggcctc aaagagcatc agcaaggacc tggcctggta ccagcagaag 180

ccgggacagc cgccaaagct gctgatctac tccgggtcca ccttgcaatc tggtgtccct 240

gaccggttct ccggttccgg gtcgggtacc gacttcacgc tcactatttc gtcgctgcaa 300

gccgaagatg tggccgtgta ctattgccaa cagcacaaca agtaccccta cacttttggc 360

ggaggcacca aggtggaaat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420

ggcggctcag ggggcggagg aagccaagtg cagctggtgc agtcaggcag cgaactgaag 480

aagcccggag cctccgtcaa agtgtcctgc aaagcctcgg gatacacctt cacctcctac 540

tggatgaact gggtccgcca ggcacctgga caggggctgg agtggatggg aaggatcgat 600

ccctacgatt ccgaaaccca ttacaatcag aagttcaagg accggtttgt gttctccgtg 660

gacaagtccg tgtccaccgc ctacctccaa attagcagcc tgaaggcgga ggatacagct 720

gtctactact gcgctcgcgg aaactgggat gactattggg gccagggaac taccgtgact 780

gtgtcctcca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 320
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 320
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
20 25 30

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 321
<211> 263
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 321

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
            20                  25                  30

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys
        35                  40                  45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
    50                  55                  60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
            100                 105                 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys
145                 150                 155                 160

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
                165                 170                 175
```

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 322
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 322
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaggtgc agctggtgca gagcggagcc gaggtcaaga agcctggaga atccctgagg 120

atcagctgca aaggcagcgg gtataccttc acctcctact ggatgaattg ggtccgccag 180

atgcccggaa aaggcctgga gtggatggga cggattgacc cctacgactc ggaaacccat 240

tacaaccaga agttcaagga tcacgtgacc atctccgtgg acaagtccat ttccactgcg 300

tacctccagt ggtcaagcct gaaggcctcc gacactgcta tgtactactg cgcacgcgga 360

aactgggatg attactgggg acagggaaca accgtgactg tgtcctccgg gggtggcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcagggggcg gaggaagcga cgtgcagctc 480

acccagtcgc cctcatttct gtcggcctca gtgggagaca gagtgaccat tacttgtcgg 540

gcctccaaga gcatctccaa ggacctggcc tggtatcagc agaagccagg aaaggcgcct 600

aagttgctca tctactcggg gtcgaccctg caatctggcg tgccgtcccg gttctccggt 660

tcgggaagcg gtaccgaatt cacccttact atctcctccc tgcaaccgga ggacttcgcc 720

acctactact gccaacagca caacaagtac ccgtacactt tcgggggtgg cacgaaggtc 780

gaaatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 323
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 323
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

```
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
                85                  90                  95

Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
                165                 170                 175

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
            180                 185                 190

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
    210                 215                 220
```

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 324
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 324
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 325
<211> 115

<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 325
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 326
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 326

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaggtgc agctggtgca gagcggagcc gaggtcaaga agcctggaga atccctgagg 120

atcagctgca aaggcagcgg gtataccttc acctcctact ggatgaattg ggtccgccag 180

atgcccggaa aaggcctgga gtggatggga cggattgacc cctacgactc ggaaacccat 240

tacaaccaga agttcaagga tcacgtgacc atctccgtgg acaagtccat ttccactgcg 300

tacctccagt ggtcaagcct gaaggcctcc gacactgcta tgtactactg cgcacgcgga 360

aactgggatg attactgggg acagggaaca accgtgactg tgtcctccgg gggtggcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcaggggggcg gaggaagcga agtggtgctg 480

acccagtcgc ccgcaaccct ctctctgtcg ccgggagaac gcgccactct ttcctgtcgg 540

gcgtccaaga gcatctcaaa ggacctcgcc tggtaccagc agaagcctgg tcaagccccg 600

cggctgctga tctactccgg ctccacgctg caatcaggaa tcccagccag attttccggt 660

tcggggtcgg ggactgactt caccttgacc attagctcgc tggaacctga ggacttcgcc 720

gtgtattact gccagcagca caacaagtac ccgtacacct tcggaggcgg tactaaggtc 780

gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 327
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 327
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 328
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 328
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 329
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 329
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaggtgc agctggtgca gagcggagcc gaggtcaaga agcctggaga atccctgagg 120

atcagctgca aaggcagcgg gtataccttc acctcctact ggatgaattg ggtccgccag 180

atgcccggaa aaggcctgga gtggatggga cggattgacc cctacgactc ggaaacccat 240

tacaaccaga agttcaagga tcacgtgacc atctccgtgg acaagtccat ttccactgcg 300

tacctccagt ggtcaagcct gaaggcctcc gacactgcta tgtactactg cgcacgcgga 360

aactgggatg attactgggg acagggaaca accgtgactg tgtcctccgg gggtggcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcaggggggcg gaggaagcga cgtcgtgatg 480

acccagtcac cggcattcct gtccgtgact cccggagaaa aggtcacgat tacttgccgg 540

gcgtccaaga gcatctccaa ggacctcgcc tggtaccaac agaagccgga ccaggccccct 600

aagctgttga tctactcggg gtccaccctt caatcgggag tgccatcgcg gtttagcggt 660

tcgggttctg ggaccgactt cactttcacc atctcctcac tggaagccga ggatgccgcc 720

acttactact gtcagcagca caacaagtat ccgtacacct tcggaggcgg taccaaagtg 780

gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 330
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 330
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60

```
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
                85                  90                  95

Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr
                165                 170                 175

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
            180                 185                 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
        195                 200                 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
    210                 215                 220

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala
225                 230                 235                 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
                245                 250                 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
            260                 265                 270
```

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 331
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 331
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr
165 170 175

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 332
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 332
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaggtgc agctggtgca gagcggagcc gaggtcaaga agcctggaga atccctgagg 120

atcagctgca aaggcagcgg gtataccttc acctcctact ggatgaattg ggtccgccag 180

atgcccggaa aaggcctgga gtggatggga cggattgacc cctacgactc ggaaacccat 240

tacaaccaga agttcaagga tcacgtgacc atctccgtgg acaagtccat ttccactgcg 300

tacctccagt ggtcaagcct gaaggcctcc gacactgcta tgtactactg cgcacgcgga 360

aactgggatg attactgggg acagggaaca accgtgactg tgtcctccgg gggtggcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcaggggggcg gaggaagcga cgtggtcatg 480

actcagtccc cggactcact cgcggtgtcg cttggagaga gagcgaccat caactgtcgg 540

gcctcaaaga gcatcagcaa ggacctggcc tggtaccagc agaagccggg acagccgcca 600

aagctgctga tctactccgg gtccaccttg caatctggtg tccctgaccg gttctccggt 660

tccgggtcgg gtaccgactt cacgctcact atttcgtcgc tgcaagccga agatgtggcc 720

gtgtactatt gccaacagca caacaagtac ccctacactt ttggcggagg caccaaggtg 780

gaaatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 333
<211> 486
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 333

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
                85                  90                  95

Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
                165                 170                 175
```

Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 334
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 334
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 335
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 335
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtgc agctcaccca gtcgccctca tttctgtcgg cctcagtggg agacagagtg 120

accattactt gtcgggcctc caagagcatc tccaaggacc tggcctggta tcagcagaag 180

ccaggaaagg cgcctaagtt gctcatctac tcggggtcga ccctgcaatc tggcgtgccg 240

tcccggttct ccggttcggg aagcggtacc gaattcaccc ttactatctc ctccctgcaa 300

ccggaggact tcgccaccta ctactgccaa cagcacaaca agtacccgta cactttcggg 360

ggtggcacga aggtcgaaat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420

ggcggctcag ggggcggagg aagcgaggtg cagctggtgc agagcggagc cgaggtcaag 480

aagcctggag aatccctgag gatcagctgc aaaggcagcg ggtatacctt cacctcctac 540

tggatgaatt gggtccgcca gatgcccgga aaaggcctgg agtggatggg acggattgac 600

ccctacgact cggaaaccca ttacaaccag aagttcaagg atcacgtgac catctccgtg 660

gacaagtcca tttccactgc gtacctccag tggtcaagcc tgaaggcctc cgacactgct 720

atgtactact gcgcacgcgg aaactgggat gattactggg gacagggaac aaccgtgact 780

gtgtcctcca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 336
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 336
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu
20 25 30

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
225 230 235 240

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 337
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 337
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu
20 25 30

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
225 230 235 240

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 338
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 338
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgg tgctgaccca gtcgcccgca accctctctc tgtcgccggg agaacgcgcc 120

actctttcct gtcgggcgtc caagagcatc tcaaaggacc tcgcctggta ccagcagaag 180

cctggtcaag ccccgcggct gctgatctac tccggctcca cgctgcaatc aggaatccca 240

gccagatttt ccggttcggg gtcggggact gacttcacct tgaccattag ctcgctggaa 300

cctgaggact tcgccgtgta ttactgccag cagcacaaca agtacccgta caccttcgga 360

ggcggtacta aggtcgagat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420

ggcggctcag ggggcggagg aagcgaggtg cagctggtgc agagcggagc cgaggtcaag 480

aagcctggag aatccctgag gatcagctgc aaaggcagcg ggtatacctt cacctcctac 540

tggatgaatt gggtccgcca gatgcccgga aaaggcctgg agtggatggg acggattgac 600

ccctacgact cggaaaccca ttacaaccag aagttcaagg atcacgtgac catctccgtg 660

gacaagtcca tttccactgc gtacctccag tggtcaagcc tgaaggcctc cgacactgct 720

atgtactact gcgcacgcgg aaactgggat gattactggg gacagggaac aaccgtgact 780

gtgtcctcca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 339
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 339

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
            20                  25                  30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys
        35                  40                  45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
    50                  55                  60

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

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
            100                 105                 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145                 150                 155                 160

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr
                165                 170                 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
            180                 185                 190
```

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
225 230 235 240

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu

385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 340
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 340
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

50 55 60

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

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
225 230 235 240

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 341
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 341
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtcg tgatgaccca gtcaccggca ttcctgtccg tgactcccgg agaaaaggtc 120

acgattactt gccgggcgtc caagagcatc tccaaggacc tcgcctggta ccaacagaag 180

ccggaccagg cccctaagct gttgatctac tcggggtcca cccttcaatc gggagtgcca 240

tcgcggttta gcggttcggg ttctgggacc gacttcactt tcaccatctc ctcactggaa 300

gccgaggatg ccgccactta ctactgtcag cagcacaaca agtatccgta caccttcgga 360

ggcggtacca aagtggagat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420

ggcggctcag ggggcggagg aagcgaggtg cagctggtgc agagcggagc cgaggtcaag 480

aagcctggag aatccctgag gatcagctgc aaaggcagcg ggtatacctt cacctcctac 540

tggatgaatt gggtccgcca gatgcccgga aaaggcctgg agtggatggg acggattgac 600

ccctacgact cggaaaccca ttacaaccag aagttcaagg atcacgtgac catctccgtg 660

gacaagtcca tttccactgc gtacctccag tggtcaagcc tgaaggcctc cgacactgct 720

atgtactact gcgcacgcgg aaactgggat gattactggg gacagggaac aaccgtgact 780

gtgtcctcca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 342
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 342
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu
20 25 30

Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
225 230 235 240

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 343
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 343
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu
20 25 30

Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
225 230 235 240

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 344
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 344
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtgg tcatgactca gtccccggac tcactcgcgg tgtcgcttgg agagagagcg 120

accatcaact gtcgggcctc aaagagcatc agcaaggacc tggcctggta ccagcagaag 180

ccgggacagc cgccaaagct gctgatctac tccgggtcca ccttgcaatc tggtgtccct 240

gaccggttct ccggttccgg gtcgggtacc gacttcacgc tcactatttc gtcgctgcaa 300

gccgaagatg tggccgtgta ctattgccaa cagcacaaca agtaccccta cacttttggc 360

ggaggcacca aggtggaaat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420

ggcggctcag ggggcggagg aagcgaggtg cagctggtgc agagcggagc cgaggtcaag 480

aagcctggag aatccctgag gatcagctgc aaaggcagcg ggtatacctt cacctcctac 540

tggatgaatt gggtccgcca gatgcccgga aaaggcctgg agtggatggg acggattgac 600

ccctacgact cggaaaccca ttacaaccag aagttcaagg atcacgtgac catctccgtg 660

gacaagtcca tttccactgc gtacctccag tggtcaagcc tgaaggcctc cgacactgct 720

atgtactact gcgcacgcgg aaactgggat gattactggg gacagggaac aaccgtgact 780

gtgtcctcca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 345
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 345
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
20 25 30

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
225 230 235 240

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 346
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 346
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
20 25 30

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro

65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
145 150 155 160

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
225 230 235 240

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 347
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 347
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtcga gagcggaggg ggactggtgc agcccggagg aagcctgagg 120

ctgtcctgcg ctgcctccgg ctacaccttc acctcctact ggatgaactg ggtcagacag 180

gcacctggaa agggactggt ctgggtgtcg cgcattgacc cctacgactc cgaaacccat 240

tacaatcaga aattcaagga ccgcttcacc atctccgtgg acaaagccaa gagcaccgcg 300

tacctccaaa tgaactccct gcgcgctgag gatacagcag tgtactattg cgcccgggga 360

aactgggatg attactgggg ccagggaact actgtgactg tgtcatccgg gggtggcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcaggggggcg gaggaagcga cgtgcagctc 480

acccagtcgc cctcatttct gtcggcctca gtgggagaca gagtgaccat tacttgtcgg 540

gcctccaaga gcatctccaa ggacctggcc tggtatcagc agaagccagg aaaggcgcct 600

aagttgctca tctactcggg gtcgaccctg caatctggcg tgccgtcccg gttctccggt 660

tcgggaagcg gtaccgaatt cacccttact atctcctccc tgcaaccgga ggacttcgcc 720

acctactact gccaacagca caacaagtac ccgtacactt tcgggggtgg cacgaaggtc 780

gaaatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 348
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 348
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala
85 90 95

Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 349
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 349

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala
                85                  90                  95

Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
                165                 170                 175
```

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 350
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 350
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys Ser Thr Ala 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 Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 351
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 351
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtcga gagcggaggg ggactggtgc agcccggagg aagcctgagg 120

ctgtcctgcg ctgcctccgg ctacaccttc acctcctact ggatgaactg ggtcagacag 180

gcacctggaa agggactggt ctgggtgtcg cgcattgacc cctacgactc cgaaacccat 240

tacaatcaga aattcaagga ccgcttcacc atctccgtgg acaaagccaa gagcaccgcg 300

tacctccaaa tgaactccct gcgcgctgag gatacagcag tgtactattg cgcccgggga 360

aactgggatg attactgggg ccagggaact actgtgactg tgtcatccgg gggtggcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcaggggggcg gaggaagcga agtggtgctg 480

acccagtcgc ccgcaaccct ctctctgtcg ccgggagaac gcgccactct ttcctgtcgg 540

gcgtccaaga gcatctcaaa ggacctcgcc tggtaccagc agaagcctgg tcaagccccg 600

cggctgctga tctactccgg ctccacgctg caatcaggaa tcccagccag attttccggt 660

tcggggtcgg ggactgactt caccttgacc attagctcgc tggaacctga ggacttcgcc 720

gtgtattact gccagcagca caacaagtac ccgtacacct tcggaggcgg tactaaggtc 780

gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 352
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 352
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala
85 90 95

Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 353
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 353
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala
85 90 95

Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 354
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 354
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtcga gagcggaggg ggactggtgc agcccggagg aagcctgagg 120

ctgtcctgcg ctgcctccgg ctacaccttc acctcctact ggatgaactg ggtcagacag 180

gcacctggaa agggactggt ctgggtgtcg cgcattgacc cctacgactc cgaaacccat 240

tacaatcaga aattcaagga ccgcttcacc atctccgtgg acaaagccaa gagcaccgcg 300

tacctccaaa tgaactccct gcgcgctgag gatacagcag tgtactattg cgcccggggga 360

aactgggatg attactgggg ccagggaact actgtgactg tgtcatccgg gggtggcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcaggggggcg gaggaagcga cgtcgtgatg 480

acccagtcac cggcattcct gtccgtgact cccggagaaa aggtcacgat tacttgccgg 540

gcgtccaaga gcatctccaa ggacctcgcc tggtaccaac agaagccgga ccaggccccct 600

aagctgttga tctactcggg gtccacccctt caatcgggag tgccatcgcg gtttagcggt 660

tcgggttctg ggaccgactt cactttcacc atctcctcac tggaagccga ggatgccgcc 720

acttactact gtcagcagca caacaagtat ccgtacacct tcggaggcgg taccaaagtg 780

gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 355
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 355
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala
85 90 95

Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr
165 170 175

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 356
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 356
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala
85 90 95

Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr
165 170 175

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 357
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 357
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtcga gagcggaggg ggactggtgc agcccggagg aagcctgagg 120

ctgtcctgcg ctgcctccgg ctacaccttc acctcctact ggatgaactg ggtcagacag 180

gcacctggaa agggactggt ctgggtgtcg cgcattgacc cctacgactc cgaaacccat 240

tacaatcaga aattcaagga ccgcttcacc atctccgtgg acaaagccaa gagcaccgcg 300

tacctccaaa tgaactccct gcgcgctgag gatacagcag tgtactattg cgcccgggga 360

aactgggatg attactgggg ccagggaact actgtgactg tgtcatccgg gggtggcggt 420

agcggaggag ggggctccgg cggcggcggc tcaggggggcg gaggaagcga cgtggtcatg 480

actcagtccc cggactcact cgcggtgtcg cttggagaga gagcgaccat caactgtcgg 540

gcctcaaaga gcatcagcaa ggacctggcc tggtaccagc agaagccggg acagccgcca 600

aagctgctga tctactccgg gtccaccttg caatctggtg tccctgaccg gttctccggt 660

tccgggtcgg gtaccgactt cacgctcact atttcgtcgc tgcaagccga agatgtggcc 720

gtgtactatt gccaacagca caacaagtac ccctacactt ttggcggagg caccaaggtg 780

gaaatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 358
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 358
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His

65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala
85 90 95

Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met

465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 359
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 359
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala
85 90 95

Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser
195 200 205

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
260

<210> 360
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 360
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtgc agctcaccca gtcgccctca tttctgtcgg cctcagtggg agacagagtg 120

accattactt gtcgggcctc caagagcatc tccaaggacc tggcctggta tcagcagaag 180

ccaggaaagg cgcctaagtt gctcatctac tcggggtcga ccctgcaatc tggcgtgccg 240

tcccggttct ccggttcggg aagcggtacc gaattcaccc ttactatctc ctccctgcaa 300

ccggaggact tcgccaccta ctactgccaa cagcacaaca agtacccgta cactttcggg 360

ggtggcacga aggtcgaaat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420

ggcggctcag ggggcggagg aagcgaagtg cagctcgtcg agagcggagg gggactggtg 480

cagcccggag gaagcctgag gctgtcctgc gctgcctccg gctacacctt cacctcctac 540

tggatgaact gggtcagaca ggcacctgga aaggggactgg tctgggtgtc gcgcattgac 600

ccctacgact ccgaaaccca ttacaatcag aaattcaagg accgcttcac catctccgtg 660

gacaaagcca agagcaccgc gtacctccaa atgaactccc tgcgcgctga ggatacagca 720

gtgtactatt gcgcccgggg aaactgggat gattactggg gccagggaac tactgtgact 780

gtgtcatcca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 361
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 361

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu
            20                  25                  30

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
        35                  40                  45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
    50                  55                  60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
            100                 105                 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
145                 150                 155                 160

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr
                165                 170                 175
```

```
Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
            180                 185                 190

Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
        195                 200                 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys
    210                 215                 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
225                 230                 235                 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
                245                 250                 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
            260                 265                 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
        275                 280                 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
    290                 295                 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305                 310                 315                 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
                325                 330                 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
            340                 345                 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
        355                 360                 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
    370                 375                 380
```

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 362
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 362
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu
20 25 30

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
145 150 155 160

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 363
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 363
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgg tgctgaccca gtcgcccgca accctctctc tgtcgccggg agaacgcgcc 120

actctttcct gtcgggcgtc caagagcatc tcaaaggacc tcgcctggta ccagcagaag 180

cctggtcaag ccccgcggct gctgatctac tccggctcca cgctgcaatc aggaatccca 240

gccagatttt ccggttcggg gtcggggact gacttcacct tgaccattag ctcgctggaa 300

cctgaggact tcgccgtgta ttactgccag cagcacaaca agtacccgta caccttcgga 360

ggcggtacta aggtcgagat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420

ggcggctcag ggggcggagg aagcgaagtg cagctcgtcg agagcggagg gggactggtg 480

cagcccggag gaagcctgag gctgtcctgc gctgcctccg gctacacctt cacctcctac 540

tggatgaact gggtcagaca ggcacctgga aagggactgg tctgggtgtc gcgcattgac 600

ccctacgact ccgaaaccca ttacaatcag aaattcaagg accgcttcac catctccgtg 660

gacaaagcca agagcaccgc gtacctccaa atgaactccc tgcgcgctga ggatacagca 720

gtgtactatt gcgcccgggg aaactgggat gattactggg gccagggaac tactgtgact 780

gtgtcatcca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 364
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 364

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

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

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
145 150 155 160

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 365
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 365
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

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

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

145 150 155 160

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 366
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 366
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtcg tgatgaccca gtcaccggca ttcctgtccg tgactcccgg agaaaaggtc 120

acgattactt gccgggcgtc caagagcatc tccaaggacc tcgcctggta ccaacagaag 180

ccggaccagg cccctaagct gttgatctac tcggggtcca cccttcaatc gggagtgcca 240

tcgcggttta gcggttcggg ttctgggacc gacttcactt tcaccatctc ctcactggaa 300

gccgaggatg ccgccactta ctactgtcag cagcacaaca agtatccgta caccttcgga 360

ggcggtacca aagtggagat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420

ggcggctcag ggggcggagg aagcgaagtg cagctcgtcg agagcggagg gggactggtg 480

cagcccggag gaagcctgag gctgtcctgc gctgcctccg gctacacctt cacctcctac 540

tggatgaact gggtcagaca ggcacctgga aagggactgg tctgggtgtc gcgcattgac 600

ccctacgact ccgaaaccca ttacaatcag aaattcaagg accgcttcac catctccgtg 660

gacaaagcca agagcaccgc gtacctccaa atgaactccc tgcgcgctga ggatacagca 720

gtgtactatt gcgcccgggg aaactgggat gattactggg gccagggaac tactgtgact 780

gtgtcatcca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 367
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 367

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu
            20                  25                  30

Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
        35                  40                  45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala
    50                  55                  60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
            100                 105                 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
145                 150                 155                 160

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr
                165                 170                 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
            180                 185                 190
```

Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 368
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 368
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu
20 25 30

Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
145 150 155 160

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 369
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 369
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtgg tcatgactca gtccccggac tcactcgcgg tgtcgcttgg agagagagcg 120

accatcaact gtcgggcctc aaagagcatc agcaaggacc tggcctggta ccagcagaag 180

ccgggacagc cgccaaagct gctgatctac tccgggtcca ccttgcaatc tggtgtccct 240

gaccggttct ccggttccgg gtcgggtacc gacttcacgc tcactatttc gtcgctgcaa 300

gccgaagatg tggccgtgta ctattgccaa cagcacaaca agtaccccta cacttttggc 360

ggaggcacca aggtggaaat caaggggggt ggcggtagcg gaggaggggg ctccggcggc 420

ggcggctcag ggggcggagg aagcgaagtg cagctcgtcg agagcggagg gggactggtg 480

cagcccggag gaagcctgag gctgtcctgc gctgcctccg gctacacctt cacctcctac 540

tggatgaact gggtcagaca ggcacctgga aagggactgg tctgggtgtc gcgcattgac 600

ccctacgact ccgaaaccca ttacaatcag aaattcaagg accgcttcac catctccgtg 660

gacaaagcca agagcaccgc gtacctccaa atgaactccc tgcgcgctga ggatacagca 720

gtgtactatt gcgcccgggg aaactgggat gattactggg gccagggaac tactgtgact 780

gtgtcatcca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 370
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 370
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
20 25 30

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His

100 105 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
145 150 155 160

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr
165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 371

<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 371

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
            20                  25                  30

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys
        35                  40                  45

Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
    50                  55                  60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
            100                 105                 110

Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
145                 150                 155                 160

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr
```

165 170 175

Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr
195 200 205

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 372
<211> 729
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 372
caagtgcaac tcgtccaaag cggagcggaa gtcaagaaac ccggagcgag cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctccggcta cacctttacg ggctactaca tgcactgggt gcgccaggca 120

ccaggacagg gtcttgaatg gatgggatgg atcaacccta attcgggcgg aactaactac 180

gcacagaagt tccaggggag agtgactctg actcgggata cctccatctc aactgtctac 240

atggaactct cccgcttgcg gtcagatgat acggcagtgt actactgcgc ccgcgacatg 300

aatatcctgg ctaccgtgcc gttcgacatc tggggacagg ggactatggt tactgtctca 360

tcgggcggtg gaggttcagg aggaggcggc tcgggaggcg gaggttcgga cattcagatg 420

acccagtccc catcctctct gtcggccagc gtcggagata gggtgaccat tacctgtcgg 480

gcctcgcaaa gcatctcctc gtacctcaac tggtatcagc aaaagccggg aaaggcgcct 540

aagctgctga tctacgccgc ttcgagcttg caaagcgggg tgccatccag attctcggga 600

tcaggctcag gaaccgactt caccctgacc gtgaacagcc tccagccgga ggactttgcc 660

acttactact gccagcaggg agactccgtg ccgcttactt tcgggggggg tacccgcctg 720

gagatcaag 729

<210> 373
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 373
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met 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 Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Val Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 374
<211> 1760
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 374
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcca aagcggagcg gaagtcaaga aacccggagc gagcgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctccgg ctacaccttt acgggctact acatgcactg ggtgcgccag 180

gcaccaggac agggtcttga atggatggga tggatcaacc ctaattcggg cggaactaac 240

tacgcacaga agttccaggg gagagtgact ctgactcggg atacctccat ctcaactgtc 300

tacatggaac tctcccgctt gcggtcagat gatacggcag tgtactactg cgcccgcgac 360

atgaatatcc tggctaccgt gccgttcgac atctggggac aggggactat ggttactgtc 420

tcatcgggcg gtggaggttc aggaggaggc ggctcgggag gcggaggttc ggacattcag 480

atgacccagt ccccatcctc tctgtcggcc agcgtcggag atagggtgac cattacctgt 540

cgggcctcgc aaagcatctc ctcgtacctc aactggtatc agcaaaagcc gggaaaggcg 600

cctaagctgc tgatctacgc cgcttcgagc ttgcaaagcg gggtgccatc cagattctcg 660

ggatcaggct caggaaccga cttcaccctg accgtgaaca gcctccagcc ggaggacttt 720

gccacttact actgccagca gggagactcc gtgccgctta ctttcggggg gggtacccgc 780

ctggagatca agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc 840

tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900

acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggtacttgc 960

ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020

ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080

tgttcttgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140

cgcagcgcag acgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200

cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260

ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320

aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380

cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440

atgcaggccc tgccgcctcg gtaagtcgac agctcgcttt cttgctgtcc aatttctatt 1500

aaaggttcct ttgttcccta agtccaacta ctaaactggg ggatattatg aagggccttg 1560

agcatctgga ttctgcctaa taaaaaacat ttattttcat tgctgcgtcg agagctcgct 1620

ttcttgctgt ccaatttcta ttaaaggttc ctttgttccc taagtccaac tactaaactg 1680

ggggatatta tgaagggcct tgagcatctg gattctgcct aataaaaaac atttattttc 1740

attgctgcct cgacgaattc 1760

<210> 375
<211> 729
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 375
caagtccaac tcgttcaatc cggcgcagaa gtcaagaagc caggagcatc agtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcaggcta catcttcacg ggatactaca tccactgggt gcgccaggct 120

ccgggccagg gccttgagtg gatgggctgg atcaacccta actctggggg aaccaactac 180

gctcagaagt tccaggggag ggtcactatg actcgcgata cctccatctc cactgcgtac 240

atggaactct cgggactgag atccgacgat cctgccgtgt actactgcgc ccgggacatg 300

aacatcttgg cgaccgtgcc gtttgacatt tggggacagg gcaccctcgt cactgtgtcg 360

agcggtggag gaggctcggg gggtggcgga tcaggagggg gaggaagcga catccagctg 420

actcagagcc catcgtcgtt gtccgcgtcg gtgggggata gagtgaccat tacttgccgc 480

gccagccaga gcatctcatc atatctgaat tggtaccagc agaagcccgg aaaggcccca 540

aaactgctga tctacgctgc aagcagcctc caatcgggag tgccgtcacg gttctccggg 600

tccggttcgg gaactgactt taccctgacc gtgaattcgc tgcaaccgga ggatttcgcc 660

acgtactact gtcagcaagg agactccgtg ccgctgacct tcggtggagg caccaaggtc 720

gaaatcaag 729

<210> 376
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 376

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu 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 Gln Leu Thr Gln Ser Pro
    130                 135                 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145                 150                 155                 160

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175
```

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Val Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 377
<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 377
caagtccaac tccaacagtc aggcgcagaa gtgaaaaaga gcggtgcatc ggtgaaagtg 60

tcatgcaaag cctcgggcta caccttcact gactactata tgcactggct gcggcaggca 120

ccgggacagg gacttgagtg gatgggatgg atcaacccga attcaggggа cactaactac 180

gcgcagaagt tccaggggag agtgaccctg acgagggaca cctcaatttc gaccgtctac 240

atggaattgt cgcgcctgag atcggacgat actgctgtgt actactgtgc ccgcgacatg 300

aacatcctcg cgactgtgcc ttttgatatc tggggacagg ggactatggt caccgtttcc 360

tccgcttccg gtggcggagg ctcgggaggc cgggcctccg gtggaggagg cagcgacatc 420

cagatgactc agagcccttc ctcgctgagc gcctcagtgg gagatcgcgt gaccatcact 480

tgccgggcca gccagtccat ttcgtcctac ctcaattggt accagcagaa gccgggaaag 540

gcgcccaagc tcttgatcta cgctgcgagc tccctgcaaa gcggggtgcc gagccgattc 600

tcgggttccg gctcgggaac cgacttcact ctgaccatct catccctgca accagaggac 660

tttgccacct actactgcca acaaggagat tctgtcccac tgacgttcgg cggaggaacc 720

aaggtcgaaa tcaag 735

<210> 378
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 378

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Ser	Gly	Ala
1				5				10					15		

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
		20					25					30			

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

Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				

Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Val	Tyr
65				70					75					80	

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

Ala	Arg	Asp	Met	Asn	Ile	Leu	Ala	Thr	Val	Pro	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly
			100					105					110		

Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
		115					120					125			

Gly	Gly	Arg	Ala	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 Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
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

Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 379
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 379
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Met Asn Ile Leu Ala Thr Val Pro Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met 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 Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Phe Ser Leu Gln Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220

Gln Gln Gly Asp Ser Val Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 380
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 380
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140

```
Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145                 150                 155                 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
            180                 185                 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
        195                 200                 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220

Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
225                 230                 235                 240

Ile Lys
```

<210> 381
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 381

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
```

```
Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala
    130                 135                 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145                 150                 155                 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
            180                 185                 190

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
        195                 200                 205

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220

Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
225                 230                 235                 240

Ile Lys
```

<210> 382
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 382
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp
165 170 175

Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
180 185 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 383
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 383
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp
130 135 140

Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
180 185 190

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 384
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 384
Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Gly Ser Thr 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 Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
130 135 140

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
165 170 175

Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
195 200 205

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 385
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 385
Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
130 135 140

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
165 170 175

Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
195 200 205

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 386

<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 386

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

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

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
    130                 135                 140

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
145                 150                 155                 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
```

165 170 175

Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
195 200 205

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 387
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 387
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
130 135 140

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
165 170 175

Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
195 200 205

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 388
<211> 242
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 388

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser
    130                 135                 140

Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145                 150                 155                 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175
```

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
180 185 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 389
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 389
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
180 185 190

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 390
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 390

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
    130                 135                 140

Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145                 150                 155                 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp
                165                 170                 175

Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
```

180 185 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 391
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 391
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp
130 135 140

Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
180 185 190

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 392
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 392

```
Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
            20                  25                  30

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

Tyr Ser Gly Ser Thr 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 Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser
    130                 135                 140

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
145                 150                 155                 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
                165                 170                 175

Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
            180                 185                 190
```

Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 393
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 393
Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser
130 135 140

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
165 170 175

Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 394
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 394

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

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser
130 135 140

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
165 170 175

Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu

195 200 205

Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 395
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 395
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser
130 135 140

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
165 170 175

Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp Arg Phe Val Phe Ser Val Asp Lys Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 396
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 396
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140

Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
180 185 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 397
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 397
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
180 185 190

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 398
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 398
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
    130                 135                 140

Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145                 150                 155                 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp
                165                 170                 175

Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
            180                 185                 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe
        195                 200                 205

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
```

210 215 220

Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 399
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 399
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp
130 135 140

Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
180 185 190

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 400
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp

20 25 30

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

Tyr Ser Gly Ser Thr 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 Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
130 135 140

Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
165 170 175

Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 401
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 401
Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
130 135 140

Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
165 170 175

Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 402
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 402
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
130 135 140

Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
165 170 175

Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser

<210> 403
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 403
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser

130 135 140

Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
165 170 175

Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 404
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 404
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val

35 40 45

Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys Ser Thr Ala 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 Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140

Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
180 185 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 405
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 405
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys Ser Thr Ala 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 Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
180 185 190

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 406
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 406
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

```
Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys Ser Thr Ala 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 Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
    130                 135                 140

Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145                 150                 155                 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp
                165                 170                 175

Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
            180                 185                 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe
        195                 200                 205

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220

Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
225                 230                 235                 240

Ile Lys
```

<210> 407
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 407
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys Ser Thr Ala 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 Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp
130 135 140

Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala

145 150 155 160

Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
180 185 190

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 408
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 408
Asp Val Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Gly Ser Thr 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 Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val Ser
165 170 175

Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys Ser Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 409
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 409
Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val Ser
165 170 175

Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys Ser Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 410
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 410
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
145 150 155 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val Ser
165 170 175

Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys Ser Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 411

<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 411

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Asp
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Lys Tyr Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
145                 150                 155                 160

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val Ser
```

165 170 175

Arg Ile Asp Pro Tyr Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
180 185 190

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ala Lys Ser Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Asn Trp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 412
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 412
Asn His Gly Met Ser
1 5

<210> 413
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 413
Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 414
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 414
Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 415
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 415
Asn Phe Gly Ile Asn
1 5

<210> 416
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 416
Ser Asp Ala Met Thr
1 5

<210> 417
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 417
Asn Tyr Gly Ile Thr
1 5

<210> 418
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 418
Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 419
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 419
Ser Ser Tyr Tyr Tyr Trp Gly
1 5

<210> 420
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 420
Thr Ser Gly Met Cys Val Ser
1 5

<210> 421

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 421
Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 422
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 422
Ser His Tyr Ile His
1 5

<210> 423
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 423
Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 424
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 424
Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 425
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 425
Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5

<210> 426
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 426
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 427
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 427
Arg Tyr Pro Met Ser
1 5

<210> 428
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 428
Asn Phe Gly Met Asn
1 5

<210> 429
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 429
Asp Tyr Ser Ile Asn
1 5

<210> 430
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 430
His Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 431
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 431
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 432
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 432
Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 433
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 433
Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 434
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 434
Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 435
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 435
Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 436
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 436
Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 437
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 437
Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 438
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 438
Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 439
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 439
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 440
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 440
Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr
1 5 10 15

<210> 441
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 441
Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 442
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 442
Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ser Gln Thr Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 443
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 443
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 444
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 444
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 445
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 445
Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Phe Tyr Ala Ile Ser Leu
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 446
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 446
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 447
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 447
Gly Ile Ser Asp Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 448
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 448
Ser Ile Asn Trp Lys Gly Asn Ser Leu Ala Tyr Gly Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 449
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 449
Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 450
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 450
Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 451
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 451
Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 452
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 452
Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 453
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 453
His Gly Gly Glu Ser Asp Val
1 5

<210> 454
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 454
Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 455
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 455
His Ser Phe Leu Ala Tyr
1 5

<210> 456
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 456
Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 457
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 457
Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr
1 5 10

<210> 458
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 458
Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val

1 5

<210> 459
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 459
Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val
1 5

<210> 460
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 460
Ser Thr Met Val Arg Glu Asp Tyr
1 5

<210> 461
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 461
His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 462
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 462
Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 463
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 463
Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 464
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 464
Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 465
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 465
Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 466
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 466
Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 467
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 467
Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp Asp Val Gly Leu Leu Arg Ser
1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile
20

<210> 468
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 468
Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 469
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 469
Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr
1 5

<210> 470
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 470
Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile
1 5

<210> 471
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 471
Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 472
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 472
Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val

1 5

<210> 473
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 473
His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10

<210> 474
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 474
Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val
1 5

<210> 475
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 475
Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 476
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 476
Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 477
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 477
Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 478
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 478
Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro
1 5

<210> 479
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 479
Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Arg Asp Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 480
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 480
Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 481
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 481
Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 482
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 482
Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 483
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 483
Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe
1 5

<210> 484
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 484
Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr
1 5

<210> 485
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 485
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 486
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 486
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 487
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 487
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Asn Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 488
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 488
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 489
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 489
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Val Asp
1 5 10 15

<210> 490
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 490
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 491
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 491
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys Leu Ala
1 5 10

<210> 492
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 492
Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Thr Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 493
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 493
Lys Ser Ser Glu Ser Leu Val His Asn Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 494
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 494
Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe Leu Asn
1 5 10

<210> 495
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 495
Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 496
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 496
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 497
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 497
Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala Met Asn
1 5 10

<210> 498
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 498
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 499
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 499
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 500
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 500
Ser Gly Asp Gly Leu Ser Lys Lys Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 501

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 501
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 502
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 502
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 503
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 503
Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 504
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 504
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 505
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 505
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 506
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 506
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 507
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 507
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 508
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 508
Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 509
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 509
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 510
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 510
Arg Ala Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 511
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 511
Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 512
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 512
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 513
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 513
Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser
1 5 10

<210> 514
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 514
Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile Gly Ala His Leu Ile His
1 5 10 15

<210> 515
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 515
Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 516
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 516
Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr
1 5

<210> 517
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 517
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 518
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 518
Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 519
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 519
Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser
1 5

<210> 520
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 520
Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 521
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 521
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser
1 5

<210> 522
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 522
Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr
1 5

<210> 523
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 523
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 524
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 524
Glu Val Ser Asn Arg Asp Ser
1 5

<210> 525
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 525
Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr
1 5

<210> 526

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 526
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 527
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 527
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser
1 5

<210> 528
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 528
Ser Ala Thr Ser Pro Val Pro
1 5

<210> 529
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 529
Ala Ala Asn Lys Ser Gln Ser
1 5

<210> 530
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 530
Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser
1 5

<210> 531
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 531
Arg Asp Lys Glu Arg Pro Ser
1 5

<210> 532
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 532
Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 533
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 533
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 534
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 534
Gly Thr Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 535
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 535
Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 536
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 536
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 537
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 537
Gly Ser Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 538
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 538
Gly Ala Ser Gln Arg Ala Thr
1 5

<210> 539
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 539
Gly Ala Ser Asn Trp Ala Thr
1 5

<210> 540
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 540
Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 541
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 541
Gly Ala Ser Gly Arg Ala Thr
1 5

<210> 542
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 542
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 543
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 543
Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 544
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 544
Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
1 5

<210> 545
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 545
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 546
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 546
Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr
1 5 10

<210> 547
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 547
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 548
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 548
Met Gln Asn Ile Gln Phe Pro Ser
1 5

<210> 549
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 549
Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala Ser
1 5

<210> 550
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 550
Met Gln Gly Arg Gln Phe Pro Tyr Ser
1 5

<210> 551

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 551
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
1 5

<210> 552
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 552
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Thr
1 5

<210> 553
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 553
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 554
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 554
Gln Gln Ser Tyr Thr Leu Ala
1 5

<210> 555
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 555
Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly Thr
1 5

<210> 556
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 556
Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 557
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 557
Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Leu Pro Val Thr
1 5 10

<210> 558
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 558
Gln Gln Tyr Ala Gly Ser Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 559
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 559
Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 560
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 560
Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr Ser
1 5

<210> 561
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 561
Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Glu His Val Val

1 5 10

<210> 562
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 562
Gln Ala Trp Asp Asp Thr Thr Val Val
1 5

<210> 563
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 563
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr
1 5

<210> 564
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 564
Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His Leu Arg Val
1 5 10

<210> 565
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 565
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His His Leu Leu
1 5 10

<210> 566
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 566
Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe Asn Gly Ser Ser Leu Phe Thr
1 5 10

<210> 567
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 567
Gln Gln Phe Gly Thr Ser Ser Gly Leu Thr
1 5 10

<210> 568
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 568
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Ser
1 5

<210> 569
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 569
Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp Thr
1 5 10

<210> 570
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 570
Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro Arg Phe Thr
1 5 10

<210> 571
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 571
Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp Thr
1 5 10

<210> 572
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 572
Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro Ser Trp Thr
1 5 10

<210> 573
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 573
Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro Met Tyr Thr
1 5 10

<210> 574
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 574
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 575
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 575
Gln His Tyr Gly Asn Ser Pro Pro Lys Phe Thr
1 5 10

<210> 576

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 576
Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro Arg Leu Thr
1 5 10

<210> 577
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 577
Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 578
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 578
Leu Gln Ser Arg Ile Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 579
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 579
Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr
1 5

<210> 580
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 580
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
210 215 220

Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 581
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 581
gaagtgcaat tggtggaatc agggggagga cttgtgcagc ctggaggatc gctgagactg 60

tcatgtgccg tgtccggctt tgccctgtcc aaccacggga tgtcctgggt ccgccgcgcg 120

cctggaaagg gcctcgaatg ggtgtcgggt attgtgtaca gcggtagcac ctactatgcc 180

gcatccgtga aggggagatt caccatcagc cgggacaact ccaggaacac tctgtacctc 240

caaatgaatt cgctgaggcc agaggacact gccatctact actgctccgc gcatggcgga 300

gagtccgacg tctggggaca ggggaccacc gtgaccgtgt ctagcgcgtc cggcggaggc 360

ggcagcgggg gtcgggcatc agggggcggc ggatcggaca tccagctcac ccagtccccg 420

agctcgctgt ccgcctccgt gggagatcgg gtcaccatca cgtgccgcgc cagccagtcg 480

atttcctcct acctgaactg gtaccaacag aagcccggaa aagccccgaa gcttctcatc 540

tacgccgcct cgagcctgca gtcaggagtg ccctcacggt tctccggctc cggttccggt 600

actgatttca ccctgaccat ttcctccctg caaccggagg acttcgctac ttactactgc 660

cagcagtcgt actccacccc ctacactttc ggacaaggca ccaaggtcga aatcaag 717

<210> 582
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 582
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 583
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 583
Asp Ile Gln Leu 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 Ser Ser 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 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 Ser Thr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 584
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 584

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65                  70                  75                  80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
                85                  90                  95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
                165                 170                 175

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
            180                 185                 190

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
        195                 200                 205
```

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
245 250 255

Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 585
<211> 1449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 585
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga atcaggggga ggacttgtgc agcctggagg atcgctgaga 120

ctgtcatgtg ccgtgtccgg ctttgccctg tccaaccacg ggatgtcctg ggtccgccgc 180

gcgcctggaa agggcctcga atgggtgtcg ggtattgtgt acagcggtag cacctactat 240

gccgcatccg tgaaggggag attcaccatc agccgggaca actccaggaa cactctgtac 300

ctccaaatga attcgctgag gccagaggac actgccatct actactgctc cgcgcatggc 360

ggagagtccg acgtctgggg acaggggacc accgtgaccg tgtctagcgc gtccggcgga 420

ggcggcagcg ggggtcgggc atcagggggc ggcggatcgg acatccagct cacccagtcc 480

ccgagctcgc tgtccgcctc cgtgggagat cgggtcacca tcacgtgccg cgccagccag 540

tcgatttcct cctacctgaa ctggtaccaa cagaagcccg gaaaagcccc gaagcttctc 600

atctacgccg cctcgagcct gcagtcagga gtgccctcac ggttctccgg ctccggttcc 660

ggtactgatt tcaccctgac catttcctcc ctgcaaccgg aggacttcgc tacttactac 720

tgccagcagt cgtactccac cccctacact ttcggacaag gcaccaaggt cgaaatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 586
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 586
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr 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 Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg
180 185 190

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 587
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 587
caagtgcaac tcgtggaatc tggtggagga ctcgtgcaac ccggaagatc gcttagactg 60

tcgtgtgccg ccagcgggtt cactttctcg aactacgcga tgtcctgggt ccgccaggca 120

cccggaaagg gactcggttg ggtgtccggc atttcccggt ccggcgaaaa tacctactac 180

gccgactccg tgaagggccg cttcaccatc tcaagggaca acagcaaaaa caccctgtac 240

ttgcaaatga actccctgcg ggatgaagat acagccgtgt actattgcgc ccggtcgcct 300

gcccattact acggcggaat ggacgtctgg ggacagggaa ccactgtgac tgtcagcagc 360

gcgtcgggtg gcggcggctc agggggtcgg gcctccgggg ggggagggtc cgacatcgtg 420

ctgacccagt ccccgggaac cctgagcctg agcccgggag agcgcgcgac cctgtcatgc 480

cgggcatccc agagcattag ctcctccttt ctcgcctggt atcagcagaa gcccggacag 540

gccccgaggc tgctgatcta cggcgctagc agaagggcta ccggaatccc agaccggttc 600

tccggctccg gttccgggac cgatttcacc cttactatct cgcgcctgga acctgaggac 660

tccgccgtct actactgcca gcagtaccac tcatccccgt cgtggacgtt cggacagggc 720

accaagctgg agattaag 738

<210> 588
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 588
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr 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 Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 589
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 589
Asp 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 Ile Ser Ser 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 Gly Ala Ser Arg 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 Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 590
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 590
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Gly Trp Val Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met
115 120 125

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
225 230 235 240

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp
245 250 255

```
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
            260                 265                 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
        275                 280                 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
    290                 295                 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305                 310                 315                 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
                325                 330                 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
            340                 345                 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
        355                 360                 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
    370                 375                 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385                 390                 395                 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
                405                 410                 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
            420                 425                 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
        435                 440                 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
    450                 455                 460
```

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 591
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 591
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtgga atctggtgga ggactcgtgc aacccggaag atcgcttaga 120

ctgtcgtgtg ccgccagcgg gttcactttc tcgaactacg cgatgtcctg ggtccgccag 180

gcacccggaa agggactcgg ttgggtgtcc ggcatttccc ggtccggcga aaatacctac 240

tacgccgact ccgtgaaggg ccgcttcacc atctcaaggg acaacagcaa aaacaccctg 300

tacttgcaaa tgaactccct gcgggatgaa gatacagccg tgtactattg cgcccggtcg 360

cctgcccatt actacggcgg aatggacgtc tggggacagg gaaccactgt gactgtcagc 420

agcgcgtcgg gtggcggcgg ctcagggggt cgggcctccg gggggggagg gtccgacatc 480

gtgctgaccc agtccccggg aaccctgagc ctgagcccgg gagagcgcgc gaccctgtca 540

tgccgggcat cccagagcat tagctcctcc tttctcgcct ggtatcagca gaagcccgga 600

caggccccga ggctgctgat ctacggcgct agcagaaggg ctaccggaat cccagaccgg 660

ttctccggct ccggttccgg gaccgatttc acccttacta tctcgcgcct ggaacctgag 720

gactccgccg tctactactg ccagcagtac cactcatccc cgtcgtggac gttcggacag 780

ggcaccaagc tggagattaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 592
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 592
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Val His Ser Phe Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro
130 135 140

Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
145 150 155 160

Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala
180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Glu Ile Lys

<210> 593
<211> 732
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 593
caagtgcaac tcgtcgaatc cggtggaggt ctggtccaac ctggtagaag cctgagactg 60

tcgtgtgcgg ccagcggatt cacctttgat gactatgcta tgcactgggt gcggcaggcc 120

ccaggaaagg gcctggaatg ggtgtcggga attagctgga actccgggtc cattggctac 180

gccgactccg tgaagggccg cttcaccatc tcccgcgaca acgcaaagaa ctccctgtac 240

ttgcaaatga actcgctcag ggctgaggat accgcgctgt actactgctc cgtgcattcc 300

ttcctggcct actggggaca gggaactctg gtcaccgtgt cgagcgcctc cggcggcggg 360

ggctcgggtg gacgggcctc gggcggaggg gggtccgaca tcgtgatgac ccagaccccg 420

ctgagcttgc ccgtgactcc cggagagcct gcatccatct cctgccggtc atcccagtcc 480

cttctccact ccaacggata caactacctc gactggtacc tccagaagcc gggacagagc 540

cctcagcttc tgatctacct ggggtcaaat agagcctcag gagtgccgga tcggttcagc 600

ggatctggtt cgggaactga tttcactctg aagatttccc gcgtggaagc cgaggacgtg 660

ggcgtctact actgtatgca ggcgctgcag acccccctata ccttcggcca agggacgaaa 720

gtggagatca ag 732

<210> 594
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 594
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Val His Ser Phe Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 595
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 595
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

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

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr 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 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

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

<210> 596
<211> 488
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 596
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Val His Ser Phe Leu Ala Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
145 150 155 160

Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
165 170 175

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
180 185 190

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu
195 200 205

Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

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

Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385 390 395 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 597
<211> 1464
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 597
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcga atccggtgga ggtctggtcc aacctggtag aagcctgaga 120

ctgtcgtgtg cggccagcgg attcaccttt gatgactatg ctatgcactg ggtgcggcag 180

gccccaggaa agggcctgga atgggtgtcg ggaattagct ggaactccgg gtccattggc 240

tacgccgact ccgtgaaggg ccgcttcacc atctcccgcg acaacgcaaa gaactccctg 300

tacttgcaaa tgaactcgct cagggctgag gataccgcgc tgtactactg ctccgtgcat 360

tccttcctgg cctactgggg acagggaact ctggtcaccg tgtcgagcgc ctccggcggc 420

gggggctcgg gtggacgggc ctcgggcgga gggggggtccg acatcgtgat gacccagacc 480

ccgctgagct tgcccgtgac tcccggagag cctgcatcca tctcctgccg gtcatcccag 540

tcccttctcc actccaacgg atacaactac ctcgactggt acctccagaa gccgggacag 600

agccctcagc ttctgatcta cctggggtca aatagagcct caggagtgcc ggatcggttc 660

agcggatctg gttcgggaac tgatttcact ctgaagattt cccgcgtgga agccgaggac 720

gtgggcgtct actactgtat gcaggcgctg cagacccccc ataccttcgg ccaagggacg 780

aaagtggaga tcaagaccac taccccagca ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc 840

gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg 900

catacccggg gtcttgactt cgcctgcgat atctacattt gggcccctct ggctggtact 960

tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag 1020

ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg aggcctgtgc agactactca agaggaggac 1080

ggctgttcat gccggttccc agaggaggag gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc 1140

agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag caggggcaga accagctcta caacgaactc 1200

aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg ctggacaagc ggagaggacg ggacccagaa 1260

atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag 1320

gataagatgg cagaagccta tagcgagatt ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa 1380

ggccacgacg gactgtacca gggactcagc accgccacca aggacaccta tgacgctctt 1440

cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1464

<210> 598
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 598

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser

130 135 140

Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
145 150 155 160

Leu Leu Arg Asn Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys
165 170 175

Ala Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe
180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ala Tyr Tyr
210 215 220

Cys Met Gln Asn Ile Gln Phe Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 599
<211> 729
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 599
gaagtgcaat tgttggaatc tggaggagga cttgtgcagc ctggaggatc actgagactt 60

tcgtgtgcgg tgtcaggctt cgccctgagc aaccacggca tgagctgggt gcggagagcc 120

ccggggaagg gtctggaatg ggtgtccggg atcgtctact ccggttcaac ttactacgcc 180

gcaagcgtga agggtcgctt caccatttcc cgcgataact cccggaacac cctgtacctc 240

caaatgaact ccctgcggcc cgaggacacc gccatctact actgttccgc gcatggagga 300

gagtccgatg tctggggaca gggcactacc gtgaccgtgt cgagcgcctc ggggggagga 360

ggctccggcg gtcgcgcctc cgggggggggt ggcagcgaca ttgtgatgac gcagactcca 420

ctctcgctgt ccgtgacccc gggacagccc gcgtccatct cgtgcaagag ctcccagagc 480

ctgctgagga acgacggaaa gactcctctg tattggtacc tccagaaggc tggacagccc 540

ccgcaactgc tcatctacga agtgtcaaat cgcttctccg gggtgccgga tcggttttcc 600

ggctcgggat cgggcaccga cttcaccctg aaaatctcca gggtcgaggc cgaggacgtg 660

ggagcctact actgcatgca aaacatccag ttcccttcct tcggcggcgg cacaaagctg 720

gagattaag 729

<210> 600
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 600
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 601
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 601
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Asn
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Ala 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 Ala Tyr Tyr Cys Met Gln Asn
85 90 95

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

<210> 602
<211> 487

<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 602

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65                  70                  75                  80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
                85                  90                  95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
145                 150                 155                 160

Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
                165                 170                 175
```

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Asn Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr
180 185 190

Trp Tyr Leu Gln Lys Ala Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu
195 200 205

Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

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

Val Gly Ala Tyr Tyr Cys Met Gln Asn Ile Gln Phe Pro Ser Phe Gly
245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
260 265 270

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
275 280 285

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
290 295 300

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305 310 315 320

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
325 330 335

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
340 345 350

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
355 360 365

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
370 375 380

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
385 390 395 400

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
405 410 415

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
420 425 430

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
435 440 445

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 603
<211> 1461
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 603
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattgttgga atctggagga ggacttgtgc agcctggagg atcactgaga 120

ctttcgtgtg cggtgtcagg cttcgccctg agcaaccacg gcatgagctg ggtgcggaga 180

gccccgggga agggtctgga atgggtgtcc gggatcgtct actccggttc aacttactac 240

gccgcaagcg tgaagggtcg cttcaccatt tcccgcgata actcccggaa caccctgtac 300

ctccaaatga actccctgcg gcccgaggac accgccatct actactgttc cgcgcatgga 360

ggagagtccg atgtctgggg acagggcact accgtgaccg tgtcgagcgc ctcgggggga 420

ggaggctccg gcggtcgcgc ctccgggggg ggtggcagcg acattgtgat gacgcagact 480

ccactctcgc tgtccgtgac cccgggacag cccgcgtcca tctcgtgcaa gagctcccag 540

agcctgctga ggaacgacgg aaagactcct ctgtattggt acctccagaa ggctggacag 600

cccccgcaac tgctcatcta cgaagtgtca aatcgcttct ccggggtgcc ggatcggttt 660

tccggctcgg gatcgggcac cgacttcacc ctgaaaatct ccagggtcga ggccgaggac 720

gtgggagcct actactgcat gcaaaacatc cagttccctt ccttcggcgg cggcacaaag 780

ctggagatta agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc 840

tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900

acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggtacttgc 960

ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020

ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080

tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140

cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200

cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260

ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320

aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380

cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440

atgcaggccc tgccgcctcg g 1461

<210> 604
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 604

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Thr Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Asp Asn Phe
            20                  25                  30

Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
    130                 135                 140

Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
145                 150                 155                 160

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn
                165                 170                 175

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu
            180                 185                 190
```

Gly Ser Lys Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu His Ile Thr Arg Val Gly Ala Glu Asp
210 215 220

Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 605
<211> 747
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 605
caagtccaac tcgtccagtc cggcgcagaa gtcagaaaaa ccggtgctag cgtgaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggcta cattttcgat aacttcggaa tcaactgggt cagacaggcc 120

ccgggccagg ggctggaatg gatgggatgg atcaacccca agaacaacaa caccaactac 180

gcacagaagt tccagggccg cgtgactatc accgccgatg aatcgaccaa taccgcctac 240

atggaggtgt cctccctgcg gtcggaggac actgccgtgt attactgcgc gaggggccca 300

tactactacc aaagctacat ggacgtctgg ggacagggaa ccatggtgac cgtgtcatcc 360

gcctccggtg gtggaggctc cgggggggcgg gcttcaggag gcggaggaag cgatattgtg 420

atgacccaga ctccgcttag cctgcccgtg actcctggag aaccggcctc catttcctgc 480

cggtcctcgc aatcactcct gcattccaac ggttacaact acctgaattg gtacctccag 540

aagcctggcc agtcgcccca gttgctgatc tatctgggct cgaagcgcgc ctccggggtg 600

cctgaccggt ttagcggatc tgggagcggc acggacttca ctctccacat cacccgcgtg 660

ggagcggagg acgtgggagt gtactactgt atgcaggcgc tgcagactcc gtacacattc 720

ggacagggca ccaagctgga gatcaag 747

<210> 606
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 606
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Asp Asn Phe
20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 607
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 607
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 608
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 608
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Arg Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Ile Phe Asp Asn Phe Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
85 90 95

Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met
115 120 125

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
145 150 155 160

Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro
165 170 175

Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly
180 185 190

Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu His Ile Thr Arg
225 230 235 240

Val Gly Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln
245 250 255

Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 609
<211> 1479
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 609
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtccggcgca gaagtcagaa aaaccggtgc tagcgtgaaa 120

gtgtcctgca aggcctccgg ctacattttc gataacttcg gaatcaactg ggtcagacag 180

gccccgggcc aggggctgga atggatggga tggatcaacc ccaagaacaa caacaccaac 240

tacgcacaga agttccaggg ccgcgtgact atcaccgccg atgaatcgac caataccgcc 300

tacatggagg tgtcctccct gcggtcggag gacactgccg tgtattactg cgcgaggggc 360

ccatactact accaaaagcta catggacgtc tggggacagg gaaccatggt gaccgtgtca 420

tccgcctccg gtggtggagg ctccgggggg cgggcttcag gaggcggagg aagcgatatt 480

gtgatgaccc agactccgct tagcctgccc gtgactcctg gagaaccggc ctccatttcc 540

tgccggtcct cgcaatcact cctgcattcc aacggttaca actacctgaa ttggtacctc 600

cagaagcctg gccagtcgcc ccagttgctg atctatctgg gctcgaagcg cgcctccggg 660

gtgcctgacc ggtttagcgg atctgggagc ggcacggact tcactctcca catcacccgc 720

gtgggagcgg aggacgtggg agtgtactac tgtatgcagg cgctgcagac tccgtacaca 780

ttcggacagg gcaccaagct ggagatcaag accactaccc cagcaccgag gccacccacc 840

ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca 900

gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc 960

cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag 1020

cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080

actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140

ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag 1200

ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260

ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320

aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380

cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccagggac tcagcaccgc caccaaggac 1440

acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 610
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 610
Gln Val Gln Leu Gln Glu 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 Asp
20 25 30

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

Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr 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 Lys Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
180 185 190

Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Ser Glu Asp Ser Ala
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala Ser Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys

<210> 611
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 611
caagtgcaac ttcaagaatc aggcggagga ctcgtgcagc ccggaggatc attgcggctc 60

tcgtgcgccg cctcgggctt caccttctcg agcgacgcca tgacctgggt ccgccaggcc 120

ccggggaagg ggctggaatg ggtgtctgtg atttccggct ccgggggaac tacgtactac 180

gccgattccg tgaaaggtcg cttcactatc tcccgggaca acagcaagaa cacccttat 240

ctgcaaatga attccctccg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagctggac 300

tcctcgggct actactatgc ccggggtccg agatactggg gacagggaac cctcgtgacc 360

gtgtcctccg cgtccggcgg aggagggtcg ggagggcggg cctccggcgg cggcggttcg 420

gacatccagc tgacccagtc cccatcctca ctgagcgcaa gcgtgggcga cagagtcacc 480

attacatgca gggcgtccca gagcatcagc tcctacctga actggtacca acagaagcct 540

ggaaaggctc ctaagctgtt gatctacggg gcttcgaccc tggcatccgg ggtgcccgcg 600

aggtttagcg gaagcggtag cggcactcac ttcactctga ccattaacag cctccagtcc 660

gaggattcag ccacttacta ctgtcagcag tcctacaagc gggccagctt cggacagggc 720

actaaggtcg agatcaag 738

<210> 612
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 612

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu 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 Asp
            20                  25                  30

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

Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr 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 Lys Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr
            100                 105                 110

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

<210> 613
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 613

```
Asp Ile Gln Leu 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 Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
```

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala Ser
85 90 95

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

<210> 614
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 614
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Asp Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala
115 120 125

Arg Gly Pro Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
165 170 175

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln
225 230 235 240

Ser Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala
245 250 255

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 615
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 615
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aacttcaaga atcaggcgga ggactcgtgc agcccggagg atcattgcgg 120

ctctcgtgcg ccgcctcggg cttcaccttc tcgagcgacg ccatgacctg ggtccgccag 180

gccccggggga aggggctgga atgggtgtct gtgatttccg gctccggggg aactacgtac 240

tacgccgatt ccgtgaaagg tcgcttcact atctcccggg acaacagcaa gaacaccctt 300

tatctgcaaa tgaattccct ccgcgccgag gacaccgccg tgtactactg cgccaagctg 360

gactcctcgg gctactacta tgcccggggt ccgagatact ggggacaggg aaccctcgtg 420

accgtgtcct ccgcgtccgg cggaggaggg tcgggagggc gggcctccgg cggcggcggt 480

tcggacatcc agctgaccca gtccccatcc tcactgagcg caagcgtggg cgacagagtc 540

accattacat gcagggcgtc ccagagcatc agctcctacc tgaactggta ccaacagaag 600

cctggaaagg ctcctaagct gttgatctac ggggcttcga ccctggcatc cggggtgccc 660

gcgaggttta gcggaagcgg tagcggcact cacttcactc tgaccattaa cagcctccag 720

tccgaggatt cagccactta ctactgtcag cagtcctaca agcgggccag cttcggacag 780

ggcactaagg tcgagatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 616
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 616
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg
115 120 125

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu
130 135 140

Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser
145 150 155 160

Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Val Asp Trp Tyr
165 170 175

Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser
180 185 190

Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Lys Leu Gln Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly
210 215 220

Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Arg Gln Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 617
<211> 741
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 617
caagtccaac tggtccagag cggtgcagaa gtgaagaagc ccggagcgag cgtgaaagtg 60

tcctgcaagg cttccgggta caccttctcc aactacggca tcacttgggt gcgccaggcc 120

ccgggacagg gcctggaatg gatggggtgg atttccgcgt acaacggcaa tacgaactac 180

gctcagaagt tccagggtag agtgaccatg actaggaaca cctccatttc caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc ccggggacca 300

tactactact acatggatgt ctgggggaag gggactatgg tcaccgtgtc atccgcctcg 360

ggaggcggcg gatcaggagg acgcgcctct ggtggtggag gatcggagat cgtgatgacc 420

cagagccctc tctccttgcc cgtgactcct ggggagcccg catccatttc atgccggagc 480

tcccagtcac ttctctactc caacggctat aactacgtgg attggtacct ccaaaagccg 540

ggccagagcc cgcagctgct gatctacctg ggctcgaaca gggccagcgg agtgcctgac 600

cggttctccg ggtcgggaag cgggaccgac ttcaagctgc aaatctcgag agtggaggcc 660

gaggacgtgg gaatctacta ctgtatgcag ggccgccagt ttccgtactc gttcggacag 720

ggcaccaaag tggaaatcaa g 741

<210> 618
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 618
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 619
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 619
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Val Asp Trp Tyr 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 Gly Thr Asp Phe Lys Leu Gln Ile
65 70 75 80

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

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

<210> 620
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 620
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
115 120 125

Trp Gly Lys Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn
180 185 190

Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
210 215 220

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

Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Arg Gln Phe Pro
245 250 255

Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

```
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
            340                 345                 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
        355                 360                 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
    370                 375                 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385                 390                 395                 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
                405                 410                 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
            420                 425                 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
        435                 440                 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
    450                 455                 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465                 470                 475                 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
                485                 490
```

<210> 621
<211> 1473
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 621

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactggtcca gagcggtgca gaagtgaaga agcccggagc gagcgtgaaa 120

gtgtcctgca aggcttccgg gtacaccttc tccaactacg gcatcacttg ggtgcgccag 180

gccccgggac agggcctgga atggatgggg tggatttccg cgtacaacgg caatacgaac 240

tacgctcaga agttccaggg tagagtgacc atgactagga acacctccat ttccaccgcc 300

tacatggaac tgtcctccct gcggagcgag gacaccgccg tgtactattg cgcccgggga 360

ccatactact actacatgga tgtctggggg aaggggacta tggtcaccgt gtcatccgcc 420

tcgggaggcg gcggatcagg aggacgcgcc tctggtggtg gaggatcgga gatcgtgatg 480

acccagagcc ctctctcctt gcccgtgact cctggggagc ccgcatccat ttcatgccgg 540

agctcccagt cacttctcta ctccaacggc tataactacg tggattggta cctccaaaag 600

ccgggccaga gcccgcagct gctgatctac ctgggctcga acagggccag cggagtgcct 660

gaccggttct ccgggtcggg aagcgggacc gacttcaagc tgcaaatctc gagagtggag 720

gccgaggacg tgggaatcta ctactgtatg cagggccgcc agtttccgta ctcgttcgga 780

cagggcacca aagtggaaat caagaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 622
<211> 238
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 622
Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
130 135 140

Val Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
165 170 175

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly
210 215 220

Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 623
<211> 714
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 623
gaagtgcaat tgctcgaaac tggaggaggt ctggtgcaac ctggaggatc acttcgcctg 60

tcctgcgccg tgtcgggctt tgccctgtcc aaccatggaa tgagctgggt ccgccgcgcg 120

ccggggaagg gcctcgaatg ggtgtccggc atcgtctact ccggctccac ctactacgcc 180

gcgtccgtga agggccggtt cacgatttca cgggacaact cgcggaacac cctgtacctc 240

caaatgaatt cccttcggcc ggaggatact gccatctact actgctccgc ccacggtggc 300

gaatccgacg tctggggcca gggaaccacc gtgaccgtgt ccagcgcgtc cgggggagga 360

ggaagcgggg gtagagcatc gggtggaggc ggatcagaga tcgtgctgac ccagtccccc 420

gccaccttga gcgtgtcacc aggagagtcc gccaccctgt catgccgcgc cagccagtcc 480

gtgtcctcca acctggcttg gtaccagcag aagccggggc aggcccctag actcctgatc 540

tatggggcgt cgacccgggc atctggaatt cccgataggt tcagcggatc gggctcgggc 600

actgacttca ctctgaccat ctcctcgctg caagccgagg acgtggctgt gtactactgt 660

cagcagtacg gaagctccct gactttcggt ggcgggacca aagtcgagat taag 714

<210> 624
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 624
Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 625
<211> 106

<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 625
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 626
<211> 482
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 626
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

```
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65                  70                  75                  80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
                85                  90                  95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

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

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
            180                 185                 190

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala
        195                 200                 205

Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
    210                 215                 220
```

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
245 250 255

Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
260 265 270

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
275 280 285

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
290 295 300

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
305 310 315 320

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
325 330 335

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
340 345 350

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
355 360 365

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
370 375 380

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
385 390 395 400

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
405 410 415

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
420 425 430

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
435 440 445

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
450 455 460

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
465 470 475 480

Pro Arg

<210> 627
<211> 1446
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 627
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattgctcga aactggagga ggtctggtgc aacctggagg atcacttcgc 120

ctgtcctgcg ccgtgtcggg ctttgccctg tccaaccatg gaatgagctg ggtccgccgc 180

gcgccgggga agggcctcga atgggtgtcc ggcatcgtct actccggctc cacctactac 240

gccgcgtccg tgaagggccg gttcacgatt tcacgggaca actcgcggaa caccctgtac 300

ctccaaatga attcccttcg gccggaggat actgccatct actactgctc cgcccacggt 360

ggcgaatccg acgtctgggg ccagggaacc accgtgaccg tgtccagcgc gtccgggggga 420

ggaggaagcg ggggtagagc atcgggtgga ggcggatcag agatcgtgct gacccagtcc 480

cccgccacct tgagcgtgtc accaggagag tccgccaccc tgtcatgccg cgccagccag 540

tccgtgtcct ccaacctggc ttggtaccag cagaagccgg ggcaggcccc tagactcctg 600

atctatgggg cgtcgacccg ggcatctgga attcccgata ggttcagcgg atcgggctcg 660

ggcactgact tcactctgac catctcctcg ctgcaagccg aggacgtggc tgtgtactac 720

tgtcagcagt acggaagctc cctgactttc ggtggcggga ccaaagtcga gattaagacc 780

actaccccag caccgaggcc acccaccccg gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc 840

ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac 900

ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt 960

tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc ggtcggaaga agctgctgta catctttaag 1020

caacccttca tgaggcctgt gcagactact caagaggagg acggctgttc atgccggttc 1080

ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct 1140

ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag 1200

gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc 1260

agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc 1320

tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc agaagaggca aaggccacga cggactgtac 1380

cagggactca gcaccgccac caaggacacc tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg 1440

cctcgg 1446

<210> 628
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 628
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
130 135 140

Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Ser Ser Lys Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
165 170 175

Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly
210 215 220

Ser Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 629
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 629
gaagtgcaat tggtggaaac tggaggagga cttgtgcaac ctggaggatc attgagactg 60

agctgcgcag tgtcgggatt cgccctgagc aaccatggaa tgtcctgggt cagaagggcc 120

cctggaaaag gcctcgaatg ggtgtcaggg atcgtgtact ccggttccac ttactacgcc 180

gcctccgtga aggggcgctt cactatctca cgggataact cccgcaatac cctgtacctc 240

caaatgaaca gcctgcggcc ggaggatacc gccatctact actgttccgc ccacggtgga 300

gagtctgacg tctggggcca gggaactacc gtgaccgtgt cctccgcgtc cggcggtgga 360

gggagcggcg gccgcgccag cggcggcgga ggctccgaga tcgtgatgac ccagagcccc 420

gctactctgt cggtgtcgcc cggagaaagg gcgaccctgt cctgccgggc gtcgcagtcc 480

gtgagcagca agctggcttg gtaccagcag aagccgggcc aggcaccacg cctgcttatg 540

tacggtgcct ccattcgggc caccggaatc ccggaccggt tctcggggtc ggggtccggt 600

accgagttca cactgaccat ttcctcgctc gagcccgagg actttgccgt ctattactgc 660

cagcagtacg gctcctcctc atggacgttc ggccagggga ccaaggtcga aatcaag 717

<210> 630
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 630
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 631
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 631
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 632
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 632
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser
145 150 155 160

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

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
180 185 190

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala
195 200 205

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
245 250 255

Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 633
<211> 1449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 633
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga aactggagga ggacttgtgc aacctggagg atcattgaga 120

ctgagctgcg cagtgtcggg attcgccctg agcaaccatg gaatgtcctg ggtcagaagg 180

gcccctggaa aaggcctcga atgggtgtca gggatcgtgt actccggttc cacttactac 240

gccgcctccg tgaaggggcg cttcactatc tcacgggata actcccgcaa taccctgtac 300

ctccaaatga acagcctgcg gccggaggat accgccatct actactgttc cgcccacggt 360

ggagagtctg acgtctgggg ccagggaact accgtgaccg tgtcctccgc gtccggcggt 420

ggagggagcg gcggccgcgc cagcggcggc ggaggctccg agatcgtgat gacccagagc 480

cccgctactc tgtcggtgtc gcccggagaa agggcgaccc tgtcctgccg ggcgtcgcag 540

tccgtgagca gcaagctggc ttggtaccag cagaagccgg gccaggcacc acgcctgctt 600

atgtacggtg cctccattcg ggccaccgga atcccggacc ggttctcggg gtcggggtcc 660

ggtaccgagt tcacactgac catttcctcg ctcgagcccg aggactttgc cgtctattac 720

tgccagcagt acggctcctc ctcatggacg ttcggccagg ggaccaaggt cgaaatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 634
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 634

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Gly Ser Thr Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
210 215 220

Gly Ser Ser Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 635
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 635
gaagtgcaat tggtggagac tggaggagga gtggtgcaac ctggaggaag cctgagactg 60

tcatgcgcgg tgtcgggctt cgccctctcc aaccacggaa tgtcctgggt ccgccgggcc 120

cctgggaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcgtgtact cgggttccac ctactacgcg 180

gcctcagtga agggccggtt tactattagc cgcgacaact ccagaaacac actgtacctc 240

caaatgaact cgctgcggcc ggaagatacc gctatctact actgctccgc ccatgggggga 300

gagtcggacg tctggggaca gggcaccact gtcactgtgt ccagcgcttc cggcggtggt 360

ggaagcgggg gacgggcctc aggaggcggt ggcagcgaga ttgtgctgac ccagtccccc 420

gggaccctga gcctgtcccc gggagaaagg gccaccctct cctgtcgggc atcccagtcc 480

gtggggtcta ctaaccttgc atggtaccag cagaagcccg gccaggcccc tcgcctgctg 540

atctacgacg cgtccaatag agccaccggc atcccggatc gcttcagcgg aggcggatcg 600

ggcaccgact tcaccctcac catttcaagg ctggaaccgg aggacttcgc cgtgtactac 660

tgccagcagt atggttcgtc cccaccctgg acgttcggcc aggggactaa ggtcgagatc 720

aag 723

<210> 636
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 636
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 637
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 637
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 Gly Ser Thr
20 25 30

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

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

Gly Gly 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 Pro
85 90 95

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

<210> 638
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 638
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

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

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Thr Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
180 185 190

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg
195 200 205

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 639
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 639
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga gactggagga ggagtggtgc aacctggagg aagcctgaga 120

ctgtcatgcg cggtgtcggg cttcgccctc tccaaccacg gaatgtcctg ggtccgccgg 180

gcccctggga aaggacttga atgggtgtcc ggcatcgtgt actcgggttc cacctactac 240

gcggcctcag tgaagggccg gtttactatt agccgcgaca actccagaaa cacactgtac 300

ctccaaatga actcgctgcg gccggaagat accgctatct actactgctc cgcccatggg 360

ggagagtcgg acgtctgggg acagggcacc actgtcactg tgtccagcgc ttccggcggt 420

ggtggaagcg ggggacgggc ctcaggaggc ggtggcagcg agattgtgct gacccagtcc 480

cccgggaccc tgagcctgtc cccgggagaa agggccaccc tctcctgtcg ggcatcccag 540

tccgtggggt ctactaacct tgcatggtac cagcagaagc ccggccaggc ccctcgcctg 600

ctgatctacg acgcgtccaa tagagccacc ggcatcccgg atcgcttcag cggaggcgga 660

tcgggcaccg acttcaccct caccatttca aggctggaac cggaggactt cgccgtgtac 720

tactgccagc agtatggttc gtccccaccc tggacgttcg gccaggggac taaggtcgag 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 640
<211> 239
<212> PRT

<213> 人工序列

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

<400> 640

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala
        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 Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
                165                 170                 175
```

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220

Ser Tyr Thr Leu Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
225 230 235

<210> 641
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 641
caagtgcaac tcgtggaatc tggtggagga ctcgtgaaac ctggaggatc attgagactg 60

tcatgcgcgg cctcgggatt cacgttctcc gattactaca tgagctggat tcgccaggct 120

ccggggaagg gactggaatg ggtgtcctac atttcctcat ccggctccac catctactac 180

gcggactccg tgaaggggag attcaccatt agccgcgata acgccaagaa cagcctgtac 240

cttcagatga actccctgcg ggctgaagat actgccgtct actactgcgc aagggagagc 300

ggagatggga tggacgtctg gggacagggt accactgtga ccgtgtcgtc ggcctccggc 360

ggaggggtt cgggtggaag ggccagcggc ggcggaggca gcgacatcca gatgacccag 420

tccccctcat cgctgtccgc ctccgtgggc gaccgcgtca ccatcacatg ccgggcctca 480

cagtcgatct cctcctacct caattggtat cagcagaagc ccggaaaggc ccctaagctt 540

ctgatctacg cagcgtcctc cctgcaatcc ggggtcccat ctcggttctc cggctcgggc 600

agcggtaccg acttcactct gaccatctcg agcctgcagc cggaggactt cgccacttac 660

tactgtcagc aaagctacac cctcgcgttt ggccagggca ccaaagtgga catcaag 717

<210> 642
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 642
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 643
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 643
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 Ser Ser 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 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 Thr Leu Ala Phe
85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 644
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 644
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
165 170 175

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
180 185 190

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
195 200 205

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
210 215 220

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Leu Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys
245 250 255

Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 645
<211> 1449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 645
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtgga atctggtgga ggactcgtga aacctggagg atcattgaga 120

ctgtcatgcg cggcctcggg attcacgttc tccgattact acatgagctg gattcgccag 180

gctccgggga agggactgga atgggtgtcc tacatttcct catccggctc caccatctac 240

tacgcggact ccgtgaaggg gagattcacc attagccgcg ataacgccaa gaacagcctg 300

taccttcaga tgaactccct gcgggctgaa gatactgccg tctactactg cgcaagggag 360

agcggagatg ggatggacgt ctggggacag ggtaccactg tgaccgtgtc gtcggcctcc 420

ggcggagggg gttcgggtgg aagggccagc ggcggcggag gcagcgacat ccagatgacc 480

cagtcccccc catcgctgtc cgcctccgtg ggcgaccgcg tcaccatcac atgccgggcc 540

tcacagtcga tctcctccta cctcaattgg tatcagcaga agcccggaaa ggcccctaag 600

cttctgatct acgcagcgtc ctccctgcaa tccggggtcc catctcggtt ctccggctcg 660

ggcagcggta ccgacttcac tctgaccatc tcgagcctgc agccggagga cttcgccact 720

tactactgtc agcaaagcta caccctcgcg tttggccagg gcaccaaagt ggacatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 646
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 646

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		

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

Tyr	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ser	Tyr	Ile	Ser	Ser	Ser	Gly	Asn	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Ser Thr Met Val Arg Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Glu Ser Leu Val His Asn Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe His
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn
180 185 190

Arg Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 647
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 647
caagtgcaac tggtgcaaag cggaggagga ttggtcaaac ccggaggaag cctgagactg 60

tcatgcgcgg cctctggatt caccttctcc gattactaca tgtcatggat cagacaggcc 120

ccggggaagg gcctcgaatg ggtgtcctac atctcgtcct ccgggaacac catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg ctttaccatt tcccgcgaca acgcaaagaa ctcgctgtac 240

cttcagatga attccctgcg ggctgaagat accgcggtgt actattgcgc ccggtccact 300

atggtccggg aggactactg gggacagggc acactcgtga ccgtgtccag cgcgagcggg 360

ggtggaggca gcggtggacg cgcctccggc ggcggcggtt cagacatcgt gctgactcag 420

tcgcccctgt cgctgccggt caccctgggc caaccggcct caattagctg caagtcctcg 480

gagagcctgg tgcacaactc aggaaagact tacctgaact ggttccatca gcggcctgga 540

cagtccccac ggaggctcat ctatgaagtg tccaacaggg attcgggggt gcccgaccgc 600

ttcactggct ccgggtccgg caccgacttc accttgaaaa tctccagagt ggaagccgag 660

gacgtgggcg tgtactactg tatgcagggt acccactggc ctggaacctt tggacaagga 720

actaagctcg agattaag 738

<210> 648
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 648
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Ser Thr Met Val Arg Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 649
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 649
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Glu Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe His Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

Asp Arg Phe Thr 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 Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

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

<210> 650
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 650
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Thr Met Val Arg Glu Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile
165 170 175

Ser Cys Lys Ser Ser Glu Ser Leu Val His Asn Ser Gly Lys Thr Tyr
180 185 190

Leu Asn Trp Phe His Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
195 200 205

Tyr Glu Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
210 215 220

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

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 651
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 651
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactggtgca aagcggagga ggattggtca aacccggagg aagcctgaga 120

ctgtcatgcg cggcctctgg attcaccttc tccgattact acatgtcatg gatcagacag 180

gccccgggga agggcctcga atgggtgtcc tacatctcgt cctccgggaa caccatctac 240

tacgccgaca gcgtgaaggg ccgctttacc atttcccgcg acaacgcaaa gaactcgctg 300

taccttcaga tgaattccct gcgggctgaa gataccgcgg tgtactattg cgcccggtcc 360

actatggtcc gggaggacta ctggggacag ggcacactcg tgaccgtgtc cagcgcgagc 420

gggggtggag gcagcggtgg acgcgcctcc ggcggcggcg gttcagacat cgtgctgact 480

cagtcgcccc tgtcgctgcc ggtcaccctg ggccaaccgg cctcaattag ctgcaagtcc 540

tcggagagcc tggtgcacaa ctcaggaaag acttacctga actggttcca tcagcggcct 600

ggacagtccc cacggaggct catctatgaa gtgtccaaca gggattcggg ggtgccccgac 660

cgcttcactg gctccgggtc cggcaccgac ttcaccttga aaatctccag agtggaagcc 720

gaggacgtgg gcgtgtacta ctgtatgcag ggtacccact ggcctggaac ctttggacaa 780

ggaactaagc tcgagattaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 652
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 652

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Phe	Ala	Leu	Ser	Asn	His
			20					25					30		

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

Ser	Gly	Ile	Val	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ala	Ser	Val	Lys
	50					55					60				

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

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

Ala	His	Gly	Gly	Glu	Ser	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
				100					105					110	

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Pro Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp
145 150 155 160

Ile Asn Lys Phe Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu
210 215 220

Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 653
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 653
caagtgcaac tcgtggaatc tggtggagga ctcgtgcaac ccggtggaag ccttaggctg 60

tcgtgcgccg tcagcgggtt tgctctgagc aaccatggaa tgtcctgggt ccgccgggca 120

ccgggaaaag ggctggaatg ggtgtccggc atcgtgtaca gcgggtcaac ctattacgcc 180

gcgtccgtga agggcagatt cactatctca agagacaaca gccggaacac cctgtacttg 240

caaatgaatt ccctgcgccc cgaggacacc gccatctact actgctccgc ccacggagga 300

gagtcggacg tgtggggcca gggaacgact gtgactgtgt ccagcgcatc aggagggggt 360

ggttcgggcg gccgggcctc ggggggagga ggttccgaca ttcggctgac ccagtccccg 420

tccccactgt cggcctccgt cggcgaccgc gtgaccatca cttgtcaggc gtccgaggac 480

attaacaagt tcctgaactg gtaccaccag acccctggaa aggcccccaa gctgctgatc 540

tacgatgcct cgacccttca aactggagtg cctagccggt tctccgggtc cggctccggc 600

actgatttca ctctgaccat caactcattg cagccggaag atatcgggac ctactattgc 660

cagcagtacg aatccctccc gctcacattc ggcgggggaa ccaaggtcga gattaag 717

<210> 654
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 654

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Phe	Ala	Leu	Ser	Asn	His
			20					25					30		

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

Ser	Gly	Ile	Val	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ala	Ser	Val	Lys
	50					55					60				

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 655
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 655
Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Pro Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu
85 90 95

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

<210> 656
<211> 483

<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 656

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65                  70                  75                  80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
                85                  90                  95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

Pro Ser Pro Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
                165                 170                 175
```

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr
180 185 190

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln
195 200 205

Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
245 250 255

Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 657
<211> 1449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 657
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtgga atctggtgga ggactcgtgc aacccggtgg aagccttagg 120

ctgtcgtgcg ccgtcagcgg gtttgctctg agcaaccatg gaatgtcctg ggtccgccgg 180

gcaccgggaa aagggctgga atgggtgtcc ggcatcgtgt acagcgggtc aacctattac 240

gccgcgtccg tgaagggcag attcactatc tcaagagaca acagccggaa caccctgtac 300

ttgcaaatga attccctgcg ccccgaggac accgccatct actactgctc cgcccacgga 360

ggagagtcgg acgtgtgggg ccagggaacg actgtgactg tgtccagcgc atcaggaggg 420

ggtggttcgg gcggccgggc ctcgggggga ggaggttccg acattcggct gacccagtcc 480

ccgtccccac tgtcggcctc cgtcggcgac cgcgtgacca tcacttgtca ggcgtccgag 540

gacattaaca agttcctgaa ctggtaccac cagacccctg gaaaggcccc caagctgctg 600

atctacgatg cctcgaccct tcaaactgga gtgcctagcc ggttctccgg gtccggctcc 660

ggcactgatt tcactctgac catcaactca ttgcagccgg aagatatcgg gacctactat 720

tgccagcagt acgaatccct cccgctcaca ttcggcgggg gaaccaaggt cgagattaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 658
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 658

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
    50                  55                  60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
    130                 135                 140

Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145                 150                 155                 160

Val Gly Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gly Pro
                165                 170                 175

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
            180                 185                 190
```

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn
210 215 220

Asp Trp Leu Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235 240

<210> 659
<211> 720
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 659
gaagtgcaat tggtggaaac tggaggagga cttgtgcaac ctggaggatc attgcggctc 60

tcatgcgctg tctccggctt cgccctgtca aatcacggga tgtcgtgggt cagacgggcc 120

ccgggaaagg gtctggaatg ggtgtcgggg attgtgtaca gcggctccac ctactacgcc 180

gcttcggtca agggccgctt cactatttca cgggacaaca gccgcaacac cctctatctg 240

caaatgaact ctctccgccc ggaggatacc gccatctact actgctccgc acacggcggc 300

gaatccgacg tgtggggaca gggaaccact gtcaccgtgt cgtccgcatc cggtggcgga 360

ggatcgggtg gccgggcctc cgggggcggc ggcagcgaga ctaccctgac ccagtccccc 420

gccactctgt ccgtgagccc gggagagaga gccaccctta gctgccgggc cagccagagc 480

gtgggctcca acctggcctg gtaccagcag aagccaggac agggtcccag gctgctgatc 540

tacggagcct ccactcgcgc gaccggcatc cccgcgaggt tctccgggtc gggttccggg 600

accgagttca ccctgaccat ctcctccctc caaccggagg acttcgcggt gtactactgt 660

cagcagtaca acgattggct gcccgtgaca tttggacagg ggacgaaggt ggaaatcaaa 720

<210> 660
<211> 108

<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 660
Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala 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 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Leu Pro
85 90 95

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

<210> 661
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 661
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

```
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65                  70                  75                  80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
                85                  90                  95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

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

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
            180                 185                 190

Pro Gly Gln Gly Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala
        195                 200                 205

Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe
    210                 215                 220
```

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Leu Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr
245 250 255

Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
275 280 285

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
290 295 300

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
305 310 315 320

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
325 330 335

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
340 345 350

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
355 360 365

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
370 375 380

Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
385 390 395 400

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
405 410 415

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
420 425 430

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
435 440 445

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
450 455 460

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
465 470 475 480

Leu Pro Pro Arg

<210> 662
<211> 1452
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 662
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga aactggagga ggacttgtgc aacctggagg atcattgcgg 120

ctctcatgcg ctgtctccgg cttcgccctg tcaaatcacg ggatgtcgtg ggtcagacgg 180

gccccgggaa agggtctgga atgggtgtcg gggattgtgt acagcggctc cacctactac 240

gccgcttcgg tcaagggccg cttcactatt tcacgggaca acagccgcaa caccctctat 300

ctgcaaatga actctctccg cccggaggat accgccatct actactgctc cgcacacggc 360

ggcgaatccg acgtgtgggg acagggaacc actgtcaccg tgtcgtccgc atccggtggc 420

ggaggatcgg gtggccgggc ctccgggggc ggcggcagcg agactaccct gacccagtcc 480

cctgccactc tgtccgtgag cccgggagag agagccaccc ttagctgccg ggccagccag 540

agcgtgggct ccaacctggc ctggtaccag cagaagccag gacagggtcc caggctgctg 600

atctacggag cctccactcg cgcgaccggc atccccgcga ggttctccgg gtcgggttcc 660

gggaccgagt tcaccctgac catctcctcc ctccaaccgg aggacttcgc ggtgtactac 720

tgtcagcagt acaacgattg gctgcccgtg acatttggac aggggacgaa ggtggaaatc 780

aaaaccacta ccccagcacc gaggccaccc accccggctc ctaccatcgc ctcccagcct 840

ctgtccctgc gtccggaggc atgtagaccc gcagctggtg gggccgtgca tacccggggt 900

cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg 960

ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc 1020

tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1080

cggttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1140

gatgctccag cctacaagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1200

agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcgggaag 1260

ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 1320

gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga 1380

ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgctcttca catgcaggcc 1440

ctgccgcctc gg 1452

<210> 663
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 663
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Ser Ser Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
210 215 220

Ala Gly Ser Pro Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 664
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 664
gaagtgcaat tggtggaatc tggtggagga cttgtgcaac ctggaggatc actgagactg 60

tcatgcgcgg tgtccggttt tgccctgagc aatcatggga tgtcgtgggt ccggcgcgcc 120

cccggaaagg gtctggaatg ggtgtcgggt atcgtctact ccgggagcac ttactacgcc 180

gcgagcgtga agggccgctt caccatttcc cgcgataact cccgcaacac cctgtacttg 240

caaatgaact cgctccggcc tgaggacact gccatctact actgctccgc acacggagga 300

gaatccgacg tgtggggcca gggaactacc gtgaccgtca gcagcgcctc cggcggcggg 360

ggctcaggcg gacgggctag cggcggcggt ggctccgaga tcgtgctgac ccagtcgcct 420

ggcactctct cgctgagccc cggggaaagg gcaaccctgt cctgtcgggc cagccagtcc 480

attggatcat cctccctcgc ctggtatcag cagaaaccgg gacaggctcc gcggctgctt 540

atgtatgggg ccagctcaag agcctccggc attcccgacc ggttctccgg gtccggttcc 600

ggcaccgatt tcaccctgac tatctcgagg ctggagccag aggacttcgc cgtgtactac 660

tgccagcagt acgcggggtc cccgccgttc acgttcggac agggaaccaa ggtcgagatc 720

aag 723

<210> 665
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 665
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 Ile Gly Ser Ser
20 25 30

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

Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser 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 Ala Gly Ser Pro
85 90 95

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

<210> 666
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 666
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

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

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
180 185 190

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg
195 200 205

Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Gly Ser Pro Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 667
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 667
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga atctggtgga ggacttgtgc aacctggagg atcactgaga 120

ctgtcatgcg cggtgtccgg ttttgccctg agcaatcatg ggatgtcgtg ggtccggcgc 180

gccccggaaa agggtctgga atgggtgtcg ggtatcgtct actccgggag cacttactac 240

gccgcgagcg tgaagggccg cttcaccatt tcccgcgata actcccgcaa caccctgtac 300

ttgcaaatga actcgctccg gcctgaggac actgccatct actactgctc cgcacacgga 360

ggagaatccg acgtgtgggg ccagggaact accgtgaccg tcagcagcgc ctccggcggc 420

gggggctcag gcggacgggc tagcggcggc ggtggctccg agatcgtgct gacccagtcg 480

cctggcactc tctcgctgag ccccggggaa agggcaaccc tgtcctgtcg ggccagccag 540

tccattggat catcctccct cgcctggtat cagcagaaac cgggacaggc tccgcggctg 600

cttatgtatg gggccagctc aagagcctcc ggcattcccg accggttctc cgggtccggt 660

tccggcaccg atttcaccct gactatctcg aggctggagc cagaggactt cgccgtgtac 720

tactgccagc agtacgcggg gtccccgccg ttcacgttcg gacagggaac caaggtcgag 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 668
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

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

<400> 668

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 Ser
20 25 30

Tyr Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala 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 Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly Asp Lys Val Ile Ile Ser Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Glu Ala Pro Leu Phe Ile Ile Gln Ser Ala Thr Ser Pro Val Pro
180 185 190

Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Ser
195 200 205

Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys
210 215 220

Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 669

<211> 729
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 669
caagtgcagc ttcaggaaag cggaccgggc ctggtcaagc catccgaaac tctctccctg 60

acttgcactg tgtctggcgg ttccatctca tcgtcgtact actactgggg ctggattagg 120

cagccgcccg gaaagggact ggagtggatc ggaagcatct actattccgg ctcggcgtac 180

tacaacccta gcctcaagtc gagagtgacc atctccgtgg atacctccaa gaaccagttt 240

tccctgcgcc tgagctccgt gaccgccgct gacaccgccg tgtactactg tgctcggcat 300

tggcaggaat ggcccgatgc cttcgacatt tggggccagg gcactatggt cactgtgtca 360

tccgggggtg gaggcagcgg gggaggaggg tccgggggggg gaggttcaga gacaaccttg 420

acccagtcac ccgcattcat gtccgccact ccgggagaca aggtcatcat ctcgtgcaaa 480

gcgtcccagg atatcgacga tgccatgaat tggtaccagc agaagcctgg cgaagcgccg 540

ctgttcatta tccaatccgc aacctcgccc gtgcctggaa tcccaccgcg gttcagcggc 600

agcggtttcg gaaccgactt ttccctgacc attaacaaca ttgagtccga ggacgccgcc 660

tactacttct gcctgcaaca cgacaacttc cctctcacgt tcggccaggg aaccaagctg 720

gaaatcaag 729

<210> 670
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 670
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 Ser
20 25 30

Tyr Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala 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 Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 671
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 671
Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly
1 5 10 15

Asp Lys Val Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Leu Phe Ile Ile
35 40 45

Gln Ser Ala Thr Ser Pro Val Pro Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 672
<211> 487
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 672
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala
65 70 75 80

Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
85 90 95

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala
115 120 125

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr
145 150 155 160

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly Asp Lys Val
165 170 175

Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala Met Asn Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Leu Phe Ile Ile Gln Ser Ala
195 200 205

Thr Ser Pro Val Pro Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe
210 215 220

Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala
225 230 235 240

Ala Tyr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu Thr Phe Gly
245 250 255

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
260 265 270

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
275 280 285

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
290 295 300

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305 310 315 320

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
325 330 335

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
340 345 350

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
355 360 365

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
370 375 380

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
385 390 395 400

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
405 410 415

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
420 425 430

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
435 440 445

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 673
<211> 1461
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 673
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agcttcagga aagcggaccg ggcctggtca agccatccga aactctctcc 120

ctgacttgca ctgtgtctgg cggttccatc tcatcgtcgt actactactg gggctggatt 180

aggcagccgc ccggaaaggg actggagtgg atcggaagca tctactattc cggctcggcg 240

tactacaacc ctagcctcaa gtcgagagtg accatctccg tggatacctc caagaaccag 300

ttttccctgc gcctgagctc cgtgaccgcc gctgacaccg ccgtgtacta ctgtgctcgg 360

cattggcagg aatggcccga tgccttcgac atttggggcc agggcactat ggtcactgtg 420

tcatccgggg gtggaggcag cgggggagga gggtccgggg ggggaggttc agagacaacc 480

ttgacccagt cacccgcatt catgtccgcc actccgggag acaaggtcat catctcgtgc 540

aaagcgtccc aggatatcga cgatgccatg aattggtacc agcagaagcc tggcgaagcg 600

ccgctgttca ttatccaatc cgcaacctcg cccgtgcctg gaatcccacc gcggttcagc 660

ggcagcggtt tcggaaccga cttttccctg accattaaca acattgagtc cgaggacgcc 720

gcctactact tctgcctgca acacgacaac ttccctctca cgttcggcca gggaaccaag 780

ctggaaatca agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc 840

tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900

acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggtacttgc 960

ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020

ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080

tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140

cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200

cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260

ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320

aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380

cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440

atgcaggccc tgccgcctcg g 1461

<210> 674
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 674

Val Asn Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser Gly
20 25 30

Met Cys Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp
35 40 45

Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser Leu
50 55 60

Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asp Asn Gln Val Val
65 70 75 80

Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Pro Gly Thr Met 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 Met 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 Asp Ile Tyr Asn Asn Leu Ala Trp Phe Gln Leu Lys
165 170 175

Pro Gly Ser Ala Pro Arg Ser Leu Met Tyr Ala Ala Asn Lys Ser Gln
180 185 190

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Glu Ile Lys

<210> 675
<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 675
caagtcaatc tgcgcgaatc cggccccgcc ttggtcaagc ctacccagac cctcactctg 60

acctgtactt tctccggctt ctccctgcgg acttccggga tgtgcgtgtc ctggatcaga 120

cagcctccgg gaaaggccct ggagtggctc gctcgcattg actgggatga ggacaagttc 180

tactccacct cactcaagac caggctgacc atcagcaaag atacctctga caaccaagtg 240

gtgctccgca tgaccaacat ggacccagcc gacactgcca cttactactg cgcgaggagc 300

ggagcgggcg gaacctccgc caccgccttc gatatttggg gcccgggtac catggtcacc 360

gtgtcaagcg gaggaggggg gtccgggggc ggcggttccg ggggaggcgg atcggacatt 420

cagatgactc agtcaccatc gtccctgagc gctagcgtgg gcgacagagt gacaatcact 480

tgccgggcat cccaggacat ctataacaac cttgcgtggt tccagctgaa gcctggttcc 540

gcaccgcggt cacttatgta cgccgccaac aagagccagt cgggagtgcc gtcccggttt 600

tccggttcgg cctcgggaac tgacttcacc ctgacgatct ccagcctgca acccgaggat 660

ttcgccacct actactgcca gcactactac cgctttccct actcgttcgg acagggaacc 720

aagctggaaa tcaag 735

<210> 676
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 676

Gln Val Asn Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser
20 25 30

Gly Met Cys Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asp Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 677
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 677
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 Asp Ile Tyr Asn Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Leu Lys Pro Gly Ser Ala Pro Arg Ser Leu Met
35 40 45

Tyr Ala Ala Asn Lys Ser Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Ala 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 His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 678
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 678
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Asn Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu
20 25 30

Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe
35 40 45

Ser Leu Arg Thr Ser Gly Met Cys Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro
50 55 60

Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys
65 70 75 80

Phe Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr
85 90 95

Ser Asp Asn Gln Val Val Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp
100 105 110

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala
115 120 125

Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn Leu
180 185 190

Ala Trp Phe Gln Leu Lys Pro Gly Ser Ala Pro Arg Ser Leu Met Tyr
195 200 205

Ala Ala Asn Lys Ser Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
225 230 235 240

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr Ser
245 250 255

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 679
<211> 1467
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 679
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtca atctgcgcga atccggcccc gccttggtca agcctaccca gaccctcact 120

ctgacctgta ctttctccgg cttctccctg cggacttccg ggatgtgcgt gtcctggatc 180

agacagcctc cgggaaaggc cctggagtgg ctcgctcgca ttgactggga tgaggacaag 240

ttctactcca cctcactcaa gaccaggctg accatcagca aagatacctc tgacaaccaa 300

gtggtgctcc gcatgaccaa catggaccca gccgacactg ccacttacta ctgcgcgagg 360

agcggagcgg gcggaacctc cgccaccgcc ttcgatattt ggggcccggg taccatggtc 420

accgtgtcaa gcggaggagg ggggtccggg ggcggcggtt ccgggggagg cggatcggac 480

attcagatga ctcagtcacc atcgtccctg agcgctagcg tgggcgacag agtgacaatc 540

acttgccggg catcccagga catctataac aaccttgcgt ggttccagct gaagcctggt 600

tccgcaccgc ggtcacttat gtacgccgcc aacaagagcc agtcgggagt gccgtcccgg 660

ttttccggtt cggcctcggg aactgacttc accctgacga tctccagcct gcaacccgag 720

gatttcgcca cctactactg ccagcactac taccgctttc cctactcgtt cggacaggga 780

accaagctgg aaatcaagac cactacccca gcaccgaggc cacccacccc ggctcctacc 840

atcgcctccc agcctctgtc cctgcgtccg gaggcatgta gacccgcagc tggtggggcc 900

gtgcataccc ggggtcttga cttcgcctgc gatatctaca tttgggcccc tctggctggt 960

acttgcgggg tcctgctgct ttcactcgtg atcactcttt actgtaagcg cggtcggaag 1020

aagctgctgt acatctttaa gcaacccttc atgaggcctg tgcagactac tcaagaggag 1080

gacggctgtt catgccggtt cccagaggag gaggaaggcg gctgcgaact gcgcgtgaaa 1140

ttcagccgca gcgcagatgc tccagcctac aagcaggggc agaaccagct ctacaacgaa 1200

ctcaatcttg gtcggagaga ggagtacgac gtgctggaca agcggagagg acgggaccca 1260

gaaatgggcg ggaagccgcg cagaaagaat ccccaagagg gcctgtacaa cgagctccaa 1320

aaggataaga tggcagaagc ctatagcgag attggtatga aaggggaacg cagaagaggc 1380

aaaggccacg acggactgta ccagggactc agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgct 1440

cttcacatgc aggccctgcc gcctcgg 1467

<210> 680
<211> 246
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 680

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Lys Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp Ile 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 Leu Ser
    130                 135                 140

Leu Pro Val Thr Pro Glu Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
145                 150                 155                 160

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu
                165                 170                 175
```

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn
180 185 190

Arg Ala 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 Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 681
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 681
gaagtgcagc ttgtcgaatc cgggggggga ctggtcaagc cgggcggatc actgagactg 60

tcctgcgccg cgagcggctt cacgttctcc tcctactcca tgaactgggt ccgccaagcc 120

cccgggaagg gactggaatg ggtgtcctct atctcctcgt cgtcgtccta catctactac 180

gccgactccg tgaagggaag attcaccatt tcccgcgaca acgcaaagaa ctcactgtac 240

ttgcaaatga actcactccg ggccgaagat actgctgtgt actattgcgc caagactatt 300

gccgccgtct acgctttcga catctggggc cagggaacca ccgtgactgt gtcgtccggt 360

ggtggtggct cgggcggagg aggaagcggc ggcgggggggt ccgagattgt gctgacccag 420

tcgccactga gcctccctgt gaccccgag gaacccgcca gcatcagctg ccggtccagc 480

cagtccctgc tccactccaa cggatacaat tacctcgatt ggtaccttca gaagcctgga 540

caaagcccgc agctgctcat ctacttggga tcaaaccgcg cgtcaggagt gcctgaccgg 600

ttctccggct cgggcagcgg taccgatttc accctgaaaa tctccagggt ggaggcagag 660

gacgtgggag tgtattactg tatgcaggcg ctgcagactc cgtacacatt tgggcagggc 720

accaagctgg agatcaag 738

<210> 682
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 682

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	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		
Ser	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	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	Lys	Thr	Ile	Ala	Ala	Val	Tyr	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
				115											

<210> 683
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 683
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Glu
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr 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 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

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 684
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 684
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp
115 120 125

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Glu Glu Pro Ala Ser Ile
165 170 175

Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
180 185 190

Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 685
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 685
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agcttgtcga atccgggggg ggactggtca agccgggcgg atcactgaga 120

ctgtcctgcg ccgcgagcgg cttcacgttc tcctcctact ccatgaactg ggtccgccaa 180

gcccccggga agggactgga atgggtgtcc tctatctcct cgtcgtcgtc ctacatctac 240

tacgccgact ccgtgaaggg aagattcacc atttcccgcg acaacgcaaa gaactcactg 300

tacttgcaaa tgaactcact ccgggccgaa gatactgctg tgtactattg cgccaagact 360

attgccgccg tctacgcttt cgacatctgg ggccagggaa ccaccgtgac tgtgtcgtcc 420

ggtggtggtg gctcgggcgg aggaggaagc ggcggcgggg ggtccgagat tgtgctgacc 480

cagtcgccac tgagcctccc tgtgaccccc gaggaacccg ccagcatcag ctgccggtcc 540

agccagtccc tgctccactc caacggatac aattacctcg attggtacct tcagaagcct 600

ggacaaagcc cgcagctgct catctacttg ggatcaaacc gcgcgtcagg agtgcctgac 660

cggttctccg gctcgggcag cggtaccgat ttcaccctga aaatctccag ggtggaggca 720

gaggacgtgg gagtgtatta ctgtatgcag gcgctgcaga ctccgtacac atttgggcag 780

ggcaccaagc tggagatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaaggggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 686
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 686
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Ala
130 135 140

Ala Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
145 150 155 160

Thr Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu
165 170 175

Leu Val Ile Arg Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser Lys Ile Pro Gly Arg
180 185 190

Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly
195 200 205

Val Gln Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
210 215 220

Asp Ser Glu His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

225 230 235 240

<210> 687
<211> 720
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 687
gaagtccagc tcgtggagtc cggcggaggc cttgtgaagc ctggaggttc gctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc gactactaca tgtcctggat cagacaggcc 120

ccgggaaagg gcctggaatg ggtgtcctac atctcgtcat cgggcagcac tatctactac 180

gcggactcag tgaaggggcg gttcaccatt tcccgggata acgcgaagaa ctcgctgtat 240

ctgcaaatga actcactgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcgatctc 300

cgcggggcat ttgacatctg gggacaggga accatggtca cagtgtccag cggaggggga 360

ggatcgggtg gcggaggttc cgggggtgga ggctcctcct acgtgctgac tcagagccca 420

agcgtcagcg ctgcgcccgg ttacacggca accatctcct gtggcggaaa caacattggg 480

accaagtctg tgcactggta tcagcagaag ccgggccaag ctcccctgtt ggtgatccgc 540

gatgactccg tgcggcctag caaaattccg ggacggttct ccggctccaa cagcggcaat 600

atggccactc tcaccatctc gggagtgcag gccggagatg aagccgactt ctactgccaa 660

gtctgggact cagactccga gcatgtggtg ttcgggggcg gaaccaagct gactgtgctc 720

<210> 688
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 688
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 689
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 689
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Tyr
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Ser Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Arg
35 40 45

Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser Lys Ile Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Glu His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 690
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 690
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Cys Gly
165 170 175

Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
180 185 190

Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Arg Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser
195 200 205

Lys Ile Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Met Ala Thr
210 215 220

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys
225 230 235 240

Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Glu His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
245 250 255

Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
275 280 285

```
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
    290                 295                 300

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
305                 310                 315                 320

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
                325                 330                 335

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
        355                 360                 365

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
    370                 375                 380

Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
385                 390                 395                 400

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
                405                 410                 415

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
            420                 425                 430

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
        435                 440                 445

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
    450                 455                 460

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
465                 470                 475                 480

Leu Pro Pro Arg
```

<210> 691
<211> 1452
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 691
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtcc agctcgtgga gtccggcgga ggccttgtga agcctggagg ttcgctgaga 120

ctgtcctgcg ccgcctccgg cttcaccttc tccgactact acatgtcctg gatcagacag 180

gccccgggaa agggcctgga atgggtgtcc tacatctcgt catcgggcag cactatctac 240

tacgcggact cagtgaaggg gcggttcacc atttcccggg ataacgcgaa gaactcgctg 300

tatctgcaaa tgaactcact gagggccgag gacaccgccg tgtactactg cgcccgcgat 360

ctccgcgggg catttgacat ctggggacag ggaaccatgg tcacagtgtc cagcggaggg 420

ggaggatcgg gtggcggagg ttccgggggt ggaggctcct cctacgtgct gactcagagc 480

ccaagcgtca gcgctgcgcc cggttacacg gcaaccatct cctgtggcgg aaacaacatt 540

gggaccaagt ctgtgcactg gtatcagcag aagccgggcc aagctccgct gttggtgatc 600

cgcgatgact ccgtgcggcc tagcaaaatt ccggggacggt tctccggctc caacagcggc 660

aatatggcca ctctcaccat ctcgggagtg caggccggag atgaagccga cttctactgc 720

caagtctggg actcagactc cgagcatgtg gtgttcgggg gcggaaccaa gctgactgtg 780

ctcaccacta ccccagcacc gaggccaccc accccggctc ctaccatcgc ctcccagcct 840

ctgtccctgc gtccggaggc atgtagaccc gcagctggtg gggccgtgca tacccggggt 900

cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg 960

ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc 1020

tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1080

cggttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1140

gatgctccag cctacaagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1200

agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcgggaag 1260

ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 1320

gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga 1380

ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgctcttca catgcaggcc 1440

ctgccgcctc gg 1452

<210> 692
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 692
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Tyr Thr Val Thr Ser His
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ser Gln Thr Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
130 135 140

Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp
145 150 155 160

Gly Leu Ser Lys Lys Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln
165 170 175

Ser Pro Val Val Leu Ile Ser Arg Asp Lys Glu Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Ala Asp Thr Ala Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala
210 215 220

Trp Asp Asp Thr Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
225 230 235 240

Leu

<210> 693
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 693
caagtgcagc tggtgcagag cggggccgaa gtcaagaagc cgggagcctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaagc cttcgggata caccgtgacc tcccactaca ttcattgggt ccgccgcgcc 120

cccggccaag gactcgagtg gatgggcatg atcaacccta gcggcggagt gaccgcgtac 180

agccagacgc tgcagggacg cgtgactatg acctcggata cctcctcctc caccgtctat 240

atggaactgt ccagcctgcg gtccgaggat accgccatgt actactgcgc ccgggaagga 300

tcaggctccg ggtggtattt cgacttctgg ggaagaggca ccctcgtgac tgtgtcatct 360

gggggagggg gttccggtgg tggcggatcg ggaggaggcg gttcatccta cgtgctgacc 420

cagccaccct ccgtgtccgt gagccccggc cagactgcat cgattacatg tagcggcgac 480

ggcctctcca agaaatacgt gtcgtggtac cagcagaagg ccggacagag cccggtggtg 540

ctgatctcaa gagataagga gcggcctagc ggaatcccgg acaggttctc gggttccaac 600

tccgcggaca ctgctactct gaccatctcg gggacccagg ctatggacga agccgattac 660

tactgccaag cctgggacga cactactgtc gtgtttggag ggggcaccaa gttgaccgtc 720

ctt 723

<210> 694
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 694

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5				10				15			

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Pro	Ser	Gly	Tyr	Thr	Val	Thr	Ser	His
			20					25					30		

Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Arg	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			

Gly	Met	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Val	Thr	Ala	Tyr	Ser	Gln	Thr	Leu
	50					55					60				

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 695
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 695
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gly Leu Ser Lys Lys Tyr Val
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Ser Pro Val Val Leu Ile Ser
35 40 45

Arg Asp Lys Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Ala Asp Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asp Thr Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 696
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 696
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Val Thr Ser His Tyr Ile His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala
65 70 75 80

Tyr Ser Gln Thr Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser
85 90 95

Ser Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe
115 120 125

Asp Phe Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu
145 150 155 160

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile
165 170 175

Thr Cys Ser Gly Asp Gly Leu Ser Lys Lys Tyr Val Ser Trp Tyr Gln
180 185 190

Gln Lys Ala Gly Gln Ser Pro Val Val Leu Ile Ser Arg Asp Lys Glu
195 200 205

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Ala Asp
210 215 220

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asp Thr Thr Val Val Phe Gly Gly Gly
245 250 255

Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 697
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 697
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtgca gagcggggcc gaagtcaaga agccgggagc ctccgtgaaa 120

gtgtcctgca agccttcggg atacaccgtg acctcccact acattcattg ggtccgccgc 180

gccccccggcc aaggactcga gtggatgggc atgatcaacc ctagcggcgg agtgaccgcg 240

tacagccaga cgctgcaggg acgcgtgact atgacctcgg atacctcctc ctccaccgtc 300

tatatggaac tgtccagcct gcggtccgag gataccgcca tgtactactg cgcccgggaa 360

ggatcaggct ccgggtggta tttcgacttc tggggaagag gcaccctcgt gactgtgtca 420

tctgggggag ggggttccgg tggtggcgga tcgggaggag gcggttcatc ctacgtgctg 480

acccagccac cctccgtgtc cgtgagcccc ggccagactg catcgattac atgtagcggc 540

gacggcctct ccaagaaata cgtgtcgtgg taccagcaga aggccggaca gagcccggtg 600

gtgctgatct caagagataa ggagcggcct agcggaatcc cggacaggtt ctcgggttcc 660

aactccgcgg acactgctac tctgaccatc tcggggaccc aggctatgga cgaagccgat 720

tactactgcc aagcctggga cgacactact gtcgtgtttg gaggggggcac caagttgacc 780

gtccttacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 698

<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 698

```
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 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 Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met 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 Val Met Thr Gln
    130                 135                 140

Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr
145                 150                 155                 160

Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
```

165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Asp Ile Lys
245

<210> 699
<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 699
caagtgcagc ttcaggagag cggcccggga ctcgtgaagc cgtcccagac cctgtccctg 60

acttgcaccg tgtcgggagg aagcatctcg agcggaggct actattggtc gtggattcgg 120

cagcaccctg gaaagggcct ggaatggatc ggctacatct actactccgg ctcgacctac 180

tacaacccat cgctgaagtc cagagtgaca atctcagtgg acacgtccaa gaatcagttc 240

agcctgaagc tctcttccgt gactgcggcc gacaccgccg tgtactactg cgcacgcgct 300

ggaattgccg cccggctgag gggtgccttc gacatttggg gacagggcac catggtcacc 360

gtgtcctccg gcggcggagg ttccgggggt ggaggctcag gaggaggggg gtccgacatc 420

gtcatgactc agtcgccctc aagcgtcagc gcgtccgtcg gggacagagt gatcatcacc 480

tgtcgggcgt cccagggaat tcgcaactgg ctggcctggt atcagcagaa gcccggaaag 540

gcccccaacc tgttgatcta cgccgcctca aacctccaat ccggggtgcc gagccgcttc 600

agcggctccg gttcgggtgc cgatttcact ctgaccatct cctccctgca acctgaagat 660

gtggctacct actactgcca aaagtacaac tccgcacctt ttactttcgg accggggacc 720

aaagtggaca ttaag 735

<210> 700
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 700
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 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 Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 701
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 701
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 702
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 702

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
            20                  25                  30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
        35                  40                  45

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
    50                  55                  60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
                85                  90                  95

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
            100                 105                 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg
        115                 120                 125

Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp
                165                 170                 175

Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp Leu
            180                 185                 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr
        195                 200                 205
```

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
225 230 235 240

Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr
245 250 255

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 703
<211> 1467
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 703
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agcttcagga gagcggcccg ggactcgtga agccgtccca gaccctgtcc 120

ctgacttgca ccgtgtcggg aggaagcatc tcgagcggag gctactattg gtcgtggatt 180

cggcagcacc ctggaaaggg cctggaatgg atcggctaca tctactactc cggctcgacc 240

tactacaacc catcgctgaa gtccagagtg acaatctcag tggacacgtc caagaatcag 300

ttcagcctga agctctcttc cgtgactgcg gccgacaccg ccgtgtacta ctgcgcacgc 360

gctggaattg ccgcccggct gaggggtgcc ttcgacattt ggggacaggg caccatggtc 420

accgtgtcct ccggcggcgg aggttccggg ggtggaggct caggaggagg ggggtccgac 480

atcgtcatga ctcagtcgcc ctcaagcgtc agcgcgtccg tcggggacag agtgatcatc 540

acctgtcggg cgtcccaggg aattcgcaac tggctggcct ggtatcagca gaagcccgga 600

aaggccccca acctgttgat ctacgccgcc tcaaacctcc aatccggggt gccgagccgc 660

ttcagcggct ccggttcggg tgccgatttc actctgacca tctcctccct gcaacctgaa 720

gatgtggcta cctactactg ccaaaagtac aactccgcac cttttacttt cggaccgggg 780

accaaagtgg acattaagac cactacccca gcaccgaggc cacccacccc ggctcctacc 840

atcgcctccc agcctctgtc cctgcgtccg gaggcatgta gacccgcagc tggtggggcc 900

gtgcataccc ggggtcttga cttcgcctgc gatatctaca tttgggcccc tctggctggt 960

acttgcgggg tcctgctgct ttcactcgtg atcactcttt actgtaagcg cggtcggaag 1020

aagctgctgt acatctttaa gcaacccttc atgaggcctg tgcagactac tcaagaggag 1080

gacggctgtt catgccggtt cccagaggag gaggaaggcg gctgcgaact gcgcgtgaaa 1140

ttcagccgca gcgcagatgc tccagcctac aagcaggggc agaaccagct ctacaacgaa 1200

ctcaatcttg gtcggagaga ggagtacgac gtgctggaca agcggagagg acgggaccca 1260

gaaatgggcg ggaagccgcg cagaaagaat ccccaagagg gcctgtacaa cgagctccaa 1320

aaggataaga tggcagaagc ctatagcgag attggtatga aaggggaacg cagaagaggc 1380

aaaggccacg acggactgta ccagggactc agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgct 1440

cttcacatgc aggccctgcc gcctcgg 1467

<210> 704
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 704
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp Asp Val Gly Leu Leu
100 105 110

Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
145 150 155 160

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
165 170 175

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Leu Tyr
180 185 190

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Arg Ser Gly Thr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His
225 230 235 240

Leu Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250

<210> 705
<211> 759
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 705
caagtgcagc tggtccagtc gggcgccgag gtcaagaagc ccgggagctc tgtgaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggggg caccttttagc tcctacgcca tctcctgggt ccgccaagca 120

ccgggtcaag gcctggagtg gatgggggga attatcccta tcttcggcac tgccaactac 180

gcccagaagt tccagggacg cgtgaccatt accgcggacg aatccacctc caccgcttat 240

atggagctgt ccagcttgcg ctcggaagat accgccgtgt actactgcgc ccggaggggt 300

ggataccagc tgctgagatg ggacgtgggc ctcctgcggt cggcgttcga catctggggc 360

cagggcacta tggtcactgt gtccagcgga ggaggcggat cgggaggcgg cggatcaggg 420

ggaggcggtt ccagctacgt gcttactcaa ccccccttcgg tgtccgtggc cccgggacag 480

accgccagaa tcacttgcgg aggaaacaac attgggtcca agagcgtgca ttggtaccag 540

cagaagccag gacaggcccc tgtgctggtg ctctacggga agaacaatcg gcccagcgga 600

gtgccggaca ggttctcggg ttcacgctcc ggtacaaccg cttcactgac tatcaccggg 660

gcccaggcag aggatgaagc ggactactac tgttcctccc gggattcatc cggcgaccac 720

ctccgggtgt tcggaaccgg aacgaaggtc accgtgctg 759

<210> 706
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 706
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp Asp Val Gly Leu Leu
100 105 110

Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 707
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 707
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Leu Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Ser Gly Thr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His
85 90 95

Leu Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 708
<211> 497
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 708
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp
115 120 125

Asp Val Gly Leu Leu Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
130 135 140

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
165 170 175

Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile
180 185 190

Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
195 200 205

Val Leu Val Leu Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
210 215 220

Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr
225 230 235 240

Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp
245 250 255

Ser Ser Gly Asp His Leu Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr
260 265 270

Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
275 280 285

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
290 295 300

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
305 310 315 320

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
325 330 335

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
340 345 350

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
355 360 365

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
370 375 380

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
385 390 395 400

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
405 410 415

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
420 425 430

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
435 440 445

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
450 455 460

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
465 470 475 480

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
485 490 495

Arg

<210> 709
<211> 1491
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 709
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtcca gtcgggcgcc gaggtcaaga agcccgggag ctctgtgaaa 120

gtgtcctgca aggcctccgg gggcaccttt agctcctacg ccatctcctg ggtccgccaa 180

gcaccgggtc aaggcctgga gtggatgggg ggaattatcc ctatcttcgg cactgccaac 240

tacgcccaga agttccaggg acgcgtgacc attaccgcgg acgaatccac ctccaccgct 300

tatatggagc tgtccagctt gcgctcggaa gataccgccg tgtactactg cgcccggagg 360

ggtggatacc agctgctgag atgggacgtg ggcctcctgc ggtcggcgtt cgacatctgg 420

ggccagggca ctatggtcac tgtgtccagc ggaggaggcg gatcgggagg cggcggatca 480

gggggaggcg gttccagcta cgtgcttact caacccccct cggtgtccgt ggccccggga 540

cagaccgcca gaatcacttg cggaggaaac aacattgggt ccaagagcgt gcattggtac 600

cagcagaagc caggacaggc ccctgtgctg gtgctctacg ggaagaacaa tcggcccagc 660

ggagtgccgg acaggttctc gggttcacgc tccggtacaa ccgcttcact gactatcacc 720

ggggcccagg cagaggatga agcggactac tactgttcct cccgggattc atccggcgac 780

cacctccggg tgttcggaac cggaacgaag gtcaccgtgc tgaccactac cccagcaccg 840

aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca 900

tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc 960

tacatttggg cccctctggc tggtacttgc ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact 1020

ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg 1080

cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa 1140

ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag 1200

gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg 1260

gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa 1320

gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat aagatggcag aagcctatag cgagattggt 1380

atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc 1440

gccaccaagg acacctatga cgctcttcac atgcaggccc tgccgcctcg g 1491

<210> 710
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 710

Glu 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 Ala 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 Ser Phe Tyr Ala
    50                  55                  60

Ile Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ile Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65                  70                  75                  80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Lys Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
                85                  90                  95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Asp
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu
    130                 135                 140

Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Ile Arg Ile
145                 150                 155                 160

Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr Ala Thr Trp Tyr Gln
                165                 170                 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Thr Asn Asn
            180                 185                 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser Ser Ser Gly Asn
        195                 200                 205

Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His His Leu Leu Phe Gly
225                 230                 235                 240

Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
```

<210> 711
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 711
gaagtgcagc tccaacagtc aggaccgggg ctcgtgaagc catcccagac cctgtccctg 60

acttgtgcca tctcgggaga tagcgtgtca tcgaactccg ccgcctggaa ctggattcgg 120

cagagcccgt cccgcggact ggagtggctt ggaaggacct actaccggtc caagtggtac 180

tctttctacg cgatctcgct gaagtcccgc attatcatta accctgatac ctccaagaat 240

cagttctccc tccaactgaa atccgtcacc cccgaggaca cagcagtgta ttactgcgca 300

cggagcagcc ccgaaggact gttcctgtat tggtttgacc cctggggcca ggggactctt 360

gtgaccgtgt cgagcggcgg agatgggtcc ggtggcggtg gttcgggggg cggcggatca 420

tcatccgaac tgacccagga cccggctgtg tccgtggcgc tgggacaaac catccgcatt 480

acgtgccagg gagactccct gggcaactac tacgccactt ggtaccagca gaagccgggc 540

caagcccctg tgttggtcat ctacgggacc aacaacagac cttccggcat ccccgaccgg 600

ttcagcgctt cgtcctccgg caacactgcc agcctgacca tcactggagc gcaggccgaa 660

gatgaggccg actactactg caacagcaga gactcctcgg gtcatcacct cttgttcgga 720

actggaacca aggtcaccgt gctg 744

<210> 712
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 712

```
Glu 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 Ala 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 Ser Phe Tyr Ala
    50                  55                  60

Ile Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ile Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65                  70                  75                  80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Lys Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
                85                  90                  95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe
            100                 105                 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 713
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 713

```
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1               5                  10                  15

Thr Ile Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr Ala
            20                  25                  30
```

Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Thr Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His His
85 90 95

Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 714
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 714
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp
35 40 45

Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro
50 55 60

Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp
65 70 75 80

Tyr Ser Phe Tyr Ala Ile Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ile Ile Asn Pro
85 90 95

Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Lys Ser Val Thr Pro
100 105 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gly Leu
115 120 125

Phe Leu Tyr Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
130 135 140

Ser Ser Gly Gly Asp Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly
165 170 175

Gln Thr Ile Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr
180 185 190

Ala Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile
195 200 205

Tyr Gly Thr Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala
210 215 220

Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His
245 250 255

His Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 715
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 715
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctccaaca gtcaggaccg gggctcgtga agccatccca gaccctgtcc 120

ctgacttgtg ccatctcggg agatagcgtg tcatcgaact ccgccgcctg gaactggatt 180

cggcagagcc cgtcccgcgg actggagtgg cttggaagga cctactaccg gtccaagtgg 240

tactctttct acgcgatctc gctgaagtcc cgcattatca ttaaccctga tacctccaag 300

aatcagttct ccctccaact gaaatccgtc acccccgagg acacagcagt gtattactgc 360

gcacggagca gccccgaagg actgttcctg tattggtttg acccctgggg ccaggggact 420

cttgtgaccg tgtcgagcgg cggagatggg tccggtggcg gtggttcggg gggcggcgga 480

tcatcatccg aactgaccca ggacccggct gtgtccgtgg cgctgggaca aaccatccgc 540

attacgtgcc agggagactc cctgggcaac tactacgcca cttggtacca gcagaagccg 600

ggccaagccc ctgtgttggt catctacggg accaacaaca gaccttccgg catccccgac 660

cggttcagcg cttcgtcctc cggcaacact gccagcctga ccatcactgg agcgcaggcc 720

gaagatgagg ccgactacta ctgcaacagc agagactcct cgggtcatca cctcttgttc 780

ggaactggaa ccaaggtcac cgtgctgacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctcccа gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccт 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaaggaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 716
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 716

Glu Val Gln Leu Val Glu 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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 Lys Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160

Ser Val Ser Ser Ala Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
165 170 175

Pro Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His
210 215 220

Tyr Gly Ser Ser Phe Asn Gly Ser Ser Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245

<210> 717
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 717
gaagtgcagc tcgtggagtc aggaggcggc ctggtccagc cgggagggtc ccttagactg 60

tcatgcgccg caagcggatt cactttctcc tcctatgcca tgagctgggt ccgccaagcc 120

cccggaaagg gactggaatg ggtgtccgcc atctcggggt ctggaggctc aacttactac 180

gctgactccg tgaagggacg gttcaccatt agccgcgaca actccaagaa caccctctac 240

ctccaaatga actccctgcg ggccgaggat accgccgtct actactgcgc caaagtggaa 300

ggttcaggat cgctggacta ctggggacag ggtactctcg tgaccgtgtc atcgggcgga 360

ggaggttccg gcggtggcgg ctccggcggc ggagggtcgg agatcgtgat gacccagagc 420

cctggtactc tgagcctttc gccgggagaa agggccaccc tgtcctgccg cgcttcccaa 480

tccgtgtcct ccgcgtactt ggcgtggtac cagcagaagc cgggacagcc ccctcggctg 540

ctgatcagcg gggccagcac ccgggcaacc ggaatcccag acagattcgg gggttccggc 600

agcggcacag atttcaccct gactatttcg aggttggagc ccgaggactt tgcggtgtat 660

tactgtcagc actacgggtc gtcctttaat ggctccagcc tgttcacgtt cggacagggg 720

acccgcctgg aaatcaag 738

<210> 718
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 718

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	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		

Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	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 Lys Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 719
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 719
Glu Ile Val Met 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 Ser Ala
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Ser Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Gly
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 Phe
85 90 95

Asn Gly Ser Ser Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 720
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 720
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln
145 150 155 160

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
165 170 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
180 185 190

Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Thr
195 200 205

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr
210 215 220

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe Asn Gly Ser Ser Leu Phe
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 721
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 721
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtgga gtcaggaggc ggcctggtcc agccgggagg gtcccttaga 120

ctgtcatgcg ccgcaagcgg attcactttc tcctcctatg ccatgagctg ggtccgccaa 180

gccccccggaa agggactgga atgggtgtcc gccatctcgg ggtctggagg ctcaacttac 240

tacgctgact ccgtgaaggg acggttcacc attagccgcg acaactccaa gaacaccctc 300

tacctccaaa tgaactccct gcgggccgag gataccgccg tctactactg cgccaaagtg 360

gaaggttcag gatcgctgga ctactgggga cagggtactc tcgtgaccgt gtcatcgggc 420

ggaggaggtt ccggcggtgg cggctccggc ggcggagggt cggagatcgt gatgacccag 480

agccctggta ctctgagcct ttcgccgggga gaaagggcca ccctgtcctg ccgcgcttcc 540

caatccgtgt cctccgcgta cttggcgtgg taccagcaga agccgggaca gccccctcgg 600

ctgctgatca gcggggccag cacccgggca accggaatcc cagacagatt cgggggttcc 660

ggcagcggca cagatttcac cctgactatt tcgaggttgg agcccgagga ctttgcggtg 720

tattactgtc agcactacgg gtcgtccttt aatggctcca gcctgttcac gttcggacag 780

gggacccgcc tggaaatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaaggggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 722
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 722

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Asp Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Ala
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 Ser Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160

Ser Val Ser Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe
210 215 220

Gly Thr Ser Ser Gly Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 723
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 723
gaagtgcaac tggtggaaac cggtggcggc ctggtgcagc ctggaggatc attgaggctg 60

tcatgcgcgg ccagcggtat taccttctcc cggtacccca tgtcctgggt cagacaggcc 120

ccggggaaag ggcttgaatg ggtgtccggg atctcggact ccggtgtcag cacttactac 180

gccgactccg ccaagggacg cttcaccatt tcccgggaca actcgaagaa caccctgttc 240

ctccaaatga gctccctccg ggacgaggat actgcagtgt actactgcgt gacccgcgcc 300

gggtccgagg cgtctgacat ttggggacag ggcactatgg tcaccgtgtc gtccggcgga 360

ggggggctcgg gaggcggtgg cagcggagga ggagggtccg agatcgtgct gacccaatcc 420

ccggccaccc tctcgctgag ccctggagaa agggcaacct tgtcctgtcg cgcgagccag 480

tccgtgagca actccctggc ctggtaccag cagaagcccg gacaggctcc gagacttctg 540

atctacgacg cttcgagccg ggccactgga atccccgacc gcttttcggg gtccggctca 600

ggaaccgatt tcaccctgac aatctcacgg ctggagccag aggatttcgc catctattac 660

tgccagcagt tcggtacttc ctccggcctg actttcggag gcggcacgaa gctcgaaatc 720

aag 723

<210> 724
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 724

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Thr	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ile	Thr	Phe	Ser	Arg	Tyr
		20					25					30			

Pro	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ser	Gly	Ile	Ser	Asp	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Ala
	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	Ser	Ser	Leu	Arg	Asp	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	

Val Thr Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 725
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 725
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala 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 Asn Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Gly Thr Ser Ser Gly
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 726
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 726

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile
        35                  40                  45

Thr Phe Ser Arg Tyr Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Asp Ser Gly Val Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
                85                  90                  95

Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile
        115                 120                 125

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
145                 150                 155                 160

Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
                165                 170                 175
```

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
180 185 190

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg
195 200 205

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Phe Gly Thr Ser Ser Gly Leu Thr Phe Gly Gly Gly
245 250 255

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 727
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 727
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aactggtgga aaccggtggc ggcctggtgc agcctggagg atcattgagg 120

ctgtcatgcg cggccagcgg tattaccttc tcccggtacc ccatgtcctg ggtcagacag 180

gccccgggga aagggcttga atgggtgtcc gggatctcgg actccggtgt cagcacttac 240

tacgccgact ccgccaaggg acgcttcacc atttcccggg acaactcgaa gaacaccctg 300

ttcctccaaa tgagctccct ccgggacgag gatactgcag tgtactactg cgtgacccgc 360

gccgggtccg aggcgtctga catttgggga cagggcacta tggtcaccgt gtcgtccggc 420

ggaggggggct cgggaggcgg tggcagcgga ggaggagggt ccgagatcgt gctgacccaa 480

tccccggcca ccctctcgct gagccctgga gaaagggcaa ccttgtcctg tcgcgcgagc 540

cagtccgtga gcaactccct ggcctggtac cagcagaagc ccggacaggc tccgagactt 600

ctgatctacg acgcttcgag ccgggccact ggaatccccg accgcttttc ggggtccggc 660

tcaggaaccg atttcaccct gacaatctca cggctggagc cagaggattt cgccatctat 720

tactgccagc agttcggtac ttcctccggc ctgactttcg gaggcggcac gaagctcgaa 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 728
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 728

Gln Val Gln Leu Val Glu 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Gly Thr Val Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
180 185 190

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245

<210> 729
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 729
caagtgcagc tcgtggaatc gggtggcgga ctggtgcagc cgggggggctc acttagactg 60

tcctgcgcgg ccagcggatt cactttctcc tcctacgcca tgtcctgggt cagacaggcc 120

cctggaaagg gcctggaatg ggtgtccgca atcagcggca gcggcggctc gacctattac 180

gcggattcag tgaagggcag attcaccatt tcccgggaca acgccaagaa ctccttgtac 240

cttcaaatga actccctccg cgcggaagat accgcaatct actactgcgc tcgggccact 300

tacaagaggg aactgcgcta ctactacggg atggacgtct ggggccaggg aaccatggtc 360

accgtgtcca gcggaggagg aggatcggga ggaggcggta gcgggggtgg agggtcggag 420

atcgtgatga cccagtcccc cggcactgtg tcgctgtccc ccggcgaacg ggccaccctg 480

tcatgtcggg ccagccagtc agtgtcgtca agcttcctcg cctggtacca gcagaaaccg 540

ggacaagctc cccgcctgct gatctacgga gccagcagcc gggccaccgg tattcctgac 600

cggttctccg gttcggggtc cgggaccgac tttactctga ctatctctcg cctcgagcca 660

gaggactccg ccgtgtatta ctgccagcag taccactcct ccccgtcctg gacgttcgga 720

cagggcacaa ggctggagat taag 744

<210> 730
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 730
Gln Val Gln Leu Val Glu 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 731
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 731
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Val Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser 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 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 Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 732
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 732
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr
115 120 125

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Val Ser Leu Ser Pro Gly
165 170 175

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
180 185 190

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
225 230 235 240

```
Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
                245                 250                 255

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
            260                 265                 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
        275                 280                 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
    290                 295                 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305                 310                 315                 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
                325                 330                 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
            340                 345                 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
        355                 360                 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
    370                 375                 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
                405                 410                 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
            420                 425                 430
```

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 733
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 733
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctcgtgga atcgggtggc ggactggtgc agccgggggg ctcacttaga 120

ctgtcctgcg cggccagcgg attcactttc tcctcctacg ccatgtcctg ggtcagacag 180

gcccctggaa agggcctgga atgggtgtcc gcaatcagcg gcagcggcgg ctcgacctat 240

tacgcggatt cagtgaaggg cagattcacc atttcccggg acaacgccaa gaactccttg 300

taccttcaaa tgaactccct ccgcgcggaa gataccgcaa tctactactg cgctcgggcc 360

acttacaaga gggaactgcg ctactactac gggatggacg tctggggcca gggaaccatg 420

gtcaccgtgt ccagcggagg aggaggatcg ggaggaggcg gtagcggggg tggagggtcg 480

gagatcgtga tgacccagtc ccccggcact gtgtcgctgt ccccccggcga acgggccacc 540

ctgtcatgtc gggccagcca gtcagtgtcg tcaagcttcc tcgcctggta ccagcagaaa 600

ccgggacaag ctccccgcct gctgatctac ggagccagca gccgggccac cggtattcct 660

gaccggttct ccggttcggg gtccgggacc gactttactc tgactatctc tcgcctcgag 720

ccagaggact ccgccgtgta ttactgccag cagtaccact cctccccgtc ctggacgttc 780

ggacagggca caaggctgga gattaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 734
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 734

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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 Thr Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu
145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr Phe Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser
180 185 190

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 735
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 735
gaggtgcagc ttgtggaaac cggtggcgga ctggtgcagc ccggaggaag cctcaggctg 60

tcctgcgccg cgtccggctt caccttctcc tcgtacgcca tgtcctgggt ccgccaggcc 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtgtccgcc atctctggaa gcggaggttc cacgtactac 180

gcggacagcg tcaagggaag gttcacaatc tcccgcgata attcgaagaa cactctgtac 240

cttcaaatga acaccctgaa ggccgaggac actgctgtgt actactgcgc acgggccacc 300

tacaagagag agctccggta ctactacgga atggacgtct ggggccaggg aactactgtg 360

accgtgtcct cgggaggggg tggctccggg gggggcggct ccggcggagg cggttccgag 420

attgtgctga cccagtcacc ttcaactctg tcgctgtccc cgggagagag cgctactctg 480

agctgccggg ccagccagtc cgtgtccacc accttcctcg cctggtatca gcagaagccg 540

gggcaggcac cacggctctt gatctacggg tcaagcaaca gagcgaccgg aattcctgac 600

cgcttctcgg ggagcggttc aggcaccgac ttcaccctga ctatccggcg cctggaaccc 660

gaagatttcg ccgtgtatta ctgtcaacag taccactcct cgccgtcctg gacctttggc 720

caaggaacca aagtggaaat caag 744

<210> 736
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 736
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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 Thr Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 737
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 737
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ser Ser Asn 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 Arg Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 738
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 738
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Lys Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr
115 120 125

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
165 170 175

Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr
180 185 190

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
245 250 255

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 739
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 739
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaggtgc agcttgtgga aaccggtggc ggactggtgc agcccggagg aagcctcagg 120

ctgtcctgcg ccgcgtccgg cttcaccttc tcctcgtacg ccatgtcctg ggtccgccag 180

gccccccggaa agggcctgga atgggtgtcc gccatctctg gaagcggagg ttccacgtac 240

tacgcggaca gcgtcaaggg aaggttcaca atctcccgcg ataattcgaa gaacactctg 300

taccttcaaa tgaacaccct gaaggccgag gacactgctg tgtactactg cgcacgggcc 360

acctacaaga gagagctccg gtactactac ggaatggacg tctggggcca gggaactact 420

gtgaccgtgt cctcgggagg gggtggctcc gggggggggcg gctccggcgg aggcggttcc 480

gagattgtgc tgacccagtc accttcaact ctgtcgctgt ccccgggaga gagcgctact 540

ctgagctgcc gggccagcca gtccgtgtcc accaccttcc tcgcctggta tcagcagaag 600

ccggggcagg caccacggct cttgatctac gggtcaagca acagagcgac cggaattcct 660

gaccgcttct cggggagcgg ttcaggcacc gacttcaccc tgactatccg gcgcctggaa 720

cccgaagatt tcgccgtgta ttactgtcaa cagtaccact cctcgccgtc ctggaccttt 780

ggccaaggaa ccaaagtgga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccct 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 740
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 740

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
210 215 220

Ser Thr Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 741
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 741
gaagtgcagc tcgtggaaac tggaggtgga ctcgtgcagc ctggacggtc gctgcggctg 60

agctgcgctg catccggctt caccttcgac gattatgcca tgcactgggt cagacaggcg 120

ccagggaagg gacttgagtg ggtgtccggt atcagctgga atagcggctc aatcggatac 180

gcggactccg tgaagggaag gttcaccatt tcccgcgaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ttgcaaatga acagcctccg ggatgaggac actgccgtgt actactgcgc ccgcgtcgga 300

aaagctgtgc ccgacgtctg gggccaggga accactgtga ccgtgtccag cggcgggggt 360

ggatcgggcg gtggagggtc cggtggaggg ggctcagata ttgtgatgac ccagaccccc 420

tcgtccctgt ccgcctcggt cggcgaccgc gtgactatca catgtagagc ctcgcagagc 480

atctccagct acctgaactg gtatcagcag aagccgggga aggccccgaa gctcctgatc 540

tacgcggcat catcactgca atcgggagtg ccgagccggt tttccgggtc cggctccggc 600

accgacttca cgctgaccat ttcttccctg caacccgagg acttcgccac ttactactgc 660

cagcagtcct actccacccc ttactccttc ggccaaggaa ccaggctgga aatcaag 717

<210> 742
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 742
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 743
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 743
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr 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 Ser Ser 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 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 Ser Thr Pro Tyr
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 744
<211> 483

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 744

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
                85                  90                  95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val Trp
        115                 120                 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
145                 150                 155                 160

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
                165                 170                 175
```

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
180 185 190

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
195 200 205

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg
245 250 255

Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 745
<211> 1449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 745
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtgga aactggaggt ggactcgtgc agcctggacg gtcgctgcgg 120

ctgagctgcg ctgcatccgg cttcaccttc gacgattatg ccatgcactg ggtcagacag 180

gcgccaggga agggacttga gtgggtgtcc ggtatcagct ggaatagcgg ctcaatcgga 240

tacgcggact ccgtgaaggg aaggttcacc atttcccgcg acaacgccaa gaactccctg 300

tacttgcaaa tgaacagcct ccgggatgag gacactgccg tgtactactg cgcccgcgtc 360

ggaaaagctg tgcccgacgt ctggggccag ggaaccactg tgaccgtgtc cagcggcggg 420

ggtggatcgg gcggtggagg gtccggtgga gggggctcag atattgtgat gacccagacc 480

ccctcgtccc tgtccgcctc ggtcggcgac cgcgtgacta tcacatgtag agcctcgcag 540

agcatctcca gctacctgaa ctggtatcag cagaagccgg ggaaggcccc gaagctcctg 600

atctacgcgg catcatcact gcaatcggga gtgccgagcc ggttttccgg gtccggctcc 660

ggcaccgact tcacgctgac catttcttcc ctgcaacccg aggacttcgc cacttactac 720

tgccagcagt cctactccac cccttactcc ttcggccaag gaaccaggct ggaaatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 746
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 746

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20                  25                  30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Ser Ile Asn Trp Lys Gly Asn Ser Leu Ala Tyr Gly Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Phe
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ser His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val Trp
            100                 105                 110

Gly Arg 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 Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145                 150                 155                 160

Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175

Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gln Arg
            180                 185                 190
```

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 747
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 747
gaagtgcagc tcgtggagag cgggggagga ttggtgcagc ccggaaggtc cctgcggctc 60

tcctgcactg cgtctggctt caccttcgac gactacgcga tgcactgggt cagacagcgc 120

ccgggaaagg gcctggaatg ggtcgcctca atcaactgga agggaaactc cctggcctat 180

ggcgacagcg tgaagggccg cttcgccatt tcgcgcgaca acgccaagaa caccgtgttt 240

ctgcaaatga attccctgcg gaccgaggat accgctgtgt actactgcgc cagccaccag 300

ggcgtggcat actataacta cgccatggac gtgtggggaa gagggacgct cgtcaccgtg 360

tcctccgggg gcggtggatc gggtggagga ggaagcggtg gcgggggcag cgaaatcgtg 420

ctgactcaga gcccgggaac tctttcactg tccccgggag aacgggccac tctctcgtgc 480

cgggccaccc agtccatcgg ctcctccttc cttgcctggt accagcagag gccaggacag 540

gcgccccgcc tgctgatcta cggtgcttcc caacgcgcca ctggcattcc tgaccggttc 600

agcggcagag ggtcgggaac cgatttcaca ctgaccattt cccgggtgga gcccgaagat 660

tcggcagtct actactgtca gcattacgag tcctcccctt catggacctt cggtcaaggg 720

accaaagtgg agatcaag 738

<210> 748
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 748
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Asn Trp Lys Gly Asn Ser Leu Ala Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 749
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 749
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 Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Gln Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 750
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 750
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Asn Trp Lys Gly Asn Ser Leu Ala
65 70 75 80

Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr
115 120 125

Ala Met Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser Phe Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Gly Ala Ser Gln Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Arg
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Pro Glu
225 230 235 240

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 751
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 751
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtgga gagcgggggga ggattggtgc agcccggaag gtccctgcgg 120

ctctcctgca ctgcgtctgg cttcaccttc gacgactacg cgatgcactg ggtcagacag 180

cgcccgggaa agggcctgga atgggtcgcc tcaatcaact ggaagggaaa ctccctggcc 240

tatggcgaca gcgtgaaggg ccgcttcgcc atttcgcgcg acaacgccaa gaacaccgtg 300

tttctgcaaa tgaattccct gcggaccgag gataccgctg tgtactactg cgccagccac 360

cagggcgtgg catactataa ctacgccatg gacgtgtggg gaagagggac gctcgtcacc 420

gtgtcctccg ggggcggtgg atcgggtgga ggaggaagcg gtggcggggg cagcgaaatc 480

gtgctgactc agagcccggg aactctttca ctgtccccgg gagaacgggc cactctctcg 540

tgccgggcca cccagtccat cggctcctcc ttccttgcct ggtaccagca gaggccagga 600

caggcgcccc gcctgctgat ctacggtgct tcccaacgcg ccactggcat tcctgaccgg 660

ttcagcggca gagggtcggg aaccgatttc acactgacca tttcccgggt ggagcccgaa 720

gattcggcag tctactactg tcagcattac gagtcctccc cttcatggac cttcggtcaa 780

gggaccaaag tggagatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 752
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 752
Glu Val Gln Leu Val Glu 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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 Lys Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
210 215 220

Gly Ser Pro Pro Arg Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 753
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 753
gaggtgcagt tggtcgaaag cgggggcggg cttgtgcagc ctggcggatc actgcggctg 60

tcctgcgcgg catcaggctt cacgttttct tcctacgcca tgtcctgggt gcgccaggcc 120

cctggaaagg gactggaatg ggtgtccgcg atttcggggt ccggcgggag cacctactac 180

gccgattccg tgaagggccg cttcactatc tcgcgggaca actccaagaa caccctctac 240

ctccaaatga atagcctgcg ggccgaggat accgccgtct actattgcgc taaggtcgtg 300

cgcgacggaa tggacgtgtg gggacagggt accaccgtga cagtgtcctc gggggggaggc 360

ggtagcggcg gaggaggaag cggtggtgga ggttccgaga ttgtgctgac tcaatcaccc 420

gcgaccctga gcctgtcccc cggcgaaagg gccactctgt cctgtcgggc cagccaatca 480

gtctcctcct cgtacctggc ctggtaccag cagaagccag gacaggctcc gagactcctt 540

atctatggcg catcctcccg cgccaccgga atcccggata ggttctcggg aaacggatcg 600

gggaccgact tcactctcac catctcccgg ctggaaccgg aggacttcgc cgtgtactac 660

tgccagcagt acggcagccc gcctagattc actttcggcc ccggcaccaa agtggacatc 720

aag 723

<210> 754
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 754

Glu Val Gln Leu Val Glu 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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 Lys Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 755
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 755
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala 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 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 Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Asn 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 Pro Pro
85 90 95

Arg Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 756
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 756
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

```
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
                85                  90                  95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val Trp
        115                 120                 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
                165                 170                 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
            180                 185                 190

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg
        195                 200                 205

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp
    210                 215                 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
225                 230                 235                 240

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro Arg Phe Thr Phe Gly Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
            260                 265                 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
        275                 280                 285
```

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 757
<211> 1455
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 757
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaggtgc agttggtcga aagcgggggc gggcttgtgc agcctggcgg atcactgcgg 120

ctgtcctgcg cggcatcagg cttcacgttt tcttcctacg ccatgtcctg ggtgcgccag 180

gcccctggaa agggactgga atgggtgtcc gcgatttcgg ggtccggcgg gagcacctac 240

tacgccgatt ccgtgaaggg ccgcttcact atctcgcggg acaactccaa gaacaccctc 300

tacctccaaa tgaatagcct gcgggccgag gataccgccg tctactattg cgctaaggtc 360

gtgcgcgacg gaatggacgt gtggggacag ggtaccaccg tgacagtgtc ctcgggggga 420

ggcggtagcg gcggaggagg aagcggtggt ggaggttccg agattgtgct gactcaatca 480

cccgcgaccc tgagcctgtc ccccggcgaa agggccactc tgtcctgtcg ggccagccaa 540

tcagtctcct cctcgtacct ggcctggtac cagcagaagc caggacaggc tccgagactc 600

cttatctatg gcgcatcctc ccgcgccacc ggaatcccgg ataggttctc gggaaacgga 660

tcggggaccg acttcactct caccatctcc cggctggaac cggaggactt cgccgtgtac 720

tactgccagc agtacggcag cccgcctaga ttcactttcg gccccggcac caaagtggac 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 758
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 758

Glu Val Gln Leu Leu Glu 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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 Lys Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160

Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His
210 215 220

Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 759
<211> 726
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 759
gaagtgcagc tgctggagtc cggcggtgga ttggtgcaac cgggggggatc gctcagactg 60

tcctgtgcgg cgtcaggctt caccttctcg agctacgcca tgtcatgggt cagacaggcc 120

cctggaaagg gtctggaatg ggtgtccgcc atttccggga gcgggggatc tacatactac 180

gccgatagcg tgaagggccg cttcaccatt tcccgggaca actccaagaa cactctctat 240

ctgcaaatga actccctccg cgctgaggac actgccgtgt actactgcgc caaaatccct 300

cagaccggca ccttcgacta ctggggacag gggactctgg tcaccgtcag cagcggtggc 360

ggaggttcgg ggggaggagg aagcggcggc ggagggtccg agattgtgct gacccagtca 420

cccggcactt tgtccctgtc gcctggagaa agggccaccc tttcctgccg ggcatcccaa 480

tccgtgtcct cctcgtacct ggcctggtac cagcagaggc ccggacaggc cccacggctt 540

ctgatctacg gagcaagcag ccgcgcgacc ggtatcccgg accggttttc gggctcgggc 600

tcaggaactg acttcaccct caccatctcc cgcctggaac ccgaagattt cgctgtgtat 660

tactgccagc actacggcag ctccccgtcc tggacgttcg gccagggaac tcggctggag 720

atcaag 726

<210> 760
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 760

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	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		

Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	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 Lys Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 761
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 761
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 Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg 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 Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 762
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 762
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
145 150 155 160

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
165 170 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
180 185 190

Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser
195 200 205

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
210 215 220

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 763
<211> 1458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 763

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctgctgga gtccggcggt ggattggtgc aaccgggggg atcgctcaga 120

ctgtcctgtg cggcgtcagg cttcaccttc tcgagctacg ccatgtcatg ggtcagacag 180

gcccctggaa agggtctgga atgggtgtcc gccatttccg ggagcggggg atctacatac 240

tacgccgata gcgtgaaggg ccgcttcacc atttcccggg acaactccaa gaacactctc 300

tatctgcaaa tgaactccct ccgcgctgag gacactgccg tgtactactg cgccaaaatc 360

cctcagaccg gcaccttcga ctactgggga caggggactc tggtcaccgt cagcagcggt 420

ggcggaggtt cgggggggagg aggaagcggc ggcggagggt ccgagattgt gctgacccag 480

tcacccggca ctttgtccct gtcgcctgga gaaagggcca ccctttcctg ccgggcatcc 540

caatccgtgt cctcctcgta cctggcctgg taccagcaga ggcccggaca ggccccacgg 600

cttctgatct acggagcaag cagccgcgcg accggtatcc cggaccggtt ttcgggctcg 660

ggctcaggaa ctgacttcac cctcaccatc tcccgcctgg aacccgaaga tttcgctgtg 720

tattactgcc agcactacgg cagctccccg tcctggacgt tcggccaggg aactcggctg 780

gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 764
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 764

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Glu Asn Asp Lys Asn Ser Val Phe
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr
    130                 135                 140

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu
145                 150                 155                 160
```

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser
180 185 190

Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 765
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 765
gaagtgcaac tggtggaaac cggtggagga ctcgtgcagc ctggcggcag cctccggctg 60

agctgcgccg cttcgggatt cacctttcc tcctacgcga tgtcttgggt cagacaggcc 120

cccggaaagg ggctggaatg ggtgtcagcc atctccggct ccggcggatc aacgtactac 180

gccgactccg tgaaaggccg gttcaccatg tcgcgcgaga atgacaagaa ctccgtgttc 240

ctgcaaatga actccctgag ggtggaggac accggagtgt actattgtgc gcgcgccaac 300

tacaagagag agctgcggta ctactacgga atggacgtct ggggacaggg aactatggtg 360

accgtgtcat ccggtggagg gggaagcggc ggtggaggca gcgggggcgg gggttcagaa 420

attgtcatga cccagtcccc gggaactctt tccctctccc ccggggaatc cgcgactttg 480

tcctgccggg ccagccagcg cgtggcctcg aactacctcg catggtacca gcataagcca 540

ggccaagccc cttccctgct gatttccggg gctagcagcc gcgccactgg cgtgccggat 600

aggttctcgg gaagcggctc gggtaccgat ttcaccctgg caatctcgcg gctggaaccg 660

gaggattcgg ccgtgtacta ctgccagcac tatgactcat ccccctcctg gacattcgga 720

cagggcacca aggtcgagat caag 744

<210> 766
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 766

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Glu Asn Asp Lys Asn Ser Val Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 767
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 767
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu
35 40 45

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 768
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 768

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Glu Asn Asp
                85                  90                  95

Lys Asn Ser Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr
        115                 120                 125

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145                 150                 155                 160

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                165                 170                 175

Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn
            180                 185                 190
```

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu
195 200 205

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Arg Leu Glu
225 230 235 240

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro
245 250 255

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 769
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 769
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aactggtgga aaccggtgga ggactcgtgc agcctggcgg cagcctccgg 120

ctgagctgcg ccgcttcggg attcaccttt tcctcctacg cgatgtcttg ggtcagacag 180

gcccccggaa aggggctgga atgggtgtca gccatctccg gctccggcgg atcaacgtac 240

tacgccgact ccgtgaaagg ccggttcacc atgtcgcgcg agaatgacaa gaactccgtg 300

ttcctgcaaa tgaactccct gagggtggag gacaccggag tgtactattg tgcgcgcgcc 360

aactacaaga gagagctgcg gtactactac ggaatggacg tctggggaca gggaactatg 420

gtgaccgtgt catccggtgg agggggaagc ggcggtggag gcagcggggg cgggggttca 480

gaaattgtca tgacccagtc cccgggaact ctttccctct cccccgggga atccgcgact 540

ttgtcctgcc gggccagcca gcgcgtggcc tcgaactacc tcgcatggta ccagcataag 600

ccaggccaag ccccttcccc gctgatttcc ggggctagca gccgcgccac tggcgtgccg 660

gataggttct cgggaagcgg ctcgggtacc gatttcaccc tggcaatctc gcggctggaa 720

ccggaggatt cggccgtgta ctactgccag cactatgact catccccctc ctggacattc 780

ggacagggca ccaaggtcga gatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 770
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 770
Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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 Lys Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Gly Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Trp Ala Thr
180 185 190

Gly Thr Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Glu Ile Lys

<210> 771
<211> 732
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 771
gaagtgcagc tgctcgaaac cggtggaggg ctggtgcagc cagggggctc cctgaggctt 60

tcatgcgccg ctagcggatt ctccttctcc tcttacgcca tgtcgtgggt ccgccaagcc 120

cctggaaaag gcctggaatg ggtgtccgcg atttccggga gcggaggttc gacctattac 180

gccgactccg tgaagggccg ctttaccatc tcccgggata actccaagaa cactctgtac 240

ctccaaatga actcgctgag agccgaggac accgccgtgt attactgcgc gaaggcgctg 300

gtcggcgcga ctggggcatt cgacatctgg ggacagggaa ctcttgtgac cgtgtcgagc 360

ggaggcggcg gctccggcgg aggagggagc gggggcggtg gttccgaaat cgtgttgact 420

cagtccccgg gaaccctgag cttgtcaccc ggggagcggg ccactctctc ctgtcgcgcc 480

tcccaatcgc tctcatccaa tttcctggcc tggtaccagc agaagcccgg acaggccccg 540

ggcctgctca tctacggcgc ttcaaactgg gcaacgggaa cccctgatcg gttcagcgga 600

agcggatcgg gtactgactt taccctgacc atcaccagac tggaaccgga ggacttcgcc 660

gtgtactact gccagtacta cggcacctcc cccatgtaca cattcggaca gggtaccaag 720

gtcgagatta ag 732

<210> 772
<211> 120

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 772
Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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 Lys Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 773
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 773

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 Leu Ser Ser Asn
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Gly Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Trp Ala Thr Gly Thr Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro
85 90 95

Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 774
<211> 488
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 774
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

```
Ser Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
                85                  90                  95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe
        115                 120                 125

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
                165                 170                 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn Phe Leu Ala Trp
            180                 185                 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Gly Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
        195                 200                 205

Ser Asn Trp Ala Thr Gly Thr Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
    210                 215                 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
225                 230                 235                 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro Met Tyr Thr Phe
                245                 250                 255
```

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385 390 395 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 775
<211> 1464
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 775
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctgctcga aaccggtgga gggctggtgc agccaggggg ctccctgagg 120

ctttcatgcg ccgctagcgg attctccttc tcctcttacg ccatgtcgtg ggtccgccaa 180

gcccctggaa aaggcctgga atgggtgtcc gcgatttccg ggagcggagg ttcgacctat 240

tacgccgact ccgtgaaggg ccgctttacc atctcccggg ataactccaa gaacactctg 300

tacctccaaa tgaactcgct gagagccgag gacaccgccg tgtattactg cgcgaaggcg 360

ctggtcggcg cgactggggc attcgacatc tggggacagg gaactcttgt gaccgtgtcg 420

agcggaggcg gcggctccgg cggaggaggg agcgggggcg gtggttccga aatcgtgttg 480

actcagtccc cgggaaccct gagcttgtca cccggggagc gggccactct ctcctgtcgc 540

gcctcccaat cgctctcatc caatttcctg gcctggtacc agcagaagcc cggacaggcc 600

ccgggcctgc tcatctacgg cgcttcaaac tgggcaacgg gaaccccctga tcggttcagc 660

ggaagcggat cgggtactga ctttaccctg accatcacca gactggaacc ggaggacttc 720

gccgtgtact actgccagta ctacggcacc tcccccatgt acacattcgg acagggtacc 780

aaggtcgaga ttaagaccac taccccagca ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc 840

gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg 900

catacccggg gtcttgactt cgcctgcgat atctacattt gggcccctct ggctggtact 960

tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag 1020

ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg aggcctgtgc agactactca agaggaggac 1080

ggctgttcat gccggttccc agaggaggag gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc 1140

agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag caggggcaga accagctcta caacgaactc 1200

aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg ctggacaagc ggagaggacg ggacccagaa 1260

atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag 1320

gataagatgg cagaagccta tagcgagatt ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa 1380

ggccacgacg gactgtacca gggactcagc accgccacca aggacaccta tgacgctctt 1440

cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1464

<210> 776
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 776
Glu Val Gln Leu Leu Glu 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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

Val Leu Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
130 135 140

Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
145 150 155 160

Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala
180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Asp Ile Lys

<210> 777
<211> 733
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 777
gaagtgcagc tgcttgagag cggtggaggt ctggtgcagc ccgggggatc actgcgcctg 60

tcctgtgccg cgtccggttt cactttctcc tcgtacgcca tgtcgtgggt cagacaggca 120

ccgggaaagg gactggaatg ggtgtcagcc atttcgggtt cgggggcag cacctactac 180

gctgactccg tgaagggccg gttcaccatt tcccgcgaca actccaagaa caccttgtac 240

ctccaaatga actccctgcg ggccgaagat accgccgtgt attactgcgt gctgtggttc 300

ggagagggat tcgacccgtg gggacaagga acactcgtga ctgtgtcatc cggcggaggc 360

ggcagcggtg gcggcggttc cggcggcggc ggatctgaca tcgtgttgac ccagtccct 420

ctgagcctgc cggtcactcc tggcgaacca gccagcatct cctgccggtc gagccagtcc 480

ctcctgcact ccaatgggta caactacctc gattggtatc tgcaaaagcc gggccagagc 540

ccccagctgc tgatctacct tgggtcaaac cgcgcttccg gggtgcctga tagattctcc 600

gggtccggga gcggaaccga ctttaccctg aaaatctcga gggtggaggc cgaggacgtc 660

ggagtgtact actgcatgca ggcgctccag actcccctga ccttcggagg aggaacgaag 720

gtcgacatca aga 733

<210> 778
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 778
Glu Val Gln Leu Leu Glu 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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

Val Leu Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 779
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 779
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr 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 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

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 780
<211> 488
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 780
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
165 170 175

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
180 185 190

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu
195 200 205

Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
225 230 235 240

Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe
245 250 255

Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385 390 395 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 781
<211> 1464

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 781
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctgcttga gagcggtgga ggtctggtgc agcccggggg atcactgcgc 120

ctgtcctgtg ccgcgtccgg tttcactttc tcctcgtacg ccatgtcgtg ggtcagacag 180

gcaccgggaa agggactgga atgggtgtca gccatttcgg gttcgggggg cagcacctac 240

tacgctgact ccgtgaaggg ccggttcacc atttcccgcg acaactccaa gaacaccttg 300

tacctccaaa tgaactccct gcgggccgaa gataccgccg tgtattactg cgtgctgtgg 360

ttcggagagg gattcgaccc gtggggacaa ggaacactcg tgactgtgtc atccggcgga 420

ggcggcagcg gtggcggcgg ttccggcggc ggcggatctg acatcgtgtt gacccagtcc 480

cctctgagcc tgccggtcac tcctggcgaa ccagccagca tctcctgccg gtcgagccag 540

tccctcctgc actccaatgg gtacaactac ctcgattggt atctgcaaaa gccgggccag 600

agcccccagc tgctgatcta ccttgggtca aaccgcgctt ccggggtgcc tgatagattc 660

tccgggtccg ggagcggaac cgactttacc ctgaaaatct cgagggtgga ggccgaggac 720

gtcggagtgt actactgcat gcaggcgctc cagactcccc tgaccttcgg aggaggaacg 780

aaggtcgaca tcaagaccac taccccagca ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc 840

gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg 900

catacccggg gtcttgactt cgcctgcgat atctacattt gggcccctct ggctggtact 960

tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag 1020

ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg aggcctgtgc agactactca agaggaggac 1080

ggctgttcat gccggttccc agaggaggag gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc 1140

agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag caggggcaga accagctcta caacgaactc 1200

aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg ctggacaagc ggagaggacg ggacccagaa 1260

atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag 1320

gataagatgg cagaagccta tagcgagatt ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa 1380

ggccacgacg gactgtacca gggactcagc accgccacca aggacaccta tgacgctctt 1440

cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1464

<210> 782
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 782

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	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		

Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	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	Lys	Val	Gly	Tyr	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Gly
			100					105					110		

Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly
		115					120					125			

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
130 135 140

Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145 150 155 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly
180 185 190

Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp
210 215 220

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Asn Ser Pro Pro Lys Phe
225 230 235 240

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 783
<211> 753
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 783
caagtgcagc tcgtggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccgggggctc cctgagactt 60

tcctgcgcgg catcgggttt taccttctcc tcctatgcta tgtcctgggt gcgccaggcc 120

ccgggaaagg gactggaatg ggtgtccgca atcagcggta gcgggggctc aacatactac 180

gccgactccg tcaagggtcg cttcactatt tcccgggaca actccaagaa taccctgtac 240

ctccaaatga acagcctcag ggccgaggat actgccgtgt actactgcgc caaagtcgga 300

tacgatagct ccggttacta ccgggactac tacggaatgg acgtgtgggg acagggcacc 360

accgtgaccg tgtcaagcgg cggaggcggt tcaggagggg gaggctccgg cggtggaggg 420

tccgaaatcg tcctgactca gtcgcctggc actctgtcgt tgtccccggg ggagcgcgct 480

accctgtcgt gtcgggcgtc gcagtccgtg tcgagctcct acctcgcgtg gtaccagcag 540

aagcccggac aggcccctag acttctgatc tacggcactt cttcacgcgc caccgggatc 600

agcgacaggt tcagcggctc cggctccggg accgacttca ccctgaccat tagccggctg 660

gagcctgaag atttcgccgt gtattactgc caacactacg gaaactcgcc gccaaagttc 720

acgttcggac ccggaaccaa gctggaaatc aag 753

<210> 784
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 784

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	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		

Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	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 Lys Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Arg Asp Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 785
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 785
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 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 Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Ser 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 Asn Ser Pro
85 90 95

Pro Lys Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 786
<211> 495
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 786
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr
115 120 125

Arg Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
130 135 140

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser
165 170 175

Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser
180 185 190

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Ser Asp Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
225 230 235 240

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Asn
245 250 255

Ser Pro Pro Lys Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265 270

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
275 280 285

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
290 295 300

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
305 310 315 320

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
325 330 335

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
340 345 350

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
355 360 365

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
370 375 380

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln
385 390 395 400

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
405 410 415

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
420 425 430

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
435 440 445

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
450 455 460

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
465 470 475 480

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490 495

<210> 787
<211> 1485
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 787
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctcgtgga gtcaggcgga ggactggtgc agcccggggg ctccctgaga 120

ctttcctgcg cggcatcggg ttttaccttc tcctcctatg ctatgtcctg ggtgcgccag 180

gccccgggaa agggactgga atgggtgtcc gcaatcagcg gtagcggggg ctcaacatac 240

tacgccgact ccgtcaaggg tcgcttcact atttcccggg acaactccaa gaataccctg 300

tacctccaaa tgaacagcct cagggccgag gatactgccg tgtactactg cgccaaagtc 360

ggatacgata gctccggtta ctaccgggac tactacggaa tggacgtgtg gggacagggc 420

accaccgtga ccgtgtcaag cggcggaggc ggttcaggag gggggaggctc cggcggtgga 480

gggtccgaaa tcgtcctgac tcagtcgcct ggcactctgt cgttgtcccc gggggagcgc 540

gctaccctgt cgtgtcgggc gtcgcagtcc gtgtcgagct cctacctcgc gtggtaccag 600

cagaagcccg gacaggcccc tagacttctg atctacggca cttcttcacg cgccaccggg 660

atcagcgaca ggttcagcgg ctccggctcc gggaccgact tcaccctgac cattagccgg 720

ctggagcctg aagatttcgc cgtgtattac tgccaacact acggaaactc gccgccaaag 780

ttcacgttcg gacccggaac caagctggaa atcaagacca ctaccccagc accgaggcca 840

cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga 900

cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt 960

tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac 1020

tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg 1080

cagactactc aagaggagga cggctgttca tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc 1140

tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag 1200

aaccagctct acaacgaact caatcttggt cggagagagg agtacgacgt gctggacaag 1260

cggagaggac gggacccaga aatgggcggg aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc 1320

ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa 1380

ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac ggactgtacc agggactcag caccgccacc 1440

aaggacacct atgacgctct tcacatgcag gccctgccgc ctcgg 1485

<210> 788
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 788

```
Glu Val Gln Leu Val Glu 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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 Lys Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly Ala Phe Asp Ile Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr 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 Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145                 150                 155                 160

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Arg
```

180 185 190

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Asp Ile Lys
245

<210> 789
<211> 739
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 789
gaagtccaac tggtggagtc cgggggaggg ctcgtgcagc ccggaggcag ccttcggctg 60

tcgtgcgccg cctccgggtt cacgttctca tcctacgcga tgtcgtgggt cagacaggca 120

ccaggaaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcggct ccggcggtag cacctactat 180

gccgactcag tgaagggaag gttcactatc tcccgcgaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctccaaatga actctctgcg ggccgaggat accgcggtgt actattgcgc caagatgggt 300

tggtccagcg gatacttggg agccttcgac atttggggac agggcactac tgtgaccgtg 360

tcctccgggg gtggcggatc gggaggcggc ggctcgggtg gaggggttc cgaaatcgtg 420

ttgacccagt caccgggaac cctctcgctg tccccgggag aacgggctac actgtcatgt 480

agagcgtccc agtccgtggc ttcctcgttc ctggcctggt accagcagaa gccgggacag 540

gcaccccgcc tgctcatcta cggagccagc ggccgggcga ccggcatccc tgaccgcttc 600

tccggttccg gctcgggcac cgactttact ctgaccatta gcaggcttga gcccgaggat 660

tttgccgtgt actactgcca acactacggg gggagccctc gcctgacctt cggaggcgga 720

actaaggtcg atatcaaaa 739

<210> 790
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 790
Glu Val Gln Leu Val Glu 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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 Lys Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 791
<211> 109

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 791
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 Ala Ser 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 Gly Ala Ser Gly 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 Gly Ser Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 792
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 792
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

```
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
                85                  90                  95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly
        115                 120                 125

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
145                 150                 155                 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
                165                 170                 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Phe Leu
            180                 185                 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
        195                 200                 205

Gly Ala Ser Gly Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
    210                 215                 220
```

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
225 230 235 240

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro Arg Leu
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 793
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 793
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtcc aactggtgga gtccgggggga gggctcgtgc agcccggagg cagccttcgg 120

ctgtcgtgcg ccgcctccgg gttcacgttc tcatcctacg cgatgtcgtg ggtcagacag 180

gcaccaggaa agggactgga atgggtgtcc gccattagcg gctccggcgg tagcacctac 240

tatgccgact cagtgaaggg aaggttcact atctcccgcg acaacagcaa gaacaccctg 300

tacctccaaa tgaactctct gcgggccgag gataccgcgg tgtactattg cgccaagatg 360

ggttggtcca gcggatactt gggagccttc gacatttggg gacagggcac tactgtgacc 420

gtgtcctccg ggggtggcgg atcgggaggc ggcggctcgg gtggaggggg ttccgaaatc 480

gtgttgaccc agtcaccggg aaccctctcg ctgtccccgg gagaacgggc tacactgtca 540

tgtagagcgt cccagtccgt ggcttcctcg ttcctggcct ggtaccagca gaagccggga 600

caggcacccc gcctgctcat ctacggagcc agcggccggg cgaccggcat ccctgaccgc 660

ttctccggtt ccggctcggg caccgacttt actctgacca ttagcaggct tgagcccgag 720

gattttgccg tgtactactg ccaacactac gggggggagcc ctcgcctgac cttcggaggc 780

ggaactaagg tcgatatcaa aaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 794
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 794
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 795
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 795
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 Ser 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 Tyr Thr Ser Asn Leu His 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 Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 796
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<220>
<221> VARIANT
<222> (451)..(451)
<223> /置換=「 」

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(451)
<223> /註釋=「序列中給定之變異體殘基相對於註解中之彼等在變異體位置方向不具有優先權」

<400> 796
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 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 Arg 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 Ala 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 Ala 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

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Ser Cys Ala 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 Val 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> 797

<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 797

```
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 Ser 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 Tyr Thr Ser Asn Leu His 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 Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 798
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 798
Glu Val Gln Leu Leu Glu 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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 Lys Val Ala Pro Tyr Phe Ala Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 799
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 799
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 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 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 Gln Tyr Gly Asn Pro Pro
85 90 95

Leu Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 800
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<220>
<221> VARIANT
<222> (449)..(449)
<223> /置換=「 」

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(449)
<223> /註釋=「序列中給定之變異體殘基相對於註解中之彼等在變異體
位置方向不具有優先權」

<400> 800

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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 Lys Val Ala Pro Tyr Phe Ala Pro 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 Arg 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 Ala 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 Cys Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365

Cys Ala 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 Val 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> 801
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 801
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 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 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 Gln Tyr Gly Asn Pro Pro
85 90 95

Leu Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 802

<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 802
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 803
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 803
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu
20 25 30

Gly Ser His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95

Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 804
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<220>
<221> VARIANT
<222> (447)..(447)
<223> /置換=「」

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(447)
<223> /註釋=「序列中給定之變異體殘基相對於註解中之彼等在變異體
位置方向不具有優先權」

<400> 804

```
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
    50                  55                  60

Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
```

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 805
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 805
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile
20 25 30

Gly Ala His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Ile Tyr Ser Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95

Ile Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 806
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 806
Glu Val Gln Leu Leu Glu 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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 Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 807
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 807
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 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 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 Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro
85 90 95

Asp Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 808
<211> 477
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<220>
<221> VARIANT
<222> (477)..(477)
<223> /置換=「」

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(477)
<223> /註釋=「序列中給定之變異體殘基相對於註解中之彼等在變異體位置方向不具有優先權」

<400> 808
Glu Val Gln Leu Leu Glu 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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 Lys Val Leu Gly Trp 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 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
145 150 155 160

Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala
180 185 190

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro Asp Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys
370 375 380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 809
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 809

```
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
            20                  25                  30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
        35                  40                  45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg 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 Ala
65                  70                  75                  80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
                85                  90                  95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
            100                 105                 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
        115                 120                 125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145                 150                 155                 160
```

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 810
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<220>
<221> VARIANT
<222> (449)..(449)
<223> /置換=「 」

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(449)
<223> /註釋=「序列中給定之變異體殘基相對於註解中之彼等在變異體位置方向不具有優先權」

<400> 810
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

Gly Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly His Ile Arg Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Gly Gly Ser Gly Ser 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Cys Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365

Cys Ala 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 Val 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> 811
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 811
Glu 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 Met Leu Ser Asn
20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser
130 135 140

```
Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val
145                 150                 155                 160

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
                165                 170                 175

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile
            180                 185                 190

Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
        195                 200                 205

Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
    210                 215                 220

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
225                 230                 235                 240

Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 812
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 812

```
Glu 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 Met Leu Ser Asn
            20                  25                  30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
        35                  40                  45
```

```
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
    50                  55                  60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
65                  70                  75                  80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
                85                  90                  95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
            100                 105                 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 813
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 813

```
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80
```

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 814
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 814
Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
1 5 10

<210> 815
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 815
Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
1 5

<210> 816
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 816
Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
1 5 10 15

Arg Gly

<210> 817
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 817
Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 818
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 818
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 819
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 819
Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 820
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 820
Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val
1 5 10

<210> 821
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 821
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 822
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 822
Leu Ala Glu Ala Ala Ala Lys
1 5

<210> 823
<211> 521
<212> DNA
<213> 未知

<220>
<221> source

<223> /註釋=「未知序列之描述：野生型PGK啓動子」

<400> 823
accctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtgtg 120

gggcggaggg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180

gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac gagggaccgc gacaggcaga 240

cgctcccatg atcactctgc acgccgaagg caaatagtgc aggccgtgcg gcgcttggcg 300

ttccttggaa gggctgaatc cccgcctcgt ccttcgcagc ggcccccccgg gtgttcccat 360

cgccgcttct aggcccactg cgacgcttgc ctgcacttct tacacgctct gggtcccagc 420

cgcggcgacg caaagggcct tggtgcgggt ctcgtcggcg cagggacgcg tttgggtccc 480

gacggaacct tttccgcgtt ggggttgggg caccataagc t 521

<210> 824
<211> 118
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 824
accctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtg 118

<210> 825
<211> 221
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 825
accctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtgtg 120

gggcggaggg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180

gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac g 221

<210> 826
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 826
acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtgtg 120

gggcggaggg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180

gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac gagggaccgc gacaggcaga 240

cgctcccatg atcactctgc acgccgaagg caaatagtgc aggccgtgcg gcgcttggcg 300

ttccttggaa gggctgaatc cccg 324

<210> 827
<211> 422
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 827
acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtgtg 120

gggcggaggg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180

gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac gagggaccgc gacaggcaga 240

cgctcccatg atcactctgc acgccgaagg caaatagtgc aggccgtgcg gcgcttggcg 300

ttccttggaa gggctgaatc cccgcctcgt ccttcgcagc ggcccccccgg gtgttcccat 360

cgccgcttct aggcccactg cgacgcttgc ctgcacttct tacacgctct gggtcccagc 420

cg 422

<210> 828
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(3)
<223> /置換=「」

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(21)
<223> /註釋=「序列中給定之變異體殘基相對於註解中之彼等在變異體
位置方面不具有優先權」

<400> 828
Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 829
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(3)
<223> /置換=「」

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(22)
<223> /註釋=「序列中給定之變異體殘基相對於註解中之彼等在變異體
位置方面不具有優先權」

<400> 829
Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 830
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(3)
<223> /置換=「」

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(23)
<223> /註釋=「序列中給定之變異體殘基相對於註解中之彼等在變異體
位置方面不具有優先權」

<400> 830
Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp
1 5 10 15

Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 831
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(3)
<223> /置換=「 」

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(25)
<223> /註釋=「序列中給定之變異體殘基相對於註解中之彼等在變異體
位置方面不具有優先權」

<400> 831
Gly Ser Gly Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala
1 5 10 15

Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20 25

<210> 832
<211> 100
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 832
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 60

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 100

<210> 833
<211> 5000
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(5000)
<223> /註釋=「此序列可包含50-5000個核苷酸」

<220>
<221> source
<223> /註釋=「參見如針對取代及較佳實施例之詳細描述所申請之說明書」

<400> 833
ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 60

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 120

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 180

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 240

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 300

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 360

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 420

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 480

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 540

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 600

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 660

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 720

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 780

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 840

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 900

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 960

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 1020

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 1080

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 1140

ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt ttttttttt tttttttttt 1200

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1260

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1320

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1380

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1440

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1500

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1560

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1620

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1680

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1740

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1800

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1860

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1920

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1980

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2040

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2100

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2160

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2220

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2280

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2340

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2400

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2460

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2520

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2580

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2640

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 2700

tttttt

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4260

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4320

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4380

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4440

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4500

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4560

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4620

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4680

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4740

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4800

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4860

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4920

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4980

tttttttttt tttttttttt 5000

<210> 834
<211> 5000
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(5000)
<223> /註釋=「此序列可包含100-5000個核苷酸」

<220>
<221> source
<223> /註釋=「參見如針對取代及較佳實施例之詳細描述所申請之說明書」

<400> 834

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2220

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2280

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2340

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2400

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2460

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2520

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2580

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2640

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2700

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2760

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2820

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2880

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2940

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3000

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3060

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5000

<210> 835
<211> 400
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(400)
<223> /註釋=「此序列可包含100-400個核苷酸」

<220>
<221> source
<223> /註釋=「參見如針對取代及較佳實施例之詳細描述所申請之說明書」

<400> 835
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 400

<210> 836
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 836
Arg Gly Asp Ser
1

<210> 837
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 837
Met Ala Leu Glu Lys
1 5

<210> 838
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 838
Asn Tyr Asn Leu His
1 5

<210> 839
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 839
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 840
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 840
Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 841
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 841
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1 5

<210> 842
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 842
Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp
1 5

<210> 843
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 843
Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 844
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 844
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn
1 5

<210> 845
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 845
Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr
1 5

<210> 846
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 846
Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 847
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 847
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His
1 5 10

<210> 848
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 848
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 849
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 849
Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 850
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 850
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 851
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 851
caagtccaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac ctggagcatc cgtgaaagtg 60

tcttgcaaag cctccggcta caccttcacc aactacaacc tccattgggt cagacaggcc 120

cccggacaag gactcgaatg gatgggagcg atctacccgg gaaactacga caccagctac 180

aaccagaagt tcaagggccg cgtgactatg accgccgata agagcacctc caccgcctac 240

atggaactgt cctcgctgag gtccgaggac actgcggtgt actactgcgc ccgcgtggac 300

ttcggacact cacggtattg gtacttcgac gtctggggac agggcactac cgtgaccgtg 360

tcgagc 366

<210> 852
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 852
Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn
1 5 10

<210> 853
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 853
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 854
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 854
Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 855
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 855
Thr Ser Ser Val Ser Ser
1 5

<210> 856
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 856
Ala Thr Ser
1

<210> 857
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 857
Trp Thr Phe Asn Pro Pro
1 5

<210> 858
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 858
Ser Ser Val Ser Ser
1 5

<210> 859
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 859
Ala Thr Ser
1

<210> 860
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 860
Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 861
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 861
Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn
1 5 10

<210> 862
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 862
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 863
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 863
Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 864
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 864

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met
            20                  25                  30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile His
        35                  40                  45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65                  70                  75                  80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 865
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 865

```
gatatccagc tgactcagtc cccgtcattc ctgtccgcct ccgtgggaga cagagtgacc       60

atcacctgtc gggccacttc ctccgtgtca agcatgaact ggtatcagca gaagccccggg      120

aaggccccaa agccgctgat tcacgcgacg tccaacctgg cttccggcgt gccgagccgg      180

ttctccggct cggggagcgg gactgagtac accctgacta tttcctcgct tcaacccgag      240

gactttgcta cctactactg ccaacagtgg accttcaatc ctccgacatt cggacagggt      300
```

accaagttgg aaatcaag 318

<210> 866
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 866
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 867
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 867
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
130 135 140

Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile His Ala Thr
180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 868
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 868
caagtccaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac ctggagcatc cgtgaaagtg 60

tcttgcaaag cctccggcta caccttcacc aactacaacc tccattgggt cagacaggcc 120

cccggacaag gactcgaatg gatgggagcg atctacccgg gaaactacga caccagctac 180

aaccagaagt tcaagggccg cgtgactatg accgccgata agagcacctc caccgcctac 240

atggaactgt cctcgctgag gtccgaggac actgcggtgt actactgcgc ccgcgtggac 300

ttcggacact cacggtattg gtacttcgac gtctggggac agggcactac cgtgaccgtg 360

tcgagcggcg gaggaggttc gggaggggggc ggatcagggg gcggcggcag cggtggaggg 420

ggctcggata tccagctgac tcagtccccg tcattcctgt ccgcctccgt gggagacaga 480

gtgaccatca cctgtcgggc cacttcctcc gtgtcaagca tgaactggta tcagcagaag 540

cccgggaagg ccccaaagcc gctgattcac gcgacgtcca acctggcttc cggcgtgccg 600

agccggttct ccggctcggg gagcgggact gagtacaccc tgactatttc ctcgcttcaa 660

cccgaggact ttgctaccta ctactgccaa cagtggacct tcaatcctcc gacattcgga 720

cagggtacca agttggaaat caag 744

<210> 869
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 869
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp
115 120 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val
180 185 190

Ser Ser Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro
195 200 205

Leu Ile His Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn
245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 870
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 870
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aacctggagc atccgtgaaa 120

gtgtcttgca aagcctccgg ctacaccttc accaactaca acctccattg ggtcagacag 180

gccccccggac aaggactcga atggatggga gcgatctacc cgggaaacta cgacaccagc 240

tacaaccaga agttcaaggg ccgcgtgact atgaccgccg ataagagcac ctccaccgcc 300

tacatggaac tgtcctcgct gaggtccgag gacactgcgg tgtactactg cgcccgcgtg 360

gacttcggac actcacggta ttggtacttc gacgtctggg gacagggcac taccgtgacc 420

gtgtcgagcg gcggaggagg ttcgggaggg ggcggatcag ggggcggcgg cagcggtgga 480

gggggctcgg atatccagct gactcagtcc ccgtcattcc tgtccgcctc cgtgggagac 540

agagtgacca tcacctgtcg ggccacttcc tccgtgtcaa gcatgaactg gtatcagcag 600

aagcccggga aggccccaaa gccgctgatt cacgcgacgt ccaacctggc ttccggcgtg 660

ccgagccggt tctccggctc ggggagcggg actgagtaca ccctgactat ttcctcgctt 720

caacccgagg actttgctac ctactactgc caacagtgga ccttcaatcc tccgacattc 780

ggacagggta ccaagttgga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 871
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 871
Ser Tyr Asn Met His
1 5

<210> 872
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 872
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 873
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 873
Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 874
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 874
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 875
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 875
Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
1 5

<210> 876
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 876
Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 877
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 877
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn
1 5

<210> 878
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 878
Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 879
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 879
Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 880
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 880
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 881
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 881
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 882
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 882

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 883
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 883
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 884
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 884
caagtgcagc tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac ccggtgcttc agtgaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggtta caccttcacc tcctacaaca tgcactgggt ccgccaagcc 120

ccgggccagg gactcgaatg gatgggagcc atctaccctg gcaacgggga cacctcatac 180

aaccctaagt tcaagggcag agtgaccatg actgcggaca agtccactag aacagcgtac 240

atggagctga gcagcctgcg gtccgaggat actgccgtgt actactgcgc ccgctcctac 300

ttctacggaa gctcgtcgtg gtacttcgat gtctggggac agggcaccac tgtgactgtg 360

tcctcc 366

<210> 885
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 885
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His
1 5 10

<210> 886
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 886
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 887

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 887
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 888
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 888
Ser Ser Ser Val Ser Ser
1 5

<210> 889
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 889
Ala Thr Ser
1

<210> 890
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 890
Trp Ile Phe Asn Pro Pro
1 5

<210> 891
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 891
Ser Ser Val Ser Ser
1 5

<210> 892
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 892
Ala Thr Ser
1

<210> 893
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 893
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 894
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 894
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His
1 5 10

<210> 895
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 895
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 896
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 896
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 897
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 897
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Phe
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 898
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 898
gaaattgtgc tgactcagag ccccgccacc ctgagcttgt cccccgggga aagggcaacg 60

ctgtcatgcc gcgcctcgtc atccgtgtcc tccatgcatt ggtaccagca gaagccggga 120

caggcccctc ggccgctgat cttcgccacc tccaatctcg cttccggcat tccggcccgg 180

ttctcgggaa gcgggtcggg gaccgactat accctgacca tctctagcct tgaacctgag 240

gacgccgcgg tgtactattg tcaacagtgg atctttaacc ccccaacctt cggtggaggc 300

accaaagtgg agattaag 318

<210> 899
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 899
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 900
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 900
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
130 135 140

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
145 150 155 160

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Phe Ala Thr
180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ala
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 901
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 901
caagtgcagc tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac ccggtgcttc agtgaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggtta caccttcacc tcctacaaca tgcactgggt ccgccaagcc 120

ccgggccagg gactcgaatg gatgggagcc atctaccctg gcaacgggga cacctcatac 180

aaccctaagt tcaagggcag agtgaccatg actgcggaca agtccactag aacagcgtac 240

atggagctga gcagcctgcg gtccgaggat actgccgtgt actactgcgc ccgctcctac 300

ttctacggaa gctcgtcgtg gtacttcgat gtctggggac agggcaccac tgtgactgtg 360

tcctccggtg gcggaggctc gggcggaggc ggaagcggcg gcgggggatc gggaggagga 420

gggtccgaaa ttgtgctgac tcagagcccc gccaccctga gcttgtcccc cggggaaagg 480

gcaacgctgt catgccgcgc ctcgtcatcc gtgtcctcca tgcattggta ccagcagaag 540

ccgggacagg cccctcggcc gctgatcttc gccacctcca atctcgcttc cggcattccg 600

gcccggttct cgggaagcgg gtcggggacc gactataccc tgaccatctc tagccttgaa 660

cctgaggacg ccgcggtgta ctattgtcaa cagtggatct ttaacccccc aaccttcggt 720

ggaggcacca aagtggagat taag 744

<210> 902
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 902
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

```
Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Pro Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser
                85                  90                  95

Thr Arg Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp
        115                 120                 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
            180                 185                 190

Ser Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro
        195                 200                 205

Leu Ile Phe Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe
    210                 215                 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225                 230                 235                 240

Glu Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn
```

245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 903
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 903
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aacccggtgc ttcagtgaaa 120

gtgtcctgca aggcctccgg ttacaccttc acctcctaca acatgcactg ggtccgccaa 180

gccccgggcc agggactcga atggatggga gccatctacc ctggcaacgg ggacacctca 240

tacaacccta agttcaaggg cagagtgacc atgactgcgg acaagtccac tagaacagcg 300

tacatggagc tgagcagcct gcggtccgag gatactgccg tgtactactg cgcccgctcc 360

tacttctacg gaagctcgtc gtggtacttc gatgtctggg gacagggcac cactgtgact 420

gtgtcctccg gtggcggagg ctcgggcgga ggcggaagcg gcggcggggg atcgggagga 480

ggagggtccg aaattgtgct gactcagagc cccgccaccc tgagcttgtc ccccggggaa 540

agggcaacgc tgtcatgccg cgcctcgtca tccgtgtcct ccatgcattg gtaccagcag 600

aagccgggac aggcccctcg gccgctgatc ttcgccacct ccaatctcgc ttccggcatt 660

ccggcccggt tctcgggaag cgggtcgggg accgactata ccctgaccat ctctagcctt 720

gaacctgagg acgccgcggt gtactattgt caacagtgga tctttaaccc cccaaccttc 780

ggtggaggca ccaaagtgga gattaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 904
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 904
Asn Tyr Trp Met His
1 5

<210> 905
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 905
Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 906
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 906
Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 907
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 907
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1 5

<210> 908
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 908
Thr Pro Thr Thr Gly Tyr
1 5

<210> 909
<211> 13

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 909
Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 910
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 910
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp
1 5

<210> 911
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 911
Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro
1 5

<210> 912
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 912

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 913
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 913
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 914
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 914
Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 915
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 915
Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 916
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 916
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 917
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 917
caagtgcaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac caggcgcatc cgtgaaagtc 60

tcctgcaaag cctccggcta cacattcact aactattgga tgcattgggt gcgccaggcc 120

ccgggacagg ggctggagtg gatggggttc attaccccta ccaccggcta ccctgagtac 180

aaccagaagt tcaaggatag ggtcaccatg accgctgaca agtccacctc caccgcgtac 240

atggaactgt catcgctccg gtccgaggat accgcggtgt actactgcgc ccggagaaaa 300

gtcggaaagg gagtgtatta cgccttggac tactggggac aggggactac cgtgaccgtg 360

tcgagc 366

<210> 918
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 918
Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 919
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 919
Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp
1 5

<210> 920
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 920
Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 921
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 921
Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5

<210> 922
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 922
Asn Thr Lys
1

<210> 923
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 923
Phe Trp Ser Ser Pro Trp
1 5

<210> 924
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 924
Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5

<210> 925
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 925
Asn Thr Lys
1

<210> 926
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 926
Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 927
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 927
Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 928
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 928
Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp
1 5

<210> 929
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 929
Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 930
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 930
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 931
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 931
gacatccaga tgacccagtc cccgtcaagc cttagcgcct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

attacttgtc gggcgtcggg aaacatccac aactacctcg cctggtacca gcagaagccg 120

ggaaaggtcc ccaagctgct gatctacaat accaagactc tggccgacgg agtgccttcc 180

cgcttttccg gttcgggaag cgggactgac tacaccctga ctatctcctc gctgcaaccc 240

gaagatgtgg ctacgtacta ctgccagcac ttctggtcct ctccctggac cttcggcggt 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 932
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 932
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 933
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 933
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
130 135 140

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn
180 185 190

Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 934
<211> 747
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 934
caagtgcaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac caggcgcatc cgtgaaagtc 60

tcctgcaaag cctccggcta cacattcact aactattgga tgcattgggt gcgccaggcc 120

ccgggacagg ggctggagtg gatggggttc attaccccta ccaccggcta ccctgagtac 180

aaccagaagt tcaaggatag ggtcaccatg accgctgaca agtccacctc caccgcgtac 240

atggaactgt catcgctccg gtccgaggat accgcggtgt actactgcgc ccggagaaaa 300

gtcggaaagg gagtgtatta cgccttggac tactggggac aggggactac cgtgaccgtg 360

tcgagcggtg gaggcggctc cggcggagga ggaagcgggg gaggcggttc agggggcgga 420

ggaagcgaca tccagatgac ccagtccccg tcaagcctta gcgcctccgt gggcgaccgc 480

gtgaccatta cttgtcgggc gtcgggaaac atccacaact acctcgcctg gtaccagcag 540

aagccgggaa aggtccccaa gctgctgatc tacaatacca agactctggc cgacggagtg 600

ccttcccgct tttccggttc gggaagcggg actgactaca ccctgactat ctcctcgctg 660

caacccgaag atgtggctac gtactactgc cagcacttct ggtcctctcc ctggaccttc 720

ggcggtggca ctaaggtcga gattaag 747

<210> 935
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 935

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
1				5				10					15		

His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val
			20					25					30		

Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
		35					40					45			

Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln
	50					55					60				

```
Gly Leu Glu Trp Met Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser
                85                  90                  95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr
        115                 120                 125

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
                165                 170                 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile
            180                 185                 190

His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys
        195                 200                 205

Leu Leu Ile Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg
    210                 215                 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
225                 230                 235                 240

Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser
                245                 250                 255

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr
```

260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 936
<211> 1479
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 936
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aaccaggcgc atccgtgaaa 120

gtctcctgca aagcctccgg ctacacattc actaactatt ggatgcattg ggtgcgccag 180

gccccgggac aggggctgga gtggatgggg ttcattaccc ctaccaccgg ctaccctgag 240

tacaaccaga agttcaagga tagggtcacc atgaccgctg acaagtccac ctccaccgcg 300

tacatggaac tgtcatcgct ccggtccgag gataccgcgg tgtactactg cgcccggaga 360

aaagtcggaa agggagtgta ttacgccttg gactactggg gacaggggac taccgtgacc 420

gtgtcgagcg gtggaggcgg ctccggcgga ggaggaagcg ggggaggcgg ttcagggggc 480

ggaggaagcg acatccagat gacccagtcc ccgtcaagcc ttagcgcctc cgtgggcgac 540

cgcgtgacca ttacttgtcg ggcgtcggga aacatccaca actacctcgc ctggtaccag 600

cagaagccgg gaaaggtccc caagctgctg atctacaata ccaagactct ggccgacgga 660

gtgccttccc gcttttccgg ttcgggaagc gggactgact acaccctgac tatctcctcg 720

ctgcaacccg aagatgtggc tacgtactac tgccagcact tctggtcctc tccctggacc 780

ttcggcggtg gcactaaggt cgagattaag accactaccc cagcaccgag gccacccacc 840

ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca 900

gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc 960

cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag 1020

cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080

actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140

ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct accagcaggg gcagaaccag 1200

ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260

ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320

aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380

cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccagggac tcagcaccgc caccaaggac 1440

acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 937
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 937
Asn Tyr Trp Met His
1 5

<210> 938
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 938
Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 939
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 939
Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 940
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 940
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1 5

<210> 941
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 941
Thr Pro Thr Thr Gly Tyr
1 5

<210> 942
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 942
Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 943
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 943
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp
1 5

<210> 944
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 944
Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro
1 5

<210> 945
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 945
Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 946
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 946
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 947
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 947
Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 948
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 948
Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 949
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 949
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 950
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 950
caagtccaac tcgtccaatc aggagcagaa gtcaagaagc ccggaagctc tgtcaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggtta caccttcacc aactattgga tgcactgggt cagacaggcc 120

ccgggacagg gcttggaatg gatgggtttc atcactccaa ccaccggtta cccggagtac 180

aaccagaagt ttaaggaccg cgtgaccatt actgccgaca agtccacgag caccgcttac 240

atggaactta gcagcctgcg gtccgaggac actgccgtgt attactgcgc gcggaggaag 300

gtcggaaagg gagtgtacta cgcactggac tactggggcc agggaaccac cgtgactgtg 360

tcctcc 366

<210> 951
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 951
Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 952
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 952
Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp
1 5

<210> 953
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 953
Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 954
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 954
Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5

<210> 955
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 955
Asn Thr Lys
1

<210> 956
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 956
Phe Trp Ser Ser Pro Trp
1 5

<210> 957
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 957
Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5

<210> 958
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 958
Asn Thr Lys
1

<210> 959
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 959
Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 960
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 960
Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 961
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 961
Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp
1 5

<210> 962
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 962
Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 963
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 963
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 964
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 964
gatattcaga tgacccagtc cccttcatcc ctgagcgcct cagtgggcga tagagtgacc 60

atcacttgtc gcgcctcggg caatatccac aactacctcg cctggtacca gcagaagccg 120

ggaaaagtgc ctaagctgct gatctacaac actaagaccc tggcggatgg agtgcccagc 180

cggttctccg gctccggcag cggcacagac tacaccctca ccatctcctc gctgcaacca 240

gaggacgtgg ctacctacta ctgccagcat ttctggtcgt ccccctggac tttcggaggg 300

gggaccaaag tggagattaa g 321

<210> 965
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 965
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 966
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 966
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
130 135 140

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn
180 185 190

Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 967
<211> 747
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 967
caagtccaac tcgtccaatc aggagcagaa gtcaagaagc ccggaagctc tgtcaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggtta caccttcacc aactattgga tgcactgggt cagacaggcc 120

ccgggacagg gcttggaatg gatgggtttc atcactccaa ccaccggtta cccggagtac 180

aaccagaagt ttaaggaccg cgtgaccatt actgccgaca agtccacgag caccgcttac 240

atggaactta gcagcctgcg gtccgaggac actgccgtgt attactgcgc gcggaggaag 300

gtcggaaagg gagtgtacta cgcactggac tactggggcc agggaaccac cgtgactgtg 360

tcctccggtg gcggagggtc gggaggggggg ggctcgggag gaggagggtc cgggggcggt 420

ggctcagata ttcagatgac ccagtccccc tcatccctga gcgcctcagt gggcgataga 480

gtgaccatca cttgtcgcgc ctcgggcaat atccacaact acctcgcctg gtaccagcag 540

aagccgggaa aagtgcctaa gctgctgatc tacaacacta agaccctggc ggatggagtg 600

cccagccggt tctccggctc cggcagcggc acagactaca ccctcaccat ctcctcgctg 660

caaccagagg acgtggctac ctactactgc cagcatttct ggtcgtcccc ctggactttc 720

ggaggggggga ccaaagtgga gattaag 747

<210> 968
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 968

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr
115 120 125

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile
180 185 190

His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
225 230 235 240

Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser
245 250 255

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln

275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 969
<211> 1479
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 969
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca atcaggagca gaagtcaaga agcccggaag ctctgtcaaa 120

gtgtcctgca aggcctccgg ttacaccttc accaactatt ggatgcactg ggtcagacag 180

gccccgggac agggcttgga atggatgggt ttcatcactc caaccaccgg ttacccggag 240

tacaaccaga agtttaagga ccgcgtgacc attactgccg acaagtccac gagcaccgct 300

tacatggaac ttagcagcct gcggtccgag gacactgccg tgtattactg cgcgcggagg 360

aaggtcggaa agggagtgta ctacgcactg gactactggg gccagggaac caccgtgact 420

gtgtcctccg gtggcggagg gtcgggaggg gggggctcgg gaggaggagg gtccgggggc 480

ggtggctcag atattcagat gacccagtcc ccttcatccc tgagcgcctc agtgggcgat 540

agagtgacca tcacttgtcg cgcctcgggc aatatccaca actacctcgc ctggtaccag 600

cagaagccgg gaaaagtgcc taagctgctg atctacaaca ctaagaccct ggcggatgga 660

gtgcccagcc ggttctccgg ctccggcagc ggcacagact acaccctcac catctcctcg 720

ctgcaaccag aggacgtggc tacctactac tgccagcatt tctggtcgtc cccctggact 780

ttcggagggg ggaccaaagt ggagattaag accactaccc cagcaccgag gccacccacc 840

ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca 900

gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc 960

cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag 1020

cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080

actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140

ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct accagcaggg gcagaaccag 1200

ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260

ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320

aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380

cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccagggac tcagcaccgc caccaaggac 1440

acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 970
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 970
Asn Tyr Trp Met His
1 5

<210> 971
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 971
Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 972
<211> 13

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 972
Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 973
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 973
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1 5

<210> 974
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 974
Thr Pro Thr Thr Gly Tyr
1 5

<210> 975
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 975

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 976
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 976
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp
1 5

<210> 977
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 977
Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro
1 5

<210> 978
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 978
Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 979
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 979
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 980
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 980
Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 981
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 981
Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 982
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 982

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 983
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 983

caagtccaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac ccggagcttc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctccggtta cacctttacg aactactgga tgcattgggt gcgccaggcc 120

ccgggacagg ggctggaatg gatgggcttc attaccccca ccaccggata ccccgagtac 180

aatcagaagt tcaaggaccg ggtcaccatg accgccgaca agtcaacctc tactgcttac 240

atggagctgt ccagcctgcg gtcggaagat accgccgtgt attactgcgc gagaaggaaa 300

gtcggaaagg gagtgtacta tgccctggac tactggggac aggggaccac tgtgactgtg 360

tcaagc 366

<210> 984
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 984
Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 985
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 985
Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp
1 5

<210> 986
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 986
Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 987
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 987
Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5

<210> 988
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 988
Asn Thr Lys
1

<210> 989
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 989
Phe Trp Ser Ser Pro Trp
1 5

<210> 990
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 990
Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5

<210> 991
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 991
Asn Thr Lys
1

<210> 992
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 992
Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 993
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 993
Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 994

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 994
Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp
1 5

<210> 995
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 995
Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 996
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 996
Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile
35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 997
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 997
gcgatccgca tgacccagag cccgttctcc ctgtccgcgt ccgtgggggga ccgcgtgact 60

atcacgtgtc gggcctccgg gaacatccac aactacctcg catggtacca gcagaagccg 120

gccaaggccc ctaagttgtt catctacaac accaagactc ttgccgacgg agtgccgtcc 180

cggtttagcg gaagcggttc cggcaccgac tacaccctga ctatctcgag cctgcaacca 240

gaagatttcg ccacttacta ctgccagcac ttctggtcgt ccccttggac attcggcggc 300

ggcaccaagg tcgagattaa g 321

<210> 998
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 998
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 999
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 999
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile
130 135 140

Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile Tyr Asn
180 185 190

Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 1000
<211> 747
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1000
caagtccaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac ccggagcttc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctccggtta cacctttacg aactactgga tgcattgggt gcgccaggcc 120

ccgggacagg ggctggaatg gatgggcttc attaccccca ccaccggata ccccgagtac 180

aatcagaagt tcaaggaccg ggtcaccatg accgccgaca agtcaacctc tactgcttac 240

atggagctgt ccagcctgcg gtcggaagat accgccgtgt attactgcgc gagaaggaaa 300

gtcggaaagg gagtgtacta tgccctggac tactggggac aggggaccac tgtgactgtg 360

tcaagcggag gcggaggctc ggggggcgga ggttcgggcg gaggaggatc aggggggcggc 420

ggttccgcga tccgcatgac ccagagcccg ttctccctgt ccgcgtccgt gggggaccgc 480

gtgactatca cgtgtcgggc ctccgggaac atccacaact acctcgcatg gtaccagcag 540

aagccggcca aggcccctaa gttgttcatc tacaacacca agactcttgc cgacggagtg 600

ccgtcccggt ttagcggaag cggttccggc accgactaca ccctgactat ctcgagcctg 660

caaccagaag atttcgccac ttactactgc cagcacttct ggtcgtcccc ttggacattc 720

ggcggcggca ccaaggtcga gattaag 747

<210> 1001
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1001
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr
115 120 125

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala
165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile
180 185 190

His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys
195 200 205

Leu Phe Ile Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
225 230 235 240

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser
245 250 255

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala

290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1002
<211> 1479
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1002
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aacccggagc ttccgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctccgg ttacaccttt acgaactact ggatgcattg ggtgcgccag 180

gccccgggac aggggctgga atggatgggc ttcattaccc ccaccaccgg ataccccgag 240

tacaatcaga agttcaagga ccgggtcacc atgaccgccg acaagtcaac ctctactgct 300

tacatggagc tgtccagcct gcggtcggaa gataccgccg tgtattactg cgcgagaagg 360

aaagtcggaa agggagtgta ctatgccctg gactactggg gacaggggac cactgtgact 420

gtgtcaagcg gaggcggagg ctcgggggggc ggaggttcgg gcggaggagg atcagggggc 480

ggcggttccg cgatccgcat gacccagagc ccgttctccc tgtccgcgtc cgtgggggac 540

cgcgtgacta tcacgtgtcg ggcctccggg aacatccaca actacctcgc atggtaccag 600

cagaagccgg ccaaggcccc taagttgttc atctacaaca ccaagactct tgccgacgga 660

gtgccgtccc ggtttagcgg aagcggttcc ggcaccgact acaccctgac tatctcgagc 720

ctgcaaccag aagatttcgc cacttactac tgccagcact tctggtcgtc cccttggaca 780

ttcggcggcg gcaccaaggt cgagattaag accactaccc cagcaccgag gccacccacc 840

ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca 900

gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc 960

cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag 1020

cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080

actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140

ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct accagcaggg gcagaaccag 1200

ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260

ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320

aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380

cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccagggac tcagcaccgc caccaaggac 1440

acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 1003
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1003
Asn Tyr Trp Met His
1 5

<210> 1004
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1004
Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 1005
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1005
Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 1006
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1006
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1 5

<210> 1007
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1007
Thr Pro Thr Thr Gly Tyr
1 5

<210> 1008
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1008
Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 1009
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1009
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp
1 5

<210> 1010
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1010
Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro
1 5

<210> 1011
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1011
Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1012
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1012
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 1013
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1013
Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 1014
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1014
Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 1015
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1015
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1016
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1016
caagtccaac tcgtccaaag cggtgcagaa gtcaagaagc ccggttcctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcgggcta caccttcact aattactgga tgcattgggt ccgccaggcg 120

cccggacagg gattggaatg gatggggttc atcacgccga ccaccggata cccggagtac 180

aaccagaagt tcaaggacag agtgaccatt accgccgata agtccacctc caccgcttac 240

atggagctct cctcactgcg gtccgaagat acagccgtgt actattgtgc tcgccggaaa 300

gtcggaaagg gagtgtacta cgccctggac tattggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360

tcctcg 366

<210> 1017
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1017
Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1018
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1018
Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp
1 5

<210> 1019
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1019
Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 1020
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1020
Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5

<210> 1021
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1021
Asn Thr Lys
1

<210> 1022
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1022
Phe Trp Ser Ser Pro Trp
1 5

<210> 1023
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1023
Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 1024
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1024
Asn Thr Lys
1

<210> 1025
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1025
Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 1026
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1026
Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1027
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1027
Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp
1 5

<210> 1028
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1028
Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 1029
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1029
Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile
35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1030
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1030
gccattagga tgactcagtc ccctttctcc ctctccgcga gcgtgggcga ccgcgtgacg 60

atcacttgcc gggcctcggg gaacattcac aactacctgg cctggtacca gcagaagccg 120

gccaaggccc ctaagctgtt catctacaac accaagaccc ttgcggacgg agtgccatcg 180

agattttccg gctcgggctc tgggaccgat tacactctga ctatctcaag cctgcaacct 240

gaggacttcg ccacttacta ctgccagcac ttctggagca gcccctggac tttcggtggc 300

gggaccaagg tcgaaatcaa g 321

<210> 1031
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1031
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1032
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1032

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile
    130                 135                 140

Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145                 150                 155                 160
```

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile Tyr Asn
180 185 190

Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 1033
<211> 747
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1033
caagtccaac tcgtccaaag cggtgcagaa gtcaagaagc ccggttcctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcgggcta caccttcact aattactgga tgcattgggt ccgccaggcg 120

cccggacagg gattggaatg gatggggttc atcacgccga ccaccggata cccggagtac 180

aaccagaagt tcaaggacag agtgaccatt accgccgata agtccacctc caccgcttac 240

atggagctct cctcactgcg gtccgaagat acagccgtgt actattgtgc tcgccggaaa 300

gtcggaaagg gagtgtacta cgccctggac tattggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360

tcctcgggag gaggggttc gggcggaggc ggctccggtg gaggcggaag cggagggggc 420

ggatcagcca ttaggatgac tcagtcccct ttctccctct ccgcgagcgt gggcgaccgc 480

gtgacgatca cttgccgggc ctcggggaac attcacaact acctggcctg gtaccagcag 540

aagccggcca aggcccctaa gctgttcatc tacaacacca agacccttgc ggacggagtg 600

ccatcgagat tttccggctc gggctctggg accgattaca ctctgactat ctcaagcctg 660

caacctgagg acttcgccac ttactactgc cagcacttct ggagcagccc ctggactttc 720

ggtggcggga ccaaggtcga aatcaag 747

<210> 1034
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1034
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr
115 120 125

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala
165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile
180 185 190

His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys
195 200 205

Leu Phe Ile Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
225 230 235 240

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser
245 250 255

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala

305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1035
<211> 1479
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1035
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca aagcggtgca gaagtcaaga agcccggttc ctccgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctcggg ctacaccttc actaattact ggatgcattg ggtccgccag 180

gcgcccggac agggattgga atggatgggg ttcatcacgc cgaccaccgg atacccggag 240

tacaaccaga agttcaagga cagagtgacc attaccgccg ataagtccac ctccaccgct 300

tacatggagc tctcctcact gcggtccgaa gatacagccg tgtactattg tgctcgccgg 360

aaagtcggaa agggagtgta ctacgccctg gactattggg gccagggcac caccgtgacc 420

gtgtcctcgg gaggaggggg ttcgggcgga ggcggctccg gtggaggcgg aagcggaggg 480

ggcggatcag ccattaggat gactcagtcc cctttctccc tctccgcgag cgtgggcgac 540

cgcgtgacga tcacttgccg ggcctcgggg aacattcaca actacctggc ctggtaccag 600

cagaagccgg ccaaggcccc taagctgttc atctacaaca ccaagaccct tgcggacgga 660

gtgccatcga gattttccgg ctcgggctct gggaccgatt acactctgac tatctcaagc 720

ctgcaacctg aggacttcgc cacttactac tgccagcact tctggagcag cccctggact 780

ttcggtggcg ggaccaaggt cgaaatcaag accactaccc cagcaccgag gccacccacc 840

ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca 900

gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc 960

cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag 1020

cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080

actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140

ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct accagcaggg gcagaaccag 1200

ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260

ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320

aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380

cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccagggac tcagcaccgc caccaaggac 1440

acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 1036
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1036
Asn Tyr Asn Leu His
1 5

<210> 1037
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1037
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1038
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1038

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1039
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1039
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1 5

<210> 1040
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1040
Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp
1 5

<210> 1041
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1041
Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1042
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1042
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn
1 5

<210> 1043
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1043
Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr
1 5

<210> 1044
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1044
Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 1045
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1045
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His
1 5 10

<210> 1046
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1046
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1047
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1047
Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1048
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1048
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1049
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1049
caagtccaac tcgtccaatc cggtgcagaa gtcaagaaac ccggtgcatc cgtgaaagtg 60

tcatgcaaag cctccgggta caccttcact aactacaacc tccactgggt ccgccaggcc 120

ccgggacagg gactggagtg gatgggggcc atctacccgg gaaactacga cacttcatac 180

aaccagaagt tcaagggcag agtgaccatg actgccgaca agagcacatc gaccgcctac 240

atggaactca gctccctgcg ctccgaggat actgccgtct actactgtgc ccgggtggac 300

ttcggccact cccggtattg gtatttcgat gtctggggac agggaaccac cgtgactgtg 360

tccagc 366

<210> 1050
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1050
Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn
1 5 10

<210> 1051
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1051
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1052
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1052
Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1053
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1053
Thr Ser Ser Val Ser Ser
1 5

<210> 1054
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1054
Ala Thr Ser
1

<210> 1055
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1055
Trp Thr Phe Asn Pro Pro
1 5

<210> 1056
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1056
Ser Ser Val Ser Ser
1 5

<210> 1057

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1057
Ala Thr Ser
1

<210> 1058
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1058
Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1059
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1059
Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn
1 5 10

<210> 1060
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1060
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1061
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1061
Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1062
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1062
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile His
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1063
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1063
gaaatcgtgc tgacccagtc ccctgcgact ctgagcctga gccctgggga acgcgccact 60

ttgtcatgcc gggccacctc ctccgtgtcc tccatgaact ggtaccagca gaagcccgga 120

caggctccgc ggccgctgat ccatgccacc tccaacctgg ccagcggcat tcccgcgagg 180

ttttccggct cgggctctgg taccgactac accctgacca tctcgagcct tgagccagaa 240

gatgctgcgg tgtactactg ccaacagtgg accttcaatc cgcctacgtt cggacagggg 300

accaagctgg agattaag 318

<210> 1064
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1064
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1065
<211> 248

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1065

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
    130                 135                 140

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
145                 150                 155                 160

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn Trp
                165                 170                 175
```

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile His Ala Thr
180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ala
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 1066
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1066
caagtccaac tcgtccaatc cggtgcagaa gtcaagaaac ccggtgcatc cgtgaaagtg 60

tcatgcaaag cctccgggta caccttcact aactacaacc tccactgggt ccgccaggcc 120

ccgggacagg gactggagtg gatgggggcc atctacccgg gaaactacga cacttcatac 180

aaccagaagt tcaagggcag agtgaccatg actgccgaca agagcacatc gaccgcctac 240

atggaactca gctccctgcg ctccgaggat actgccgtct actactgtgc ccgggtggac 300

ttcggccact cccggtattg gtatttcgat gtctggggac agggaaccac cgtgactgtg 360

tccagcgggg gcggaggatc gggtggcgga ggttcggggg gaggaggatc aggcggcggc 420

ggatcggaaa tcgtgctgac ccagtccccc gcgactctga gcctgagccc tggggaacgc 480

gccactttgt catgccgggc cacctcctcc gtgtcctcca tgaactggta ccagcagaag 540

cccggacagg ctccgcggcc gctgatccat gccacctcca acctggccag cggcattccc 600

gcgaggtttt ccggctcggg ctctggtacc gactacaccc tgaccatctc gagccttgag 660

ccagaagatg ctgcggtgta ctactgccaa cagtggacct tcaatccgcc tacgttcgga 720

caggggacca agctggagat taag 744

<210> 1067
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1067
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp
115 120 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
165 170 175

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val
180 185 190

Ser Ser Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro
195 200 205

Leu Ile His Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Glu Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn
245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1068
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1068

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca atccggtgca gaagtcaaga aacccggtgc atccgtgaaa 120

gtgtcatgca aagcctccgg gtacaccttc actaactaca acctccactg ggtccgccag 180

gccccgggac agggactgga gtggatgggg gccatctacc cgggaaacta cgacacttca 240

tacaaccaga agttcaaggg cagagtgacc atgactgccg acaagagcac atcgaccgcc 300

tacatggaac tcagctccct gcgctccgag gatactgccg tctactactg tgcccgggtg 360

gacttcggcc actcccggta ttggtatttc gatgtctggg gacagggaac caccgtgact 420

gtgtccagcg ggggcggagg atcgggtggc ggaggttcgg ggggaggagg atcaggcggc 480

ggcggatcgg aaatcgtgct gacccagtcc cctgcgactc tgagcctgag ccctggggaa 540

cgcgccactt tgtcatgccg ggccacctcc tccgtgtcct ccatgaactg gtaccagcag 600

aagcccggac aggctccgcg gccgctgatc catgccacct ccaacctggc cagcggcatt 660

cccgcgaggt tttccggctc gggctctggt accgactaca ccctgaccat ctcgagcctt 720

gagccagaag atgctgcggt gtactactgc caacagtgga ccttcaatcc gcctacgttc 780

ggacagggga ccaagctgga gattaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 1069
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1069
Asn Tyr Asn Leu His
1 5

<210> 1070
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1070
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1071
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1071
Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1072
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1072
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1 5

<210> 1073
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1073
Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp
1 5

<210> 1074
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1074
Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1075
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1075
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn
1 5

<210> 1076
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1076
Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr
1 5

<210> 1077
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1077
Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 1078
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1078
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1079
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1079
caagtccaac tcgtccagtc gggagcagaa gtcaagaagc ccggatcatc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcaggcta cacctttacc aactacaact tgcactgggt cagacaggcc 120

ccgggacagg gcctggagtg gatgggcgcc atctaccccg gaaactatga cacctcgtac 180

aaccagaagt tcaagggtcg cgtgactatc acggctgaca agtccactag caccgcgtac 240

atggaacttt cctcactgcg gtccgaggat actgcggtgt actactgcgc ccgggtggac 300

ttcggacact cgagatattg gtacttcgat gtctggggac aggggaccac cgtgactgtg 360

tcctcc 366

<210> 1080
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1080
Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn
1 5 10

<210> 1081
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1081
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1082
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1082
Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1083
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1083
Thr Ser Ser Val Ser Ser
1 5

<210> 1084
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1084
Ala Thr Ser
1

<210> 1085
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1085
Trp Thr Phe Asn Pro Pro
1 5

<210> 1086
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1086
Ser Ser Val Ser Ser
1 5

<210> 1087

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1087
Ala Thr Ser
1

<210> 1088
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1088
Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1089
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1089
Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn
1 5 10

<210> 1090
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1090
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1091
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1091
Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1092
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1092
Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile
35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1093
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1093
gaaattgtgc tgacccagtc tcccgcaacc ctgtccctga gccctggaga gcgcgccacc 60

ctgtcctgcc gggccacatc ctccgtgtcg tccatgaact ggtaccagca gaagcccggc 120

caagccccga ggcctctgat tcatgctacc tcaaatctgg ccagcggaat cccggcgcgc 180

ttctccggct cgggcagcgg tactgactac actctcacca tctcgtccct cgaaccggag 240

gacgccgccg tctactactg tcagcagtgg accttcaacc cacctacttt cggacaaggg 300

accaagctgg agatcaag 318

<210> 1094
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1094
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser

<210> 1095
<211> 249

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1095

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile
    130                 135                 140

Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145                 150                 155                 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
                165                 170                 175
```

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile Tyr Asn
180 185 190

Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 1096
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1096
caagtccaac tcgtccagtc gggagcagaa gtcaagaagc ccggatcatc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcaggcta cacctttacc aactacaact tgcactgggt cagacaggcc 120

ccgggacagg gcctggagtg gatgggcgcc atctaccccg gaaactatga cacctcgtac 180

aaccagaagt tcaagggtcg cgtgactatc acggctgaca agtccactag caccgcgtac 240

atggaacttt cctcactgcg gtccgaggat actgcggtgt actactgcgc ccgggtggac 300

ttcggacact cgagatattg gtacttcgat gtctggggac aggggaccac cgtgactgtg 360

tcctccgggg gcggtggcag cgggggaggc ggaagcggcg gaggggggttc cgggggtgga 420

ggaagcgaaa ttgtgctgac ccagtctccc gcaaccctgt ccctgagccc tggagagcgc 480

gccaccctgt cctgccgggc cacatcctcc gtgtcgtcca tgaactggta ccagcagaag 540

cccggccaag ccccgaggcc tctgattcat gctacctcaa atctggccag cggaatcccg 600

gcgcgcttct ccggctcggg cagcggtact gactacactc tcaccatctc gtccctcgaa 660

ccggaggacg ccgccgtcta ctactgtcag cagtggacct tcaacccacc tactttcgga 720

caagggacca agctggagat caag 744

<210> 1097
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1097

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
1				5				10					15		

His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val
			20					25					30		

Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr
		35					40					45			

Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Asn	Leu	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln
	50					55					60				

Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Ala	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asn	Tyr	Asp	Thr	Ser
65					70				75					80	

Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser
			85					90					95		

Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr
			100					105					110		

Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Val	Asp	Phe	Gly	His	Ser	Arg	Tyr	Trp
			115					120					125		

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
165 170 175

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val
180 185 190

Ser Ser Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro
195 200 205

Leu Ile His Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Glu Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn
245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1098
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1098

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtcgggagca gaagtcaaga agcccggatc atccgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctcagg ctacaccttt accaactaca acttgcactg ggtcagacag 180

gccccgggac agggcctgga gtggatgggc gccatctacc ccggaaacta tgacacctcg 240

tacaaccaga agttcaaggg tcgcgtgact atcacggctg acaagtccac tagcaccgcg 300

tacatggaac tttcctcact gcggtccgag gatactgcgg tgtactactg cgcccgggtg 360

gacttcggac actcgagata ttggtacttc gatgtctggg gacaggggac caccgtgact 420

gtgtcctccg ggggcggtgg cagcgggggga ggcggaagcg gcggaggggg ttccgggggt 480

ggaggaagcg aaattgtgct gacccagtct cccgcaaccc tgtccctgag ccctggagag 540

cgcgccaccc tgtcctgccg ggccacatcc tccgtgtcgt ccatgaactg gtaccagcag 600

aagcccggcc aagccccgag gcctctgatt catgctacct caaatctggc cagcggaatc 660

ccggcgcgct tctccggctc gggcagcggt actgactaca ctctcaccat ctcgtccctc 720

gaaccggagg acgccgccgt ctactactgt cagcagtgga ccttcaaccc acctactttc 780

ggacaaggga ccaagctgga gatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 1099
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1099
Asn Tyr Asn Leu His
1 5

<210> 1100
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1100
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1101
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1101
Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1102
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1102
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1 5

<210> 1103
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1103
Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp
1 5

<210> 1104
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1104
Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1105
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1105
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn
1 5

<210> 1106
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1106
Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr
1 5

<210> 1107
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1107
Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 1108
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1108
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His
1 5 10

<210> 1109
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1109
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1110
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1110
Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1111
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1111
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1112
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1112
caagtccaac tcgtccagtc gggagcagaa gtcaagaagc ccggatcatc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcaggcta cacctttacc aactacaact tgcactgggt cagacaggcc 120

ccgggacagg gcctggagtg gatgggcgcc atctaccccg gaaactatga cacctcgtac 180

aaccagaagt tcaagggtcg cgtgactatc acggctgaca agtccactag caccgcgtac 240

atggaacttt cctcactgcg gtccgaggat actgcggtgt actactgcgc ccgggtggac 300

ttcggacact cgagatattg gtacttcgat gtctggggac aggggaccac cgtgactgtg 360

tcctcc 366

<210> 1113
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1113
Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn
1 5 10

<210> 1114
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1114
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1115
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1115
Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1116
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1116
Thr Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 1117
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1117
Ala Thr Ser
1

<210> 1118
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1118
Trp Thr Phe Asn Pro Pro
1 5

<210> 1119
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1119
Ser Ser Val Ser Ser
1 5

<210> 1120
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1120
Ala Thr Ser
1

<210> 1121
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1121
Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1122
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1122
Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn
1 5 10

<210> 1123
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1123
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1124
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1124
Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1125
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1125
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile His
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1126
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1126
gaaattgtgc tgacccagtc tcccgcaacc ctgtccctga gccctggaga gcgcgccacc 60

ctgtcctgcc gggccacatc ctccgtgtcg tccatgaact ggtaccagca gaagcccggc 120

caagccccga ggcctctgat tcatgctacc tcaaatctgg ccagcggaat cccggcgcgc 180

ttctccggct cgggcagcgg tactgactac actctcacca tctcgtccct cgaaccggag 240

gacgccgccg tctactactg tcagcagtgg accttcaacc cacctacttt cggacaaggg 300

accaagctgg agatcaag 318

<210> 1127
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1127
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1128
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1128

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
    130                 135                 140

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
145                 150                 155                 160

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn Trp
                165                 170                 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile His Ala Thr
            180                 185                 190
```

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ala
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 1129
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1129
caagtccaac tcgtccaatc cggcgcagaa gtcaagaaac caggatcgtc cgtgaaagtg 60

tcctgcaagg cgtccgggta caccttcact aattacaacc tccactgggt cagacaggcc 120

ccaggacagg gcctggaatg gatgggcgcc atctaccctg gaaactacga tacctcgtac 180

aaccagaagt tcaagggccg cgtgactatt accgccgaca agagcacctc caccgcctat 240

atggaactgt cgtccctgcg gtccgaggac actgccgtgt actactgtgc aagggtggac 300

ttcggtcact cccggtattg gtacttcgac gtctggggac aggggaccac tgtgaccgtg 360

tcgtcgggag gcggtggaag cggcggtggc ggaagcggag gcggcggatc agggggcgga 420

ggaagcgaca ttcagcttac ccagtcaccg tccttcctga gcgcctccgt gggagatcgc 480

gtgaccatca catgccgcgc cacttcctcg gtgtcctcca tgaactggta ccagcagaag 540

cccggaaagg ctcctaagcc tctgatccat gcgacctcca acttggcttc cggggtgccg 600

tcacggttca gcggcagcgg ttcaggaact gagtacaccc tgactattag ctctctccaa 660

cccgaggact tcgccaccta ctactgccag cagtggacct tcaacccgcc cacgtttggg 720

cagggtacca agctggagat caag 744

<210> 1130
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1130
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp
115 120 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val
180 185 190

Ser Ser Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro
195 200 205

Leu Ile His Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn
245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1131
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1131
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca atccggcgca gaagtcaaga aaccaggatc gtccgtgaaa 120

gtgtcctgca aggcgtccgg gtacaccttc actaattaca acctccactg ggtcagacag 180

gccccaggac agggcctgga atggatgggc gccatctacc ctggaaacta cgatacctcg 240

tacaaccaga agttcaaggg ccgcgtgact attaccgccg acaagagcac ctccaccgcc 300

tatatggaac tgtcgtccct gcggtccgag gacactgccg tgtactactg tgcaagggtg 360

gacttcggtc actcccggta ttggtacttc gacgtctggg gacaggggac cactgtgacc 420

gtgtcgtcgg gaggcggtgg aagcggcggt ggcggaagcg gaggcggcgg atcagggggc 480

ggaggaagcg acattcagct tacccagtca ccgtccttcc tgagcgcctc cgtgggagat 540

cgcgtgacca tcacatgccg cgccacttcc tcggtgtcct ccatgaactg gtaccagcag 600

aagcccggaa aggctcctaa gcctctgatc catgcgacct ccaacttggc ttccggggtg 660

ccgtcacggt tcagcggcag cggttcagga actgagtaca ccctgactat tagctctctc 720

caacccgagg acttcgccac ctactactgc cagcagtgga ccttcaaccc gcccacgttt 780

gggcagggta ccaagctgga gatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 1132
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1132
Ser Tyr Asn Met His
1 5

<210> 1133
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1133
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1134
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1134
Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1135
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1135
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 1136
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1136
Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
1 5

<210> 1137
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1137
Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1138
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1138
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn
1 5

<210> 1139
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1139
Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 1140
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1140
Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 1141
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1141
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 1142
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1142
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1143
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1143
Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1144
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1144
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1145
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1145
caagtccaac tcgtccagtc aggagcagaa gtcaagaaac ctggagcttc cgtgaaagtg 60

tcgtgcaagg cctccggcta caccttcacc tcttacaaca tgcactgggt cagacaggcc 120

cctggtcaag gactggaatg gatgggagcg atctacccgg gcaacggaga cacttcgtac 180

aaccccaagt tcaagggacg ggtcactatg accgccgata agagcacgcg caccgcgtac 240

atggaactga gcagcctgcg ctccgaggac actgccgtgt attactgcgc gaggagctac 300

ttctacggat catcgtcgtg gtacttcgac gtctggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360

tcatcc 366

<210> 1146
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1146
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His
1 5 10

<210> 1147
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1147
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1148
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1148
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1149
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1149
Ser Ser Ser Val Ser Ser
1 5

<210> 1150

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1150
Ala Thr Ser
1

<210> 1151
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1151
Trp Ile Phe Asn Pro Pro
1 5

<210> 1152
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1152
Ser Ser Val Ser Ser
1 5

<210> 1153
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1153
Ala Thr Ser
1

<210> 1154
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1154
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1155
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1155
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His
1 5 10

<210> 1156
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1156
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1157
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1157
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1158
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1158
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Phe
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1159

<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1159
gatattcagc tgacccagag cccgtcattc ctgtccgcct ccgtgggaga cagagtgacc 60

atcacttgtc gggccagctc ctcggtgtcc tccatgcatt ggtatcagca gaagcctggg 120

aaggctccca agcccctcat cttcgccaca tcaaatcttg cctccggggt gccaagccgg 180

ttctccggga gcggctccgg tactgagtac actctgacca tttcctcctt gcaacccgag 240

gactttgcca cctactactg ccagcagtgg atctttaacc cgccgacctt cggaggagga 300

accaaagtgg agatcaag 318

<210> 1160
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1160
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1161
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1161

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
    130                 135                 140

Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145                 150                 155                 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His Trp
                165                 170                 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Phe Ala Thr
            180                 185                 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205
```

Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 1162
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1162
caagtccaac tcgtccagtc aggagcagaa gtcaagaaac ctggagcttc cgtgaaagtg 60

tcgtgcaagg cctccggcta caccttcacc tcttacaaca tgcactgggt cagacaggcc 120

cctggtcaag gactggaatg gatgggagcg atctacccgg gcaacggaga cacttcgtac 180

aaccccaagt tcaagggacg ggtcactatg accgccgata agagcacgcg caccgcgtac 240

atggaactga gcagcctgcg ctccgaggac actgccgtgt attactgcgc gaggagctac 300

ttctacggat catcgtcgtg gtacttcgac gtctggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360

tcatccggtg gcggaggatc ggggggcgga ggaagcggcg ggggggggctc cggcggtgga 420

ggctcggata ttcagctgac ccagagcccg tcattcctgt ccgcctccgt gggagacaga 480

gtgaccatca cttgtcgggc cagctcctcg gtgtcctcca tgcattggta tcagcagaag 540

cctgggaagg ctcccaagcc cctcatcttc gccacatcaa atcttgcctc cggggtgcca 600

agccggttct ccgggagcgg ctccggtact gagtacactc tgaccatttc ctccttgcaa 660

cccgaggact ttgccaccta ctactgccag cagtggatct ttaacccgcc gaccttcgga 720

ggaggaacca aagtggagat caag 744

<210> 1163
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1163

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Pro Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser
                85                  90                  95

Thr Arg Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp
        115                 120                 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160
```

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
180 185 190

Ser Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro
195 200 205

Leu Ile Phe Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn
245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1164
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1164
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtcaggagca gaagtcaaga aacctggagc ttccgtgaaa 120

gtgtcgtgca aggcctccgg ctacaccttc acctcttaca acatgcactg ggtcagacag 180

gcccctggtc aaggactgga atggatggga gcgatctacc cgggcaacgg agacacttcg 240

tacaacccca agttcaaggg acgggtcact atgaccgccg ataagagcac gcgcaccgcg 300

tacatggaac tgagcagcct gcgctccgag gacactgccg tgtattactg cgcgaggagc 360

tacttctacg gatcatcgtc gtggtacttc gacgtctggg gccagggcac caccgtgacc 420

gtgtcatccg gtggcggagg atcgggggggc ggaggaagcg gcgggggggg ctccggcggt 480

ggaggctcgg atattcagct gacccagagc ccgtcattcc tgtccgcctc cgtgggagac 540

agagtgacca tcacttgtcg ggccagctcc tcggtgtcct ccatgcattg gtatcagcag 600

aagcctggga aggctcccaa gcccctcatc ttcgccacat caaatcttgc ctccggggtg 660

ccaagccggt tctccgggag cggctccggt actgagtaca ctctgaccat ttcctccttg 720

caacccgagg actttgccac ctactactgc cagcagtgga tctttaaccc gccgaccttc 780

ggaggaggaa ccaaagtgga gatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 1165
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1165
Ser Tyr Asn Met His
1 5

<210> 1166
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1166
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1167
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1167
Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1168
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1168
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 1169
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1169
Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
1 5

<210> 1170
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1170
Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1171
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1171
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn
1 5

<210> 1172
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1172
Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 1173
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1173
Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 1174
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1174
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 1175
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1175

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1176
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1176
Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1177
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1177
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1178
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1178
caagtgcaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaagc ctggttcatc ggtgaaagtg 60

tcctgcaaag cgtcgggcta caccttcacc tcgtacaaca tgcactgggt ccgccaggcc 120

cccggacaag gactggaatg gatgggtgct atctaccccg gaaacggaga taccagctac 180

aaccccaagt tcaagggacg cgtgaccatt actgccgaca agtccacaag aaccgcctac 240

atggaactgt ccagcctgag atccgaggac actgcggtgt actactgtgc gaggtcctac 300

ttctacgggt cctcctcttg gtacttcgac gtctggggac agggcactac tgtgaccgtg 360

tccagc 366

<210> 1179
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1179
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His

1 5 10

<210> 1180
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1180
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1181
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1181
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1182
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1182
Ser Ser Ser Val Ser Ser
1 5

<210> 1183
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1183
Ala Thr Ser
1

<210> 1184
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1184
Trp Ile Phe Asn Pro Pro
1   5

<210> 1185
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1185
Ser Ser Val Ser Ser
1   5

<210> 1186
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1186
Ala Thr Ser
1

<210> 1187
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1187
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1188
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1188
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His
1 5 10

<210> 1189
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1189
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1190
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1190
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1191
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1191
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Phe
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1192
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1192
gagatcgtgc tgacgcagtc gccggccacc ctgagccttt caccgggaga acgcgccact 60

ctgtcatgcc gggccagcag ctccgtgtcc tccatgcatt ggtaccagca gaagccgggg 120

caggccccgc ggcctctcat cttcgccacc tccaatctgg cctccggcat ccctgctcgg 180

tttagcggaa gcggcagcgg aactgactat accttgacca tctcctcgct ggaaccagag 240

gatgcagccg tgtactattg ccagcagtgg atcttcaacc cgccaacctt cggcggcggc 300

accaaggtcg agattaag 318

<210> 1193
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1193
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1194
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1194
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
130 135 140

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
145 150 155 160

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Phe Ala Thr
180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ala
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 1195
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1195
caagtgcaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaagc ctggttcatc ggtgaaagtg 60

tcctgcaaag cgtcgggcta caccttcacc tcgtacaaca tgcactgggt ccgccaggcc 120

cccggacaag gactggaatg gatgggtgct atctaccccg gaaacggaga taccagctac 180

aaccccaagt tcaagggacg cgtgaccatt actgccgaca agtccacaag aaccgcctac 240

atggaactgt ccagcctgag atccgaggac actgcggtgt actactgtgc gaggtcctac 300

ttctacgggt cctcctcttg gtacttcgac gtctggggac agggcactac tgtgaccgtg 360

tccagcgggg gaggcggtag cgggggggggt ggatcgggcg gcggcggatc aggaggagga 420

gggtccgaga tcgtgctgac gcagtcgccg gccaccctga gcctttcacc gggagaacgc 480

gccactctgt catgccgggc cagcagctcc gtgtcctcca tgcattggta ccagcagaag 540

ccggggcagg ccccgcggcc tctcatcttc gccacctcca atctggcctc cggcatccct 600

gctcggttta gcggaagcgg cagcggaact gactatacct tgaccatctc ctcgctggaa 660

ccagaggatg cagccgtgta ctattgccag cagtggatct tcaacccgcc aaccttcggc 720

ggcggcacca aggtcgagat taag 744

<210> 1196
<211> 492
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1196

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Pro Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
                85                  90                  95

Thr Arg Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp
        115                 120                 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
                165                 170                 175
```

```
Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
            180                 185                 190

Ser Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro
        195                 200                 205

Leu Ile Phe Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe
    210                 215                 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225                 230                 235                 240

Glu Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn
                245                 250                 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
            260                 265                 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
        275                 280                 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
    290                 295                 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305                 310                 315                 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
                325                 330                 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
            340                 345                 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
        355                 360                 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
```

370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1197
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1197
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga agcctggttc atcggtgaaa 120

gtgtcctgca aagcgtcggg ctacaccttc acctcgtaca acatgcactg ggtccgccag 180

gcccccggac aaggactgga atggatgggt gctatctacc ccggaaacgg agataccagc 240

tacaacccca agttcaaggg acgcgtgacc attactgccg acaagtccac aagaaccgcc 300

tacatggaac tgtccagcct gagatccgag gacactgcgg tgtactactg tgcgaggtcc 360

tacttctacg ggtcctcctc ttggtacttc gacgtctggg gacagggcac tactgtgacc 420

gtgtccagcg ggggaggcgg tagcgggggg ggtggatcgg gcggcggcgg atcaggagga 480

ggagggtccg agatcgtgct gacgcagtcg ccggccaccc tgagcctttc accgggagaa 540

cgcgccactc tgtcatgccg ggccagcagc tccgtgtcct ccatgcattg gtaccagcag 600

aagccggggc aggccccgcg gcctctcatc ttcgccacct ccaatctggc ctccggcatc 660

cctgctcggt ttagcggaag cggcagcgga actgactata ccttgaccat ctcctcgctg 720

gaaccagagg atgcagccgt gtactattgc cagcagtgga tcttcaaccc gccaaccttc 780

ggcggcggca ccaaggtcga gattaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 1198
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1198
Ser Tyr Asn Met His
1 5

<210> 1199
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1199
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1200
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1200
Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1201
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1201
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 1202
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1202
Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
1 5

<210> 1203
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1203
Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1204
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1204
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn
1 5

<210> 1205
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1205
Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 1206
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1206
Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 1207
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1207
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 1208
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1208
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1209
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1209
Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1210
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1210
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1211
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1211
caagtgcaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaagc caggttcctc ggtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcgggtta caccttcacc tcgtacaata tgcactgggt ccgccaagct 120

ccgggacaag gcctggaatg gatgggagcg atctaccccg gaaacggcga cacgtcctac 180

aacccgaagt tcaagggaag agtgaccatc accgccgaca agtccacccg caccgcgtac 240

atggagctta gcagcctgcg gagcgaggac actgccgtgt attactgcgc ccggtcctac 300

ttctatggat catcctcgtg gtacttcgat gtctggggcc aggggaccac cgtgaccgtg 360

tccagc 366

<210> 1212
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1212
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His
1 5 10

<210> 1213

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1213
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1214
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1214
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1215
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1215
Ser Ser Ser Val Ser Ser
1 5

<210> 1216
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1216
Ala Thr Ser
1

<210> 1217
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1217
Trp Ile Phe Asn Pro Pro
1 5

<210> 1218
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1218
Ser Ser Val Ser Ser
1 5

<210> 1219
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1219
Ala Thr Ser
1

<210> 1220
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1220
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1221
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1221
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His
1 5 10

<210> 1222
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1222
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1223
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1223
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 1224
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1224
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Phe
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1225
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1225
gatatccagc tgacccagag cccttccttc ctgtccgctt ccgtgggaga cagagtcact 60

attacttgtc gggcctcctc atccgtgtca tccatgcact ggtaccagca gaagccggga 120

aaggccccaa agcccttgat ctttgccact tccaacctgg catccggcgt gccctcgagg 180

ttctccggga gcggttcagg gaccgagtac actctgacca ttagcagcct ccagcctgag 240

gactttgcca cctactactg ccagcagtgg attttcaacc cgcctacatt cggaggggggc 300

actaaggtcg aaatcaag 318

<210> 1226
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1226
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1227
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1227
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
130 135 140

Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Phe Ala Thr
180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 1228
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1228
caagtgcaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaagc caggttcctc ggtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcgggtta caccttcacc tcgtacaata tgcactgggt ccgccaagct 120

ccgggacaag gcctggaatg gatgggagcg atctaccccg gaaacggcga cacgtcctac 180

aacccgaagt tcaagggaag agtgaccatc accgccgaca agtccacccg caccgcgtac 240

atggagctta gcagcctgcg gagcgaggac actgccgtgt attactgcgc ccggtcctac 300

ttctatggat catcctcgtg gtacttcgat gtctggggcc aggggaccac cgtgaccgtg 360

tccagcggtg gcggaggcag cggcggagga gggtctggag gaggcggctc gggggggaggg 420

ggctcggata tccagctgac ccagagccct tccttcctgt ccgcttccgt gggagacaga 480

gtcactatta cttgtcgggc ctcctcatcc gtgtcatcca tgcactggta ccagcagaag 540

ccgggaaagg ccccaaagcc cttgatcttt gccacttcca acctggcatc cggcgtgccc 600

tcgaggttct ccgggagcgg ttcagggacc gagtacactc tgaccattag cagcctccag 660

cctgaggact ttgccaccta ctactgccag cagtggattt tcaacccgcc tacattcgga 720

gggggcacta aggtcgaaat caag 744

<210> 1229
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1229

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser
65                  70                  75                  80

Tyr Asn Pro Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
                85                  90                  95

Thr Arg Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp
        115                 120                 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
                165                 170                 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
            180                 185                 190
```

Ser Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro
195 200 205

Leu Ile Phe Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn
245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1230
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1230
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga agccaggttc ctcggtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctcggg ttacaccttc acctcgtaca atatgcactg ggtccgccaa 180

gctccgggac aaggcctgga atggatggga gcgatctacc ccggaaacgg cgacacgtcc 240

tacaacccga agttcaaggg aagagtgacc atcaccgccg acaagtccac ccgcaccgcg 300

tacatggagc ttagcagcct gcggagcgag gacactgccg tgtattactg cgcccggtcc 360

tacttctatg gatcatcctc gtggtacttc gatgtctggg gccaggggac caccgtgacc 420

gtgtccagcg gtggcggagg cagcggcgga ggagggtctg gaggaggcgg ctcgggggga 480

gggggctcgg atatccagct gacccagagc ccttccttcc tgtccgcttc cgtgggagac 540

agagtcacta ttacttgtcg ggcctcctca tccgtgtcat ccatgcactg gtaccagcag 600

aagccgggaa aggccccaaa gcccttgatc tttgccactt ccaacctggc atccggcgtg 660

ccctcgaggt tctccgggag cggttcaggg accgagtaca ctctgaccat tagcagcctc 720

cagcctgagg actttgccac ctactactgc cagcagtgga ttttcaaccc gcctacattc 780

ggaggggggca ctaaggtcga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 1231
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1231
Arg Tyr Asn Met His
1 5

<210> 1232
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1232
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1233
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1233
Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1234
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1234
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
1 5

<210> 1235
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1235
Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
1 5

<210> 1236
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1236
Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1237
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1237
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn
1 5

<210> 1238
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1238

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 1239
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1239
Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 1240
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1240
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 1241
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1241
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1242
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1242
Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1243
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1243
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1244
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1244
caagtccaac tcgtccagtc aggagcagaa gtcaagaaac caggagcatc cgtgaaagtg 60

tcgtgcaaag cctctggcta caccttcacc cggtacaaca tgcactgggt cagacaggcc 120

ccgggacagc ggctcgagtg gatgggtgcc atctaccccg gcaacgggga cacctcctac 180

tcccaaaagt tcaagggtcg cgtgaccatc acggcggata agtcggccag cactgcgtac 240

atggaattgt catccctgcg ctccgaggat accgccgtgt attactgcgc gcggtccttc 300

ttctacggct cctccgattg gtacttcgac gtctggggac agggaactac cgtgaccgtg 360

tcctcc 366

<210> 1245
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1245
Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His
1 5 10

<210> 1246
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1246
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1247
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1247
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1248
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1248
Ser Ser Ser Val Asn Asn
1 5

<210> 1249
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1249
Ala Thr Ser
1

<210> 1250
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1250
Trp Ile Phe Asn Pro Pro
1 5

<210> 1251
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1251
Ser Ser Val Asn Asn
1 5

<210> 1252
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1252
Ala Thr Ser
1

<210> 1253
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1253
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1254
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1254
Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His
1 5 10

<210> 1255
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1255
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1256
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1256
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1257

<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1257
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 Ser Ser Val Asn Asn Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1258
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1258
gaaatcgtgc tgactcagtc gccggacttc caaagcgtga ccccaaagga gaaggtcacc 60

atcacctgta gagcctcatc gtccgtgaac aatatgcact ggtaccagca gaagccggac 120

cagtccccta agcccctgat ctacgccact tccaacctgg cctccggcgt gccgtcgagg 180

ttcagcggct cgggcagcgg gaccgactac accctgacca tcaacagcct tgaagctgag 240

gacgccgcta cctactactg ccagcagtgg attttcaacc ctcccacatt tggacagggc 300

actaagctgg agattaag 318

<210> 1259
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1259
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1260
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1260
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
130 135 140

Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ala Thr
180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 1261
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1261
caagtccaac tcgtccagtc aggagcagaa gtcaagaaac caggagcatc cgtgaaagtg 60

tcgtgcaaag cctctggcta caccttcacc cggtacaaca tgcactgggt cagacaggcc 120

ccgggacagc ggctcgagtg gatgggtgcc atctaccccg gcaacgggga cacctcctac 180

tcccaaaagt tcaagggtcg cgtgaccatc acggcggata agtcggccag cactgcgtac 240

atggaattgt catccctgcg ctccgaggat accgccgtgt attactgcgc gcggtccttc 300

ttctacggct cctccgattg gtacttcgac gtctggggac agggaactac cgtgaccgtg 360

tcctccgggg gtggcgggag cggagggggc ggaagcgggg gtggaggatc aggaggcgga 420

ggctccgaaa tcgtgctgac tcagtcgccg gacttccaaa gcgtgacccc aaaggagaag 480

gtcaccatca cctgtagagc ctcatcgtcc gtgaacaata tgcactggta ccagcagaag 540

ccggaccagt cccctaagcc cctgatctac gccacttcca acctggcctc cggcgtgccg 600

tcgaggttca gcggctcggg cagcgggacc gactacaccc tgaccatcaa cagccttgaa 660

gctgaggacg ccgctaccta ctactgccag cagtggattt tcaaccctcc cacatttgga 720

cagggcacta agctggagat taag 744

<210> 1262
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1262
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

```
1               5                   10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Arg Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser
65                  70                  75                  80

Tyr Ser Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
                85                  90                  95

Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp
        115                 120                 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val
                165                 170                 175

Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
            180                 185                 190

Asn Asn Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro
        195                 200                 205
```

```
Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
    210                 215                 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn
                245                 250                 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
            260                 265                 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
        275                 280                 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
    290                 295                 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305                 310                 315                 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
                325                 330                 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
            340                 345                 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
        355                 360                 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
    370                 375                 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
```

405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1263
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1263
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtcaggagca gaagtcaaga aaccaggagc atccgtgaaa 120

gtgtcgtgca aagcctctgg ctacaccttc acccggtaca acatgcactg ggtcagacag 180

gccccgggac agcggctcga gtggatgggt gccatctacc ccggcaacgg ggacacctcc 240

tactcccaaa agttcaaggg tcgcgtgacc atcacggcgg ataagtcggc cagcactgcg 300

tacatggaat tgtcatccct gcgctccgag gataccgccg tgtattactg cgcgcggtcc 360

ttcttctacg gctcctccga ttggtacttc gacgtctggg gacagggaac taccgtgacc 420

gtgtcctccg ggggtggcgg gagcggaggg ggcggaagcg ggggtggagg atcaggaggc 480

ggaggctccg aaatcgtgct gactcagtcg ccggacttcc aaagcgtgac cccaaaggag 540

aaggtcacca tcacctgtag agcctcatcg tccgtgaaca atatgcactg gtaccagcag 600

aagccggacc agtcccctaa gcccctgatc tacgccactt ccaacctggc ctccggcgtg 660

ccgtcgaggt tcagcggctc gggcagcggg accgactaca ccctgaccat caacagcctt 720

gaagctgagg acgccgctac ctactactgc cagcagtgga ttttcaaccc tcccacattt 780

ggacagggca ctaagctgga gattaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 1264
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1264
Arg Tyr Asn Met His
1 5

<210> 1265
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1265
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1266
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1266
Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1267
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1267
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
1 5

<210> 1268
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1268
Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
1 5

<210> 1269
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1269
Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1270
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1270
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn
1 5

<210> 1271
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1271
Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 1272
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1272
Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 1273
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1273
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 1274
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1274
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1275
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1275
Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1276
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1276
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1277
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1277
caagtgcaac tcgtccaatc cggcgcggaa gtcaaaaagc ctggagcctc cgtcaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggtta cactttcact cgctacaaca tgcattgggt gcggcaggcc 120

ccgggacagc gcctggaatg gatgggcgca atctaccccg gcaacggaga cacctcctat 180

tcccaaaagt tcaagggaag ggtcacaatc acggccgaca agagcgcctc aactgcctac 240

atggagctga gcagcctcag atccgaagat accgcggtgt actactgcgc ccggagcttc 300

ttctacggtt cgtctgattg gtactttgac gtctggggcc agggaaccac cgtgaccgtg 360

tcgtcc 366

<210> 1278
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1278
Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His
1 5 10

<210> 1279
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1279
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1280
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1280
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1281
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1281
Ser Ser Ser Val Asn Asn
1 5

<210> 1282
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1282
Ala Thr Ser
1

<210> 1283
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1283
Trp Ile Phe Asn Pro Pro
1 5

<210> 1284
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1284
Ser Ser Val Asn Asn
1 5

<210> 1285
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1285
Ala Thr Ser
1

<210> 1286
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1286
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 1287
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1287
Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His
1 5 10

<210> 1288
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1288
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1289
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1289
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1290
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1290
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1291
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1291
gacatccagc ttacccagtc gccatcattc ctgtccgcat cagtgggtga tcgcgtgacc 60

attacctgtc gggcgtcctc ctccgtgaac aacatgcact ggtaccagca gaagccgggg 120

aaggctccca agcctctgat ctacgccact agcaatttgg ccagcggcgt gccttcgaga 180

ttctcggggt cgggctcagg aaccgagtat accctgacca tttcctccct ccaaccggag 240

gactttgcta cttactactg ccagcagtgg attttcaacc ccccgacttt cggacagggc 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 1292
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1292
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1293
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1293
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
130 135 140

Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ala Thr
180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 1294
<211> 744

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1294
caagtgcaac tcgtccaatc cggcgcggaa gtcaaaaagc ctggagcctc cgtcaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggtta cactttcact cgctacaaca tgcattgggt gcggcaggcc 120

ccgggacagc gcctggaatg gatgggcgca atctaccccg gcaacggaga cacctcctat 180

tcccaaaagt tcaagggaag ggtcacaatc acggccgaca agagcgcctc aactgcctac 240

atggagctga gcagcctcag atccgaagat accgcggtgt actactgcgc ccggagcttc 300

ttctacggtt cgtctgattg gtactttgac gtctggggcc agggaaccac cgtgaccgtg 360

tcgtccggtg gcggagggag cggtggagga ggctccgggg gaggaggcag cggcgggga 420

ggcagcgaca tccagcttac ccagtcgcca tcattcctgt ccgcatcagt gggtgatcgc 480

gtgaccatta cctgtcgggc gtcctcctcc gtgaacaaca tgcactggta ccagcagaag 540

ccggggaagg ctcccaagcc tctgatctac gccactagca atttggccag cggcgtgcct 600

tcgagattct cggggtcggg ctcaggaacc gagtataccc tgaccatttc ctccctccaa 660

ccggaggact ttgctactta ctactgccag cagtggattt tcaacccccc gactttcgga 720

cagggcacca agctggaaat caag 744

<210> 1295
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1295
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Arg Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser
65 70 75 80

Tyr Ser Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp
115 120 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
180 185 190

Asn Asn Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro
195 200 205

Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn
245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1296
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1296
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcca atccggcgcg gaagtcaaaa agcctggagc ctccgtcaaa 120

gtgtcctgca aggcctccgg ttacactttc actcgctaca acatgcattg ggtgcggcag 180

gccccgggac agcgcctgga atggatgggc gcaatctacc ccggcaacgg agacacctcc 240

tattcccaaa agttcaaggg aagggtcaca atcacggccg acaagagcgc ctcaactgcc 300

tacatggagc tgagcagcct cagatccgaa gataccgcgg tgtactactg cgcccggagc 360

ttcttctacg gttcgtctga ttggtacttt gacgtctggg gccagggaac caccgtgacc 420

gtgtcgtccg gtggcggagg gagcggtgga ggaggctccg ggggaggagg cagcggcggg 480

ggaggcagcg acatccagct tacccagtcg ccatcattcc tgtccgcatc agtgggtgat 540

cgcgtgacca ttacctgtcg ggcgtcctcc tccgtgaaca acatgcactg gtaccagcag 600

aagccgggga aggctcccaa gcctctgatc tacgccacta gcaatttggc cagcggcgtg 660

ccttcgagat tctcggggtc gggctcagga accgagtata ccctgaccat ttcctccctc 720

caaccggagg actttgctac ttactactgc cagcagtgga ttttcaaccc cccgactttc 780

ggacagggca ccaagctgga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 1297
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1297
Arg Tyr Asn Met His
1 5

<210> 1298
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1298
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1299
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1299
Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1300
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1300
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
1 5

<210> 1301
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1301

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
1 5

<210> 1302
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1302
Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1303
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1303
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn
1 5

<210> 1304
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1304
Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 1305
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1305
Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 1306
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1306
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 1307
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1307
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1308
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1308
Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1309
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1309
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1310
<211> 366

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1310
caagtgcaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaagc ctggttcctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cgtctggcta caccttcacc cggtacaata tgcactgggt cagacaggcg 120

cccggacagg gcctggagtg gatgggggcc atctaccctg ggaacggcga cactagctac 180

tcccaaaagt tcaagggccg cgtgacgatt accgccgaca agtcaaccag cactgcctat 240

atggagctga gctcgcttcg gagcgaagat accgccgtgt actactgcgc tcggagcttc 300

ttctacgggt cctcggattg gtacttcgac gtctggggcc aggggactac tgtgaccgtg 360

tcctcc 366

<210> 1311
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1311
Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His
1 5 10

<210> 1312
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1312
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1313
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1313
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1314
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1314
Ser Ser Ser Val Asn Asn
1 5

<210> 1315
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1315
Ala Thr Ser
1

<210> 1316
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1316
Trp Ile Phe Asn Pro Pro
1 5

<210> 1317
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1317
Ser Ser Val Asn Asn
1 5

<210> 1318
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1318
Ala Thr Ser
1

<210> 1319
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1319
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1320

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1320
Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His
1 5 10

<210> 1321
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1321
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1322
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1322
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1323
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1323
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 Ser Ser Val Asn Asn Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1324
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1324
gaaatcgtgc tgacccagtc cccggacttt cagtcagtga ctcccaagga gaaggtcacc 60

attacttgtc gcgcctcctc ctcggtgaac aacatgcact ggtaccagca gaagccggac 120

cagtccccga agcccctgat ctatgctacc tccaacttgg cgtccggcgt gccgtcaagg 180

ttcagcggat cgggttccgg gacagactac accctgacta ttaactcact cgaggccgag 240

gatgccgcca cctactactg ccagcagtgg atcttcaacc ctccaacctt cggacaagga 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 1325
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1325
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1326
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1326
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
130 135 140

Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ala Thr
180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 1327
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1327
caagtgcaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaagc ctggttcctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cgtctggcta caccttcacc cggtacaata tgcactgggt cagacaggcg 120

cccggacagg gcctggagtg gatgggggcc atctaccctg ggaacggcga cactagctac 180

tcccaaaagt tcaagggccg cgtgacgatt accgccgaca agtcaaccag cactgcctat 240

atggagctga gctcgcttcg gagcgaagat accgccgtgt actactgcgc tcggagcttc 300

ttctacgggt cctcggattg gtacttcgac gtctggggcc aggggactac tgtgaccgtg 360

tcctccgggg gaggaggatc gggcggaggc ggttcgggag gcggcggaag cggaggcgga 420

ggttcagaaa tcgtgctgac ccagtccccg gactttcagt cagtgactcc caaggagaag 480

gtcaccatta cttgtcgcgc ctcctcctcg gtgaacaaca tgcactggta ccagcagaag 540

ccggaccagt ccccgaagcc cctgatctat gctacctcca acttggcgtc cggcgtgccg 600

tcaaggttca gcggatcggg ttccgggaca gactacaccc tgactattaa ctcactcgag 660

gccgaggatg ccgccaccta ctactgccag cagtggatct tcaaccctcc aaccttcgga 720

caaggaacca agctggaaat caag 744

<210> 1328
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1328
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser
65 70 75 80

Tyr Ser Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp
115 120 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val
165 170 175

Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
180 185 190

Asn Asn Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro
195 200 205

Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu
225 230 235 240

Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn
245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1329
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1329
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga agcctggttc ctccgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcgtctgg ctacaccttc acccggtaca atatgcactg ggtcagacag 180

gcgcccggac agggcctgga gtggatgggg gccatctacc ctgggaacgg cgacactagc 240

tactcccaaa agttcaaggg ccgcgtgacg attaccgccg acaagtcaac cagcactgcc 300

tatatggagc tgagctcgct tcggagcgaa gataccgccg tgtactactg cgctcggagc 360

ttcttctacg ggtcctcgga ttggtacttc gacgtctggg gccaggggac tactgtgacc 420

gtgtcctccg ggggaggagg atcgggcgga ggcggttcgg gaggcggcgg aagcggaggc 480

ggaggttcag aaatcgtgct gacccagtcc ccggactttc agtcagtgac tcccaaggag 540

aaggtcacca ttacttgtcg cgcctcctcc tcggtgaaca acatgcactg gtaccagcag 600

aagccggacc agtccccgaa gcccctgatc tatgctacct ccaacttggc gtccggcgtg 660

ccgtcaaggt tcagcggatc gggttccggg acagactaca ccctgactat taactcactc 720

gaggccgagg atgccgccac ctactactgc cagcagtgga tcttcaaccc tccaaccttc 780

ggacaaggaa ccaagctgga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 1330
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1330
Arg Tyr Asn Met His
1 5

<210> 1331
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1331

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1332
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1332
Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1333
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1333
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
1 5

<210> 1334
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1334
Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
1 5

<210> 1335
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1335
Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1336
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1336
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn
1 5

<210> 1337
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1337
Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 1338
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1338
Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 1339
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1339
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 1340
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1340
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1341
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1341
Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 1342
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1342
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1343
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1343
caagtccaac tcgtccagtc tggcgcagaa gtcaagaagc ccggaagctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cgtcgggtta cactttcacc cggtacaaca tgcactgggt cagacaggcc 120

cctggacaag gactggagtg gatgggtgcc atctaccctg gaaacggaga tacctcctac 180

tcccaaaagt tcaaggggag agtgaccatt accgccgaca agtcaacttc caccgcttac 240

atggagctca gctccctgcg gtccgaagat actgcggtgt actattgcgc tcgctcattt 300

ttctacggct catcggattg gtacttcgac gtctggggac agggaactac cgtgaccgtg 360

tcctcg 366

<210> 1344
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1344
Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His
1 5 10

<210> 1345
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1345
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1346
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1346
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1347
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1347
Ser Ser Ser Val Asn Asn
1 5

<210> 1348
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1348
Ala Thr Ser
1

<210> 1349
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1349
Trp Ile Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 1350
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1350
Ser Ser Val Asn Asn
1 5

<210> 1351
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1351
Ala Thr Ser
1

<210> 1352
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1352
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1353
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1353
Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His
1 5 10

<210> 1354
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1354
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1355
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1355
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 1356
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1356
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1357
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1357
gacatccagc tgactcagtc cccgtccttc ctgtccgcct ccgtggggga ccgcgtgacg 60

attacttgtc gggcctcctc atccgtgaac aacatgcatt ggtaccagca gaagccagga 120

aaggcaccga agccgcttat ctatgccacc tcgaatctgg ccagcggagt gccttcgagg 180

tttagcggct ccggctccgg caccgagtac actttgacca ttagcagcct ccagccggag 240

gacttcgcca catactactg ccagcagtgg atcttcaacc cccccacctt cggccaagga 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 1358
<211> 20

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1358
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1359
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1359
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
130 135 140

Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ala Thr
180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 1360
<211> 744
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1360

caagtccaac tcgtccagtc tggcgcagaa gtcaagaagc ccggaagctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cgtcgggtta cactttcacc cggtacaaca tgcactgggt cagacaggcc 120

cctggacaag gactggagtg gatgggtgcc atctaccctg gaaacggaga tacctcctac 180

tcccaaaagt tcaaggggag agtgaccatt accgccgaca agtcaacttc caccgcttac 240

atggagctca gctccctgcg gtccgaagat actgcggtgt actattgcgc tcgctcattt 300

ttctacggct catcggattg gtacttcgac gtctggggac agggaactac cgtgaccgtg 360

tcctcggggg gaggaggatc gggcggaggc ggttcgggag gcggcggaag cggaggcgga 420

ggttcagaca tccagctgac tcagtccccg tccttcctgt ccgcctccgt gggggaccgc 480

gtgacgatta cttgtcgggc ctcctcatcc gtgaacaaca tgcattggta ccagcagaag 540

ccaggaaagg caccgaagcc gcttatctat gccacctcga atctggccag cggagtgcct 600

tcgaggttta gcggctccgg ctccggcacc gagtacactt tgaccattag cagcctccag 660

ccggaggact tcgccacata ctactgccag cagtggatct tcaacccccc caccttcggc 720

caaggaacca agctggaaat caag 744

<210> 1361
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1361
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser
65 70 75 80

Tyr Ser Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp
115 120 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
180 185 190

Asn Asn Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro
195 200 205

Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn
245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1362
<211> 1476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1362
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtctggcgca gaagtcaaga agcccggaag ctccgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcgtcggg ttacactttc acccggtaca acatgcactg ggtcagacag 180

gcccctggac aaggactgga gtggatgggt gccatctacc ctggaaacgg agatacctcc 240

tactcccaaa agttcaaggg gagagtgacc attaccgccg acaagtcaac ttccaccgct 300

tacatggagc tcagctccct gcggtccgaa gatactgcgg tgtactattg cgctcgctca 360

tttttctacg gctcatcgga ttggtacttc gacgtctggg gacagggaac taccgtgacc 420

gtgtcctcgg ggggaggggg gagcggcgga gggggctcgg gcggtggagg aagcggaggc 480

ggcggttcgg acatccagct gactcagtcc ccgtccttcc tgtccgcctc cgtgggggac 540

cgcgtgacga ttacttgtcg ggcctcctca tccgtgaaca acatgcattg gtaccagcag 600

aagccaggaa aggcaccgaa gccgcttatc tatgccacct cgaatctggc cagcggagtg 660

ccttcgaggt ttagcggctc cggctccggc accgagtaca ctttgaccat tagcagcctc 720

cagccggagg acttcgccac atactactgc cagcagtgga tcttcaaccc ccccaccttc 780

ggccaaggaa ccaagctgga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 1363
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1363
Gln Val His Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1364
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1364
caagtgcatc tgcagcagtc gggggccgaa ctggcaaagc caggcgccag cgtgaagatg 60

agctgcaagg cctccgggta caccttcacc aactactgga tgcactgggt caagcagcgc 120

ccgggccagg gactcgagtg gatcgggttc atcacgccga ctaccggcta cccggagtat 180

aaccagaagt tcaaggacaa ggccactctg actgccgaca agtcctcgtc taccgcgtac 240

atgcaactgt cctcactgac ttcggaggat tccgctgtgt actactgcgc gcggaggaaa 300

gtcggaaagg gagtgtacta tgccctggac tactggggcc agggtaccag cgtcactgtg 360

tcctcc 366

<210> 1365
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1365
Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Asn Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1366
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1366
gacattctga tgacccagtc ccctgcatca ctctccgcgt ccgtgggaga aaccgtgacc 60

atcacgtgta gagcctccgg caacatccac aactacctgg cctggtacca gcagaagcag 120

ggaaactcgc cccaactgct tgtgtacaac accaagacct tggctgacgg agtgccttcc 180

cggttctcgg gttcgggatc aggcacacag tactccctga aaatcaatag cctccagacc 240

gaagattttg gaacctacta ctgccaacac ttctggagct ccccctggac tttcggaggc 300

ggtaccaagc tcgagattaa g 321

<210> 1367
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1367
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Asn Leu His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1368
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1368
caagtgcagc tgcagcagcc tggtgccgag ctcgtgaagc cgggagcgtc cgtgaagatg 60

agctgcaaag cctcgggcta caccttcacc aattacaact tgcattgggt caagcagacc 120

ccgggccagg gcctcgaatg gatcggagcg atctaccccg ggaactacga tactagctac 180

aaccagaagt tcaagggaaa ggccaccctg accgccgata agtcctcatc caccgcctac 240

atgctgctgt cctcgctgac ttccgaggac tccgctgtgt acttctgcgc ccgcgtggac 300

ttcggacaca gcagatattg gtattttgac gtctggggcg ccgggactac cgtgactgtg 360

tcgtcc 366

<210> 1369
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1369
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Phe Pro Arg Pro Trp Ile His
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Ala Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 1370
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1370
caaattgtcc tgagccagag cccggctatc ctgtccgcct caccgggcga aaaggtcacc 60

atgacttgtc gggccacttc ctccgtgtca tccatgaact ggtaccagca gaagcctggc 120

agcttccctc ggccatggat tcacgccacg tcaaacctgg catcgggagt gcccgcaagg 180

ttctccgggt ccggcagcgg aacatcctac tccctcacca tctcgcgcgt ggaagcggag 240

gacgctgcca cctactactg ccaacagtgg accttcaacc cccccacctt tggagcggga 300

gccaagctgg aacttaag 318

<210> 1371
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1371
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1372
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1372
caagtgcagc tgcagcagcc gggagcagag ctcgtgaagc ctggagcctc agtgaagatg 60

agctgcaagg cctccggtta caccttcacc tcctacaaca tgcactgggt caagcagacc 120

cccggacaag gcctggaatg gatcggcgcc atctacccgg gaaacgggga cacctcctat 180

aaccccaagt tcaagggaaa agcaaccctg accgcggaca agtccagcag aactgcctac 240

atccatcttt cctcgctgac gtccgaggat tccgtggtgt actactgtgc ccgctcctac 300

ttctacgggt catcctcgtg gtacttcgat gtctggggcg ctggaaccac cgtgactgtg 360

tcctcc 366

<210> 1373
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1373
Gln Ile Ile Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Phe
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Ser Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1374
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1374
cagatcattc tgagccagag cccggccatt ctgtctgcct cgcctggaga aaaagtcacc 60

ctcacttgcc gggccagctc ctccgtgtcc tcaatgcact ggtaccagca gaagcctggc 120

tcaagcccga agccctggat cttcgccacc tccaatctgg cgtcaggagt gcccgcgagg 180

ttcactggat cggggtccgg cacatcgtat tcgctcacca tttcccgggt ggaggccgag 240

gacgccgcta cttactactg ccaacagtgg atcttcaacc caccgacctt tggcggaggg 300

acttccttgg aaatcaag 318

<210> 1375
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1375
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His
20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Arg Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Gly Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Glu Glu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1376
<211> 363

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1376
caaattcagc tggtgcagtc gggacctgag ctcaagaagc ccggagaaac cgtgaagatc 60

tcctgcaaga cttccgggta cacttttact tcccacggca tcaactgggt caagcaggca 120

ccaaggaagg ggcttaagtg gatgggctgg attaacacct acaccggcga acccacctat 180

ggcgatgact tcaaaggacg gttcgcgttc tccctcgaaa cctcagcaag aaccgcgtat 240

ttgcaaatca acaacctgaa gaacgaggac accgccacct acttctgcgc ccgctacgga 300

aattacgagg aaccttacgc tatggactac tggggccagg gcacttccgt gactgtgtcg 360

tcc 363

<210> 1377
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1377
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Phe Pro Arg Pro Trp Ile His
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Ala Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 1378
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1378
cagatcgtgc tgagccagag ccccgccatc ctgagcgctt ccccgggaga aaaggtcacc 60

atgacttgcc gggccactag cagcgtgtcc tccatgaact ggtaccagca gaagccgggc 120

tccttccctc gcccctggat tcatgccacc tcaaacctgg ccagcggagt gccagccaga 180

ttctcgggat ctggatcggg gacgtcctac tccctcacca tctcgcgggt ggaggccgaa 240

gatgccgcca catactactg tcaacagtgg accttcaacc cgccgacctt tggagcgggg 300

gccaagctgg agctgaaa 318

<210> 1379
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1379
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Phe
65 70 75 80

Ile His Phe Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Asp Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1380
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1380
caagtgcagc ttcagcagcc tggggccgaa ctcgtgaagc caggagcctc cgtgaagatg 60

tcatgcaaag cctccggcta cacttttacc tcctacaaca ttcattgggt caagcagaca 120

cctggccagg gcctggaatg gattggtgca atctacccgg gcaacggaga cacctcgtac 180

aaccagaagt ttaaggggaa ggccaccctg accgcggaca agtcaagcac taccgcgttc 240

attcacttct cgtccttgac ctccgaggat agcgtggtgt actactgcgc ccgctcctat 300

ttctacggct ccgattcgtg gtacttcgac gtctggggag ccggaactac cgtgaccgtg 360

tcctcc 366

<210> 1381
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1381
Gln Ile Ile Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Ser Gly Val Pro Ser Leu
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Phe
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Ser Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1382
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1382
caaatcatcc tgagccagag cccggccatc ctgtcggctt cacccgggga aaaggtcacg 60

ctgacttgcc gggcctcctc cggcgtgcca agcctccact ggtaccagca aaagcctggc 120

tcgtccccca aaccctggat tttcgccacc tccaacctgg ctagcggagt gccggccaga 180

ttctcgggtt ccgggtccgg caccagctat tctctcacca tctcccgggt cgaggcggag 240

gacgcagcga cttactactg tcaacagtgg atcttcaatc cgcccacctt cggcggagga 300

acttccctgg aaatcaag 318

<210> 1383
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1383
Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Ser Val Ser Ser
115 120

<210> 1384
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1384
caagtgcagc tgctgcagcc cggagccgaa ctcgtgaagc cgggcgcatc cgtgaaaatg 60

agctgcaagg cgtccggtta caccttcact cgctacaaca tgcactgggt caagcagacc 120

cctggacaag gcctggagtg gattggtgct atctacccgg gaaacggaga cactagctac 180

tcgcagaaat tcaagggaaa ggccacgctg accgccgata agtcctcctc cactgcctac 240

atgcaactca gctcactgac ctcagaggac tcggccgtgt actactgcgc gaggtccttc 300

ttctacgggt cctcggattg gtacttcgac gtctggggcg ccggtaccac cgtgtccgtg 360

tcatcc 366

<210> 1385
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1385
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Thr Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 1386
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1386
cagatcgtgc tgagccagtc cccggcgatt ctgtccacct cgcctgggga aaaggtcacc 60

ctgacatgta gagcctcctc ctccgtgaac aatatgcatt ggtatcagca gaagccagga 120

tcaagcccca agccctggat ctatgccact tcgaaccttg cctctggagt gccctcacgg 180

ttctccggct cgggatcggg gaccagctac agcttgacta tctcccgggt ggaggctgag 240

gacgccgcaa cctactactg ccagcaatgg atcttcaacc ctccgacttt tggggccgga 300

accaagctgg aactcaag 318

<210> 1387
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1387

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 Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val
115

<210> 1388
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1388
caagtgcagt tggtggaatc aggaggaggt gtcgtgcaac caggaagatc attgaggctc 60

tcatgcgccg ccagcggatt cacctttcgg gattactaca tggcctgggt ccgccaggcc 120

ccggggaagg gactggaatg ggtggcatcc atctcgtacg aagggaaccc ctactatggg 180

gactccgtga agggacggtt caccatctcc cgggacaacg ccaagtccac cctgtacctt 240

caaatgtcct cgctgagggc ggaggatact gctgtctact actgtgcccg ccacgaccat 300

aacaacgtgg actggttcgc ctactggggc cagggaaccc tcgtcaccgt gtcctcg 357

<210> 1389
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1389
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Val Ser Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 1390
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1390
gacattgtga tgacgcagac tcccctgtcg ctctccgtga cccctggcca gcccgtgtcg 60

atgtcgtgca agagctccca gtccctgctg tattccgaga acaagaagaa ttaccttgcg 120

tggtacctcc agaagccggg gcagagcccg cagctgctga ttttctgggc gtccactaga 180

gagtctggag tgcctgaccg gtttagcgga agcggctccg gtactgattt caccctgaaa 240

atctcgcgcg tggaagctga ggacgtgggc gtgtactact gccagcagta ctacaacttc 300

cctactttcg gacaaggaac caagctggaa atcaag 336

<210> 1391
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1391
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1392
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1392
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 Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr
130 135 140

Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Val Ser Met
145 150 155 160

Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
180 185 190

Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
210 215 220

Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 1393
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1393
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Ala Ser Thr Leu Tyr Met
65 70 75 80

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1394
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1394
caagtccaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac caggagcttc cgtgaaagtg 60

tcgtgcaaag cttcaggctt caccttccgc gactattaca tggcctgggt ccgccaagcg 120

cccggacagc ggctggagtg gatggggtcc atttcctacg aggggaaccc ctactatgga 180

gattccgtga agggcagagt gacgatcact cgggataact ccgcctccac tctctacatg 240

gaactgtcct cgcttcggag cgaagatacc gcggtgtact actgcgcccg ccacgaccat 300

aacaacgtgg actggttcgc ctactgggga caggggaccc tcgtgaccgt gtcctct 357

<210> 1395
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1395
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Val Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 1396
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1396
gacattcaga tgacccagtc cccgagctcg ctgtccgcct ccgtgggaga cagagtgaca 60

atcacttgca agagcagcca gtcactgttg tactccgaga acaagaagaa ctacctcgcc 120

tggtaccagc agaagccggg aaaggtccct aagctgctga tcttctgggc cagcactagg 180

gagtcgggag tgccgtcacg gttcagcgga tcgggatcgg gtaccgactt caccctgact 240

atctcctccc tgcaacctga ggacgtggcc acctactact gtcagcagta ctacaatttt 300

cccaccttcg gccagggtac caagctggaa atcaag 336

<210> 1397
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1397
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1398
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1398

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Ala Ser Thr Leu Tyr Met
65                  70                  75                  80

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
    130                 135                 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145                 150                 155                 160
```

Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu
180 185 190

Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
210 215 220

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 1399
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1399
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Ile Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1400
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1400
gaagtccaac tggtgcagtc aggagcagaa gtcaaaaaac caggagaaag cctcaagatc 60

agctgcaagg gctcgggttt caccttccgg gactactata tggcctgggt cagacagatg 120

ccgggaaagg gactggaatg gatggggtca tcagctacg agggcaaccc ctactacgga 180

gactccgtga agggacaggt cacaatctcc cgggacaact cgatttccac tctgtatctg 240

caatggagct ccctcaaggc ctccgacact gcgatgtact actgtgcgcg gcatgaccac 300

aacaatgtgg attggttcgc ctactgggga cagggaaccc tcgtgaccgt gtccagc 357

<210> 1401
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1401

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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Val Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 1402
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1402

gatatccaaa tgacccagtc gccctcctca ctctccgcct ccgtgggaga tcgcgtgacc 60

attacttgca agagctcgca gtccctgctg tactccgaga acaagaagaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaagcccgg caaagtgccg aagctgctta tcttttgggc ctcgaccagg 180

gaaagcggag tgccgtcacg cttctccggc tccgggtctg gcaccgactt cactctgact 240

atttcctccc tgcaacctga ggacgtggct acctactact gccagcagta ctacaacttc 300

cctaccttcg gccaagggac gaagctggag atcaag 336

<210> 1403
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1403
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1404
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1404
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Ile Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu
180 185 190

Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
210 215 220

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 1405
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1405
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Ile Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1406
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1406
gaagtgcagt tggtccaatc aggcgcagaa gtgaagaaac ccggagaatc attgaagatt 60

tcgtgcaaag gaagcgggtt cacattccgc gattactaca tggcgtgggt cagacagatg 120

ccgggaaagg gactcgagtg gatggggtcc atcagctacg aaggaaaccc ttactacggg 180

gactccgtga agggccaggt caccatctcc cgcgacaact caatctccac tctgtatctg 240

caatggtcga gcctcaaggc ctctgatact gcgatgtact actgcgctcg gcatgaccac 300

aacaacgtgg actggttcgc ttactgggga cagggtaccc ttgtgaccgt gtcctcc 357

<210> 1407
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1407
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 1408
<211> 336
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1408
gagatcgtga tgactcagtc ccctgccacc ctctcgctgt cccccggggga gagggccacg 60

ctgtcctgca agagctccca gtcactgctg tattccgaaa acaagaagaa ctacctcgcc 120

tggtaccaac agaagccggg acaggccccg cggcttctga tcttctgggc ctccactcgg 180

gagtccggca ttccggcccg cttctccggc tcggggagcg gaactgactt caccctgacc 240

atcagcagcc tgcagccaga ggacctcgca gtgtactact gtcaacagta ctacaatttc 300

cccacctttg gccagggtac caagctggag attaag 336

<210> 1409
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1409
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1410
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1410
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Ile Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala 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 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
145 150 155 160

Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190

Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
210 215 220

Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 1411
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1411
Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 1412
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1412
Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1413
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1413
Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 1414
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1414
Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
1 5

<210> 1415
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1415
Ser Trp Asn Ser Gly Ser
1 5

<210> 1416
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1416
Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 1417
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1417
Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala
1 5

<210> 1418
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1418
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1419
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1419
Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1420
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1420
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1421
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1421
gaggtgcagc tggtcgagtc gggggggagga ttggtgcagc cgggcagaag cctgcggctc 60

tcatgtgccg cctccggctt cacctttaac gactacgcaa tgcactgggt cagacaggct 120

cctgggaagg gcctggaatg ggtgtccacc atttcctgga actccgggag catcggctac 180

gctgactccg tgaagggccg cttcacgatt agccgcgata acgcgaaaaa gagcctgtac 240

ctccaaatga actccctgcg ggccgaagat accgcccttt actactgcgc gaaggacatt 300

cagtatggaa actactacta cggaatggac gtctggggac aggggaccac agtgaccgtg 360

tcaagc 366

<210> 1422
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1422
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 1423
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1423
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 1424
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1424
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 1425
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1425
Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 1426
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1426
Asp Ala Ser
1

<210> 1427
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1427
Arg Ser Asn Trp Pro Ile
1 5

<210> 1428
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1428
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 1429
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1429
Asp Ala Ser
1

<210> 1430
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1430
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 1431
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1431
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala 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 Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1432
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1432
gaaatcgtgc tgacccagag cccagccact ttgtcactgt cccccggcga aagagccact 60

ctgtcctgcc gggcatcgca gtccgtgtcg tcctacctgg cctggtacca gcaaaagccc 120

ggacaagccc ctcgccttct catctacgac gcctccaatc gcgcgaccgg aatcccggcc 180

aggttctccg ggagcggttc aggcactgac ttcaccctga ccatctcgtc cctggagccg 240

gaggatttcg ccgtgtatta ctgccagcag cggtccaact ggcccatcac cttcggccaa 300

gggactcggc tcgaaatcaa g 321

<210> 1433
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1433
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1434
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1434
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
130 135 140

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
145 150 155 160

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp
180 185 190

Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp
210 215 220

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245

<210> 1435
<211> 747
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1435
gaggtgcagc tggtcgagtc gggggggagga ttggtgcagc cgggcagaag cctgcggctc 60

tcatgtgccg cctccggctt cacctttaac gactacgcaa tgcactgggt cagacaggct 120

cctgggaagg gcctggaatg ggtgtccacc atttcctgga actccgggag catcggctac 180

gctgactccg tgaagggccg cttcacgatt agccgcgata acgcgaaaaa gagcctgtac 240

ctccaaatga actccctgcg ggccgaagat accgcccttt actactgcgc gaaggacatt 300

cagtatggaa actactacta cggaatggac gtctggggac aggggaccac agtgaccgtg 360

tcaagcggcg gtggaggatc tggcggagga ggttccggtg gcggtggatc gggaggggga 420

ggatcggaaa tcgtgctgac ccagagccca gccactttgt cactgtcccc cggcgaaaga 480

gccactctgt cctgccgggc atcgcagtcc gtgtcgtcct acctggcctg gtaccagcaa 540

aagcccggac aagcccctcg ccttctcatc tacgacgcct ccaatcgcgc gaccggaatc 600

ccggccaggt tctccgggag cggttcaggc actgacttca ccctgaccat ctcgtccctg 660

gagccggagg atttcgccgt gtattactgc cagcagcggt ccaactggcc catcaccttc 720

ggccaaggga ctcggctcga aatcaag 747

<210> 1436
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1436

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10					15		

Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
			20					25					30		

Tyr	Met	Ala	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Lys	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ala	Ser	Ile	Ser	Tyr	Glu	Gly	Asn	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Asp	Ser	Val	Lys
	50					55					60				

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1437
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1437
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Gln Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 1438
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1438
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1439
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1439
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr
130 135 140

Gln Thr Pro Ser Ser Gln Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160

Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu
180 185 190

Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ile
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln
210 215 220

Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
225 230 235 240

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 1440
<211> 122
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1440
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Trp Phe Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1441
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1441
gaggtgcaac tgcagcagtc aggagcagaa ctggtcaagc cgggcgcatc cgtcaagatg 60

agctgcaagg cctcaggata caccttcact tcatacaaca tgcactgggt caagcagacg 120

cctgggcagg ggctggagtg gatcggtgcc atctaccccg gaaacggcga cacctcctac 180

aaccagaagt tcaagggaaa ggccaccctc accgctgata agtccagcag caccgcctac 240

atgcaactgt cgtccctgac ttcggaggac agcgctgact actattgcgc ccgctctaat 300

tactacggtt cctcctactg gttcttcgac gtgtggggcg cgggtaccac tgtgactgtc 360

tccagc 366

<210> 1442
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1442
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met
20 25 30

Asp Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1443
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1443
gacatcgtgc tcactcagtc gcccgccatt ctgagcgcta gccccggcga aaaggtcacc 60

atgacctgta gagcgtcatc ctcggtgaac tacatggact ggtaccagaa gaagccggga 120

tcgagcccta agccatggat ctacgccaca tccaatctgg cgtccggcgt gccggcccgg 180

ttcagcggga gcggctcagg cacctcctat tccctcacca tctcgagagt ggaggctgag 240

gatgcagcca cgtactactg tcagcagtgg tcgttcaacc ccccaacctt tggtggtgga 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 1444
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1444
Gly Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser

<210> 1445
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1445

```
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met
            20                  25                  30

Asp Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Gly
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Val Gln Leu
        115                 120                 125

Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met
    130                 135                 140

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp
145                 150                 155                 160

Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr
                165                 170                 175

Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala
            180                 185                 190
```

Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser
195 200 205

Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn
210 215 220

Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240

Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 1446
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1446
gacatcgtgc tcactcagtc gcccgccatt ctgagcgcta gccccggcga aaaggtcacc 60

atgacctgta gagcgtcatc ctcggtgaac tacatggact ggtaccagaa gaagccggga 120

tcgagcccta agccatggat ctacgccaca tccaatctgg cgtccggcgt gccggccccgg 180

ttcagcggga gcggctcagg cacctcctat tccctcacca tctcgagagt ggaggctgag 240

gatgcagcca cgtactactg tcagcagtgg tcgttcaacc ccccaacctt tggtggtgga 300

accaagctgg aaatcaaggg aagcacctcc ggcggaggtt ccggaggagg gtccggaggc 360

ggaggcagct ccgaggtgca actgcagcag tcaggagcag aactggtcaa gccgggcgca 420

tccgtcaaga tgagctgcaa ggcctcagga tacaccttca cttcatacaa catgcactgg 480

gtcaagcaga cgcctgggca ggggctggag tggatcggtg ccatctaccc cggaaacggc 540

gacacctcct acaaccagaa gttcaaggga aaggccaccc tcaccgctga taagtccagc 600

agcaccgcct acatgcaact gtcgtccctg acttcggagg acagcgctga ctactattgc 660

gcccgctcta attactacgg ttcctcctac tggttcttcg acgtgtgggg cgcgggtacc 720

actgtgactg tctccagc 738

<210> 1447
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1447
Glu 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 Met Leu Ser Asn
20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly
130 135 140

Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp
145 150 155 160

Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys
165 170 175

Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val
180 185 190

Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser
210 215 220

Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu
225 230 235 240

Thr Val Leu

<210> 1448
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1448
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

```
Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
                85                  90                  95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
        115                 120                 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu
    130                 135                 140

Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp
145                 150                 155                 160

Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
                165                 170                 175

Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr
        195                 200                 205

Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe
225                 230                 235                 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
                245                 250
```

<210> 1449
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1449
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val
115 120 125

Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser
130 135 140

Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser
145 150 155 160

```
Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr
                165                 170                 175

Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp
            180                 185                 190

Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu
        195                 200                 205

Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn
    210                 215                 220

Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
225                 230                 235                 240

Val Ser Ser
```

<210> 1450
<211> 559
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1450

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                   10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60
```

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
180 185 190

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
195 200 205

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
245 250 255

Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly
485 490 495

Gly Ser Gly Met His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe Gln
500 505 510

Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg
515 520 525

His Ile Lys Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys His Leu Cys
530 535 540

Asn Thr Ala Ser Ala Glu Ala Arg His Ile Lys Ala Glu Met Gly
545 550 555

<210> 1451
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1451
Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys Tyr Gly Pro Ile Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser
130 135 140

Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys
180 185 190

Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 1452
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1452
gaaatccagc tggtccaatc gggagctgag gtcaagaagc cgggagccac cgtcaagatc 60

tcatgcaagg ggtcgggatt caacatcgag gactactaca ttcactgggt gcagcaagct 120

ccgggaaaag gcctggaatg gatgggcaga atcgacccag aaaacgacga aactaagtac 180

ggaccgattt tccaaggaag agtgactatc accgccgata cttcaaccaa taccgtctac 240

atggaactga gctcgctccg gtccgaagat actgcagtgt attactgtgc ctttcgcgga 300

ggggtgtact ggggccaagg aactactgtc actgtctcgt caggaggcgg agggtcggga 360

ggaggcggga gcggaggcgg tggctcgggt ggcggaggaa gcgacgtggt gatgacccag 420

tccccggact ccctcgccgt gagcctcgga gagagggcga ctatcaattg caagtcgtcc 480

cagtcacttc tggattccga tggtaaaacg tacctcaact ggctgcagca aaagccaggg 540

cagccaccca aacggttgat ctcccttgtg tccaaactgg atagcggagt gcctgaccgc 600

ttctcgggtt ccggtagcgg gaccgacttc accctgacga tcagctcact gcaggcggag 660

gacgtggcag tgtactactg ctggcaggga acccacttcc ctggcacctt tggaggtggc 720

accaaggtgg agatcaag 738

<210> 1453
<211> 831
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1453
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaatcc agctggtcca atcgggagct gaggtcaaga agccgggagc caccgtcaag 120

atctcatgca aggggtcggg attcaacatc gaggactact acattcactg ggtgcagcaa 180

gctccgggaa aaggcctgga atggatgggc agaatcgacc cagaaaacga cgaaactaag 240

tacggaccga ttttccaagg aagagtgact atcaccgccg atacttcaac caataccgtc 300

tacatggaac tgagctcgct ccggtccgaa gatactgcag tgtattactg tgcctttcgc 360

ggaggggtgt actggggcca aggaactact gtcactgtct cgtcaggagg cggagggtcg 420

ggaggaggcg ggagcggagg cggtggctcg ggtggcggag gaagcgacgt ggtgatgacc 480

cagtccccgg actccctcgc cgtgagcctc ggagagaggg cgactatcaa ttgcaagtcg 540

tcccagtcac ttctggattc cgatggtaaa acgtacctca actggctgca gcaaaagcca 600

gggcagccac ccaaacggtt gatctccctt gtgtccaaac tggatagcgg agtgcctgac 660

cgcttctcgg gttccggtag cgggaccgac ttcaccctga cgatcagctc actgcaggcg 720

gaggacgtgg cagtgtacta ctgctggcag ggaacccact tccctggcac ctttggaggt 780

ggcaccaagg tggagatcaa gggatcgcac caccatcacc atcatcatca c 831

<210> 1454
<211> 277
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1454
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe
35 40 45

Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys
65 70 75 80

Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser
85 90 95

Thr Asn Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile
165 170 175

Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
180 185 190

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile
195 200 205

Ser Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser His His His
260 265 270

His His His His His
275

<210> 1455
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1455
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgagatcc agctggtgca gtcgggagct gaagtcaaaa agcctggcgc aaccgtcaag 120

atctcgtgca aaggatcagg gttcaacatc gaggactact acatccattg ggtgcaacag 180

gcacccggaa aaggcctgga gtggatgggg aggattgacc cagaaaatga cgaaaccaag 240

tacggaccga tcttccaagg acgggtgacc atcacggctg acacttccac taacaccgtc 300

tacatggaac tctcgagcct tcgctcggaa gataccgcgg tgtactactg cgcctttaga 360

ggtggagtct actggggaca agggactacc gtcaccgtgt cgtcaggtgg cggaggatca 420

ggcggaggcg gctccggtgg aggaggaagc ggaggaggtg gctccgacgt ggtgatgacg 480

cagtcaccgg actccttggc ggtgagcctg ggtgaacgcg ccactatcaa ctgcaagagc 540

tcccagagct tgctggactc cgatggaaag acttatctca attggctgca acagaagcct 600

ggccagccgc caaagagact catctcactg gtgagcaagc tggatagcgg agtgccagat 660

cggttttcgg gatcgggctc aggcaccgac ttcaccctga ctatttcctc cctccaagcc 720

gaggatgtgg ccgtctacta ctgttggcag gggactcact tcccggggac cttcggtgga 780

ggcactaagg tggagatcaa aaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 1456
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1456
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe
35 40 45

Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys
65 70 75 80

Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser

85 90 95

Thr Asn Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile
165 170 175

Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
180 185 190

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile
195 200 205

Ser Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 1457
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1457

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
            20                  25                  30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
        35                  40                  45

Pro Lys Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65                  70                  75                  80

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
                85                  90                  95

Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
    130                 135                 140

Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Asn
```

145 150 155 160

Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys Tyr
180 185 190

Gly Pro Ile Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr
195 200 205

Asn Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 1458
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1458
gatgtcgtga tgacccagtc cccagactcc ctcgcagtgt ccttgggaga acgggccacc 60

atcaactgca aatcgagcca gtcactgctg gactcagacg gaaagaccta cctcaactgg 120

ctgcagcaga agcctggcca gccaccgaag cgcctgatct ccctggtgtc caagctggac 180

tcgggcgtcc cggacaggtt tagcggtagc ggctcgggaa ccgacttcac tctgaccatt 240

agctcgctcc aagctgaaga tgtggcggtc tactactgct ggcaggggac ccacttcccc 300

gggacctttg gcggaggaac taaagtcgaa atcaaaggag gaggcggatc aggtggagga 360

ggcagcggag gaggagggag cggcggtggc ggctccgaaa ttcaacttgt gcaatccggt 420

gccgaggtga agaaacctgg tgccactgtc aagatctcgt gtaagggatc gggattcaat 480

atcgaggact actacatcca ctgggtgcaa caggcgccag gaaagggatt ggagtggatg 540

ggtcgcatcg acccggaaaa cgatgagact aagtacggac cgatcttcca aggccgggtc 600

acgatcactg cggatacctc cactaatacc gtgtatatgg agctctcgtc actgagaagc 660

gaagatacgg ccgtgtacta ctgcgcattc agaggaggtg tgtactgggg ccagggaact 720

actgtgaccg tgtcgtcg 738

<210> 1459
<211> 831
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1459
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgatgtcg tgatgaccca gtccccagac tccctcgcag tgtccttggg agaacgggcc 120

accatcaact gcaaatcgag ccagtcactg ctggactcag acggaaagac ctacctcaac 180

tggctgcagc agaagcctgg ccagccaccg aagcgcctga tctccctggt gtccaagctg 240

gactcgggcg tcccggacag gtttagcggt agcggctcgg gaaccgactt cactctgacc 300

attagctcgc tccaagctga agatgtggcg gtctactact gctggcaggg gacccacttc 360

cccgggacct ttggcggagg aactaaagtc gaaatcaaag gaggaggcgg atcaggtgga 420

ggaggcagcg gaggaggagg gagcggcggt ggcggctccg aaattcaact tgtgcaatcc 480

ggtgccgagg tgaagaaacc tggtgccact gtcaagatct cgtgtaaggg atcgggattc 540

aatatcgagg actactacat ccactgggtg caacaggcgc caggaaaggg attggagtgg 600

atgggtcgca tcgacccgga aaacgatgag actaagtacg gaccgatctt ccaaggccgg 660

gtcacgatca ctgcggatac ctccactaat accgtgtata tggagctctc gtcactgaga 720

agcgaagata cggccgtgta ctactgcgca ttcagaggag gtgtgtactg gggccaggga 780

actactgtga ccgtgtcgtc ggggtcacat caccaccatc atcatcacca c 831

<210> 1460
<211> 277
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1460
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
20 25 30

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln
35 40 45

Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys Leu
65 70 75 80

Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser

145 150 155 160

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys
165 170 175

Gly Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln
180 185 190

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn
195 200 205

Asp Glu Thr Lys Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr
210 215 220

Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg
225 230 235 240

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser His His His
260 265 270

His His His His His
275

<210> 1461
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1461
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtgg tcatgactca aagcccagat tccttggctg tctcccttgg agaaagagca 120

acgatcaatt gcaaaagctc gcagtccctg ttggactccg atggaaaaac ctacctcaac 180

tggctgcagc agaagccggg acaaccacca aagcggctga tttccctcgt gtccaagctg 240

gacagcggcg tgccggatcg cttctcgggc agcggctcgg gaaccgattt tactctcact 300

atttcgtcac tgcaagcgga ggacgtggcg gtgtattact gctggcaggg cactcacttc 360

ccgggtactt ttggtggagg taccaaagtc gaaatcaagg gtggaggcgg gagcggagga 420

ggcgggtcgg gaggaggagg atcgggtggc ggaggctcag aaatccagct ggtgcagtca 480

ggtgccgaag tgaagaagcc tggggccacg gtgaagatct cgtgcaaggg gagcggattc 540

aacatcgagg attactacat ccattgggtg caacaggccc ctggcaaagg gctggaatgg 600

atgggaagga tcgaccccga gaatgacgag actaagtacg gcccgatctt ccaaggacgg 660

gtgaccatca ctgcagacac ttcaaccaac accgtctaca tggaactctc ctcgctgcgc 720

tccgaggaca ccgccgtgta ctactgtgct ttcagaggag gagtctactg gggacaggga 780

acgaccgtga ccgtcagctc aaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaaggggа acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 1462
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1462

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
            20                  25                  30

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln
        35                  40                  45

Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln
    50                  55                  60

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys Leu
65                  70                  75                  80

Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
                85                  90                  95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr
            100                 105                 110

Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr
        115                 120                 125

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys
                165                 170                 175
```

```
Gly Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln
            180                 185                 190

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn
        195                 200                 205

Asp Glu Thr Lys Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr
    210                 215                 220

Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg
225                 230                 235                 240

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr
                245                 250                 255

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala
            260                 265                 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
        275                 280                 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
    290                 295                 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305                 310                 315                 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
                325                 330                 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
            340                 345                 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
        355                 360                 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
    370                 375                 380
```

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1463
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1463
Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys Tyr Gly Pro Ile Phe
50 55 60

Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Ile Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys
180 185 190

Leu Asp 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 Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 1464
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1464
gagattcagc tggtccaaag cggcgcagaa gtgaaaaagc caggggaatc gttgcgcatc 60

agctgtaaag gttccggctt caacatcgag gactattaca tccattgggt gcggcagatg 120

ccaggaaagg ggctggaatg gatgggacgg attgacccgg agaacgacga aaccaagtac 180

ggaccgatct ttcaaggaca cgtgactatc tccgccgaca ccagcatcaa tacggtgtac 240

ctccaatggt cctcactcaa ggcctcggat accgcgatgt actactgcgc gttcagagga 300

ggcgtctact ggggacaagg gactactgtg actgtctcat caggaggtgg aggaagcgga 360

ggaggtggct cgggcggagg tggatcggga ggaggagggt ccgatgtggt gatgacccag 420

tccccactgt cgctcccggt gaccctcgga cagcctgcta gcatctcgtg caaatcctcg 480

caatccctgc tggactcgga cggaaaaacg tacctcaatt ggctgcagca gcgccctggc 540

cagagcccga gaaggcttat ctcgctggtg tcaaagctgg atagcggtgt gcccgaccgg 600

ttcagcggct cagggtcagg aaccgatttc accttgaaga tctcccgcgt ggaagccgaa 660

gatgtcggag tctactactg ctggcagggt actcacttcc cggggacctt tggtggcggc 720

actaaggtcg agattaag 738

<210> 1465
<211> 831
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1465
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgagattc agctggtcca aagcggcgca gaagtgaaaa agccagggga atcgttgcgc 120

atcagctgta aaggttccgg cttcaacatc gaggactatt acatccattg ggtgcggcag 180

atgccaggaa aggggctgga atggatggga cggattgacc cggagaacga cgaaaccaag 240

tacggaccga tctttcaagg acacgtgact atctccgccg acaccagcat caatacggtg 300

tacctccaat ggtcctcact caaggcctcg gataccgcga tgtactactg cgcgttcaga 360

ggaggcgtct actggggaca agggactact gtgactgtct catcaggagg tggaggaagc 420

ggaggaggtg gctcgggcgg aggtggatcg ggaggaggag ggtccgatgt ggtgatgacc 480

cagtccccac tgtcgctccc ggtgaccctc ggacagcctg ctagcatctc gtgcaaatcc 540

tcgcaatccc tgctggactc ggacggaaaa acgtacctca attggctgca gcagcgccct 600

ggccagagcc cgagaaggct tatctcgctg gtgtcaaagc tggatagcgg tgtgcccgac 660

cggttcagcg gctcagggtc aggaaccgat ttcaccttga agatctcccg cgtggaagcc 720

gaagatgtcg gagtctacta ctgctggcag ggtactcact tcccggggac ctttggtggc 780

ggcactaagg tcgagattaa gggctcacac catcatcacc atcaccacca c 831

<210> 1466
<211> 277
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1466
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe
35 40 45

Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys
65 70 75 80

Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser
85 90 95

Ile Asn Thr Val Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile
165 170 175

Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
180 185 190

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
195 200 205

Ser Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser His His His
260 265 270

His His His His His
275

<210> 1467
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1467
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaatcc agctggtgca aagcggagcc gaggtgaaga agcccggaga atccctgcgc 120

atctcgtgta agggttccgg ctttaacatc gaggattact acatccactg ggtgagacag 180

atgccgggca aaggtctgga atggatgggc cgcatcgacc cggagaacga cgaaaccaaa 240

tacggaccaa tcttccaagg acatgtgact atttccgcgg atacctccat caacactgtc 300

tacttgcagt ggagctcgct caaggcgtcg ataccgcca tgtactactg cgcattcaga 360

ggaggtgtgt actggggcca gggcactacg gtcaccgtgt cctcgggagg tggagggtca 420

ggaggcggag gctcgggcgg tggaggatca ggcggaggag gaagcgatgt ggtcatgact 480

caatccccac tgtcactgcc tgtcactctg gggcaaccgg cttccatctc atgcaagtca 540

agccaatcgc tgctcgactc cgacggaaaa acctacctca attggcttca gcagcgccca 600

ggccagtcgc ctcggaggct gatctcactc gtgtcgaagc ttgactccgg ggtgccggat 660

cggtttagcg gaagcggatc ggggaccgac ttcacgttga agattagccg ggtggaagcc 720

gaggacgtgg gagtctatta ctgctggcag gggacccact tcccggggac tttcggagga 780

ggcaccaaag tcgagattaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 1468
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1468
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe
35 40 45

Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys

65 70 75 80

Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser
85 90 95

Ile Asn Thr Val Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile
165 170 175

Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
180 185 190

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
195 200 205

Ser Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp

465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1469
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1469
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

130 135 140

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Asn
145 150 155 160

Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys Tyr
180 185 190

Gly Pro Ile Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Ile
195 200 205

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
210 215 220

Met Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 1470
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1470
gacgtcgtca tgacccagag cccgctgtca ctgcctgtga ccctgggcca gccggcgtcc 60

attagctgca aatcctcgca atccctgctc gactcagacg gaaaaacgta cttgaactgg 120

ctccaacagc gccctgggca atccccaagg cggcttatct cactcgtcag caagctcgat 180

agcggtgtcc cagacagatt ttcgggctcg ggatcgggca ctgatttcac tctgaagatc 240

tcgcgggtgg aagccgagga tgtgggagtg tactattgct ggcagggcac tcacttcccc 300

gggacgtttg gcggaggaac taaggtcgag atcaaaggag gaggtggatc aggcggaggt 360

gggagcggag gaggaggaag cggtggtgga ggttccgaaa tccagctggt gcaatcagga 420

gccgaggtga agaagccggg agaatccctg cgcatctcgt gcaagggctc gggcttcaac 480

atcgaggatt actacatcca ctgggtgcgg cagatgccgg gaaaggggtt ggaatggatg 540

ggacgcattg acccggaaaa tgatgaaacc aaatacgggc caatcttcca aggccacgtg 600

accattagcg ctgacacttc catcaacacc gtgtaccttc agtggtcctc actgaaggcg 660

tcggacactg ccatgtacta ctgtgcattc agaggagggg tctactgggg acagggcacc 720

accgtgaccg tgagctcc 738

<210> 1471
<211> 831
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1471
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtcg tcatgaccca gagcccgctg tcactgcctg tgaccctggg ccagccggcg 120

tccattagct gcaaatcctc gcaatccctg ctcgactcag acggaaaaac gtacttgaac 180

tggctccaac agcgccctgg gcaatcccca aggcggctta tctcactcgt cagcaagctc 240

gatagcggtg tcccagacag attttcgggc tcgggatcgg gcactgattt cactctgaag 300

atctcgcggg tggaagccga ggatgtggga gtgtactatt gctggcaggg cactcacttc 360

cccgggacgt ttggcggagg aactaaggtc gagatcaaag gaggaggtgg atcaggcgga 420

ggtgggagcg gaggaggagg aagcggtggt ggaggttccg aaatccagct ggtgcaatca 480

ggagccgagg tgaagaagcc gggagaatcc ctgcgcatct cgtgcaaggg ctcgggcttc 540

aacatcgagg attactacat ccactgggtg cggcagatgc cgggaaaggg gttggaatgg 600

atgggacgca ttgacccgga aaatgatgaa accaaatacg ggccaatctt ccaaggccac 660

gtgaccatta gcgctgacac ttccatcaac accgtgtacc ttcagtggtc ctcactgaag 720

gcgtcggaca ctgccatgta ctactgtgca ttcagaggag gggtctactg gggacagggc 780

accaccgtga ccgtgagctc cggctcgcat caccatcatc accaccatca c 831

<210> 1472
<211> 277
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1472
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
20 25 30

Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln
35 40 45

Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln
50 55 60

Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys Leu
65 70 75 80

Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser
145 150 155 160

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys
165 170 175

Gly Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln
180 185 190

Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn
195 200 205

Asp Glu Thr Lys Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser
210 215 220

Ala Asp Thr Ser Ile Asn Thr Val Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
225 230 235 240

Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser His His His
260 265 270

His His His His His
275

<210> 1473
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1473
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtcg tcatgaccca atcccctctc tccctgccgg tcaccctggg tcagccggcg 120

tcgatctcat gcaaaagctc acagtccctg ctggattcgg acggaaaaac ctacttgaac 180

tggctccaac agaggccggg tcagtcccct cgcagactga tctcgctggt gagcaagctc 240

gactcgggtg tgccggatcg gttctccggg tcaggatcgg gcaccgactt tacgctcaag 300

atttcgagag tggaggccga ggatgtggga gtgtactatt gctggcaggg cacgcatttc 360

cccgggacct ttggaggcgg gactaaggtg gaaatcaagg gaggtggcgg atcaggcgga 420

ggaggcagcg gcggaggtgg atcaggaggc ggagggtcag agatccagct ggtccaaagc 480

ggagcagagg tgaagaagcc aggcgagtcc cttcgcattt cgtgcaaagg gagcggcttc 540

aacattgaag attactacat ccactgggtg cggcaaatgc caggaaaggg tctggaatgg 600

atgggacgga tcgacccaga aaatgatgaa actaagtacg gaccgatctt ccaaggacac 660

gtcactatct ccgcggacac ttcgatcaac accgtgtacc tccagtggag cagcttgaaa 720

gcctccgaca ccgctatgta ctactgtgcc ttccgcggag gagtctactg gggacagggg 780

actactgtga ccgtgtcgtc caccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 1474
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1474

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
            20                  25                  30

Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln
        35                  40                  45

Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln
    50                  55                  60

Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys Leu
65                  70                  75                  80

Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
                85                  90                  95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
            100                 105                 110

Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr
        115                 120                 125

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser
145                 150                 155                 160
```

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys
165 170 175

Gly Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln
180 185 190

Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn
195 200 205

Asp Glu Thr Lys Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser
210 215 220

Ala Asp Thr Ser Ile Asn Thr Val Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
225 230 235 240

Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1475
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1475
Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys Tyr Gly Pro Ile Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys
180 185 190

Leu Asp 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 Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 1476
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1476
gaaatccagc tcgtgcagag cggagccgag gtcaagaaac cgggtgctac cgtgaagatt 60

tcatgcaagg gatcgggctt caacatcgag gattactaca tccactgggt gcagcaggca 120

ccaggaaaag gacttgaatg gatgggccgg atcgacccgg aaaatgacga gactaagtac 180

ggccctatct tccaaggacg ggtgacgatc accgcagaca ctagcaccaa caccgtctat 240

atggaactct cgtccctgag gtccgaagat actgccgtgt actactgtgc gtttcgcgga 300

ggtgtgtact ggggacaggg taccaccgtc accgtgtcat cgggcggtgg aggctccggt 360

ggaggagggt caggaggcgg tggaagcgga ggaggcggca gcgacgtggt catgactcaa 420

tcgccgctgt cgctgcccgt cactctggga caacccgcgt ccatcagctg caaatcctcg 480

cagtcactgc ttgactccga tggaaagacc tacctcaact ggctgcagca acgcccaggc 540

caatccccaa gacgcctgat ctcgttggtg tcaaagctgg actcaggggt gccggaccgg 600

ttctccggga gcgggtcggg cacggatttc actctcaaga tctccagagt ggaagccgag 660

gatgtgggag tctactactg ctggcaggga acccatttcc ctggaacttt tggcggagga 720

actaaggtcg agattaaa 738

<210> 1477
<211> 831
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1477
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaatcc agctcgtgca gagcggagcc gaggtcaaga aaccgggtgc taccgtgaag 120

atttcatgca agggatcggg cttcaacatc gaggattact acatccactg ggtgcagcag 180

gcaccaggaa aaggacttga atggatgggc cggatcgacc cggaaaatga cgagactaag 240

tacggcccta tcttccaagg acgggtgacg atcaccgcag acactagcac caacaccgtc 300

tatatggaac tctcgtccct gaggtccgaa gatactgccg tgtactactg tgcgtttcgc 360

ggaggtgtgt actggggaca gggtaccacc gtcaccgtgt catcgggcgg tggaggctcc 420

ggtggaggag ggtcaggagg cggtggaagc ggaggaggcg gcagcgacgt ggtcatgact 480

caatcgccgc tgtcgctgcc cgtcactctg ggacaacccg cgtccatcag ctgcaaatcc 540

tcgcagtcac tgcttgactc cgatggaaag acctacctca actggctgca gcaacgccca 600

ggccaatccc caagacgcct gatctcgttg gtgtcaaagc tggactcagg ggtgccggac 660

cggttctccg ggagcgggtc gggcacggat ttcactctca agatctccag agtggaagcc 720

gaggatgtgg gagtctacta ctgctggcag ggaacccatt tccctggaac ttttggcgga 780

ggaactaagg tcgagattaa agggagccac catcatcatc accaccacca c 831

<210> 1478
<211> 277
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1478
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe
35 40 45

Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys
65 70 75 80

Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser
85 90 95

Thr Asn Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile
165 170 175

Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
180 185 190

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
195 200 205

Ser Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser His His His
260 265 270

His His His His His
275

<210> 1479
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1479
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaatcc agctcgtgca gagcggagcc gaggtcaaga aaccgggtgc taccgtgaag 120

atttcatgca agggatcggg cttcaacatc gaggattact acatccactg ggtgcagcag 180

gcaccaggaa aaggacttga atggatgggc cggatcgacc cggaaaatga cgagactaag 240

tacggcccta tcttccaagg acgggtgacg atcaccgcag acactagcac caacaccgtc 300

tatatggaac tctcgtccct gaggtccgaa gatactgccg tgtactactg tgcgtttcgc 360

ggaggtgtgt actggggaca gggtaccacc gtcaccgtgt catcgggcgg tggaggctcc 420

ggtggaggag ggtcaggagg cggtggaagc ggaggaggcg gcagcgacgt ggtcatgact 480

caatcgccgc tgtcgctgcc cgtcactctg ggacaacccg cgtccatcag ctgcaaatcc 540

tcgcagtcac tgcttgactc cgatggaaag acctacctca actggctgca gcaacgccca 600

ggccaatccc caagacgcct gatctcgttg gtgtcaaagc tggactcagg ggtgccggac 660

cggttctccg ggagcgggtc gggcacggat ttcactctca agatctccag agtggaagcc 720

gaggatgtgg gagtctacta ctgctggcag ggaacccatt tccctggaac ttttggcgga 780

ggaactaagg tcgagattaa aaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaaggggа acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 1480
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1480
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe
35 40 45

Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys
65 70 75 80

Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser
85 90 95

Thr Asn Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile
165 170 175

Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
180 185 190

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
195 200 205

Ser Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly
245 250 255

```
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
            260                 265                 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
        275                 280                 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
    290                 295                 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305                 310                 315                 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
                325                 330                 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
            340                 345                 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
        355                 360                 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
    370                 375                 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385                 390                 395                 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
                405                 410                 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
            420                 425                 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
        435                 440                 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
```

450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1481
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1481
Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys Tyr Gly Pro Ile Phe
50 55 60

Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Ile Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser
130 135 140

Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys
180 185 190

Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 1482
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1482
gaaatccagc tggtgcagtc aggcgccgag gtcaagaagc cgggagagtc gctgagaatc 60

tcgtgcaagg gctcggggtt caacatcgag gactactaca ttcactgggt caggcagatg 120

ccgggaaagg gactggaatg gatgggccgg atcgacccag aaaatgacga aaccaaatac 180

gggccgattt ttcaaggcca cgtgactatc agcgcagaca cgagcatcaa cactgtctac 240

ctccagtggt cctcgcttaa ggccagcgat accgctatgt actactgcgc attcagaggc 300

ggggtgtact ggggacaagg aaccactgtg accgtgagca gcggaggtgg cggctcggga 360

ggaggtggga gcggaggagg aggttccggc ggtggaggat cagatgtcgt gatgacccag 420

tccccggact ccctcgctgt ctcactgggc gagcgcgcga ccatcaactg caaatcgagc 480

cagtcgctgt tggactccga tggaaagact tatctgaatt ggctgcaaca gaaaccagga 540

caacctccca agcggctcat ctcgcttgtg tcaaaactcg attcgggagt gccagaccgc 600

ttctcggggt ccgggagcgg aactgacttt actttgacca tttcctcact gcaagcggag 660

gatgtggccg tgtattactg ttggcagggc acgcatttcc ctggaacctt cggtggcgga 720

actaaggtgg aaatcaag 738

<210> 1483
<211> 834
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1483
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaatcc agctggtgca gtcaggcgcc gaggtcaaga agccgggaga gtcgctgaga 120

atctcgtgca agggctcggg gttcaacatc gaggactact acattcactg ggtcaggcag 180

atgccgggaa agggactgga atggatgggc cggatcgacc cagaaaatga cgaaaccaaa 240

tacgggccga tttttcaagg ccacgtgact atcagcgcag acacgagcat caacactgtc 300

tacctccagt ggtcctcgct taaggccagc gataccgcta tgtactactg cgcattcaga 360

ggcggggtgt actggggaca aggaaccact gtgaccgtga gcagcggagg tggcggctcg 420

ggaggaggtg ggagcggagg aggaggttcc ggcggtggag gatcagatgt cgtgatgacc 480

cagtccccgg actccctcgc tgtctcactg ggcgagcgcg cgaccatcaa ctgcaaatcg 540

agccagtcgc tgttggactc cgatggaaag acttatctga attggctgca acagaaacca 600

ggacaacctc ccaagcggct catctcgctt gtgtcaaaac tcgattcggg agtgccagac 660

cgcttctcgg ggtccgggag cggaactgac tttactttga ccatttcctc actgcaagcg 720

gaggatgtgg ccgtgtatta ctgttggcag ggcacgcatt tccctggaac cttcggtggc 780

ggaactaagg tggaaatcaa gggatcacac caccatcatc accatcacca ccat 834

<210> 1484
<211> 278
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1484
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe
35 40 45

Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys
65 70 75 80

Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser
85 90 95

Ile Asn Thr Val Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly

115 120 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile
165 170 175

Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
180 185 190

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile
195 200 205

Ser Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser His His His
260 265 270

His His His His His His
275

<210> 1485
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1485

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgagattc agctcgtgca atcgggagcg gaagtcaaga agccaggaga gtccttgcgg 120

atctcatgca agggtagcgg ctttaacatc gaggattact acatccactg ggtgaggcag 180

atgccgggga agggactcga atggatggga cggatcgacc cagaaaacga cgaaactaag 240

tacggtccga tcttccaagg ccatgtgact attagcgccg atacttcaat caataccgtg 300

tatctgcaat ggtcctcatt gaaagcctca gataccgcga tgtactactg tgctttcaga 360

ggaggggtct actggggaca gggaactacc gtgactgtct cgtccggcgg aggcgggtca 420

ggaggtggcg gcagcggagg aggagggtcc ggcggaggtg ggtccgacgt cgtgatgacc 480

cagagccctg acagcctggc agtgagcctg ggcgaaagag ctaccattaa ctgcaaatcg 540

tcgcagagcc tgctggactc ggacggaaaa acgtacctca attggctgca gcaaaagcct 600

ggccagccac cgaagcgcct tatctcactg gtgtcgaagc tggattcggg agtgcccgat 660

cgcttctccg gctcgggatc gggtactgac ttcaccctca ctatctcctc gcttcaagca 720

gaggacgtgg ccgtctacta ctgctggcag ggaacccact ttccgggaac cttcggcgga 780

gggacgaaag tggagatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 1486
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1486
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe
35 40 45

Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys
65 70 75 80

Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser
85 90 95

Ile Asn Thr Val Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile
165 170 175

Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
180 185 190

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile
195 200 205

Ser Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1487
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1487
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Asn
145 150 155 160

Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys Tyr
180 185 190

Gly Pro Ile Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Ile
195 200 205

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
210 215 220

Met Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 1488
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1488
gacgtggtga tgacccaatc gccagattcc ctggcagtgt ccctgggcga acgcgccact 60

attaactgca aatcgtcaca gtccttgctt gattccgacg gaaagaccta cctcaattgg 120

ctccagcaga agccaggaca accgccaaag agactgatct ccctggtgtc aaagctggac 180

tcgggagtgc ctgatcggtt ctcgggtagc gggagcggca ccgacttcac tctgaccatc 240

tcgtcactcc aggctgagga cgtggccgtg tattactgtt ggcagggtac tcactttccg 300

ggcactttcg gaggcggcac caaggtggag attaaaggag gaggcggaag cggaggtgga 360

ggatcgggag gtggtgggag cggcggagga gggagcgaga tccagctcgt ccaatcggga 420

gcggaagtga agaagcccgg agagtcactt agaatctcat gcaaggggtc gggcttcaac 480

atcgaggatt actacatcca ttgggtccgc cagatgcctg gtaaaggact ggaatggatg 540

gggaggattg acccggaaaa cgacgaaact aagtacggac cgatctttca agggcacgtg 600

actatctccg ctgatacctc aatcaatact gtctacctcc agtggtcctc gctgaaagca 660

agcgacaccg cgatgtacta ctgcgccttc cggggaggag tgtactgggg ccaaggcacc 720

acggtcacgg tcagctcc 738

<210> 1489

<211> 834
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1489
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtgg tgatgaccca atcgccagat tccctggcag tgtccctggg cgaacgcgcc 120

actattaact gcaaatcgtc acagtccttg cttgattccg acggaaagac ctacctcaat 180

tggctccagc agaagccagg acaaccgcca aagagactga tctccctggt gtcaaagctg 240

gactcgggag tgcctgatcg gttctcgggt agcgggagcg gcaccgactt cactctgacc 300

atctcgtcac tccaggctga ggacgtggcc gtgtattact gttggcaggg tactcacttt 360

ccgggcactt tcggaggcgg caccaaggtg gagattaaag gaggaggcgg aagcggaggt 420

ggaggatcgg gaggtggtgg gagcggcgga ggagggagcg agatccagct cgtccaatcg 480

ggagcggaag tgaagaagcc cggagagtca cttagaatct catgcaaggg gtcgggcttc 540

aacatcgagg attactacat ccattgggtc cgccagatgc ctggtaaagg actggaatgg 600

atggggagga ttgacccgga aaacgacgaa actaagtacg gaccgatctt tcaagggcac 660

gtgactatct ccgctgatac ctcaatcaat actgtctacc tccagtggtc ctcgctgaaa 720

gcaagcgaca ccgcgatgta ctactgcgcc ttccggggag gagtgtactg gggccaaggc 780

accacggtca cggtcagctc cggctcccat caccaccacc atcaccatca tcac 834

<210> 1490
<211> 278
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1490
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
20 25 30

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln
35 40 45

Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys Leu
65 70 75 80

Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser
145 150 155 160

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys
165 170 175

Gly Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln
180 185 190

Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn
195 200 205

Asp Glu Thr Lys Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser
210 215 220

Ala Asp Thr Ser Ile Asn Thr Val Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
225 230 235 240

Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser His His His
260 265 270

His His His His His His
275

<210> 1491
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1491
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgacgtgg tgatgactca gtcgcctgac tcgctggctg tgtcccttgg agagcgggcc 120

actatcaatt gcaagtcatc ccagtcgctg ctggattccg acgggaaaac ctacctcaat 180

tggctgcagc aaaaaccggg acagcctcca aagcggctca tcagcctggt gtccaagttg 240

gacagcggcg tgccagaccg cttctccggt tcgggaagcg gtactgattt cacgctgacc 300

atctcatccc tccaagcgga ggatgtggca gtctactact gttggcaggg cacgcatttt 360

ccgggcactt ttggaggagg gaccaaggtc gaaatcaagg gaggaggtgg ctcgggcgga 420

ggaggctcgg gaggaggagg atcaggaggc ggtggaagcg agattcaact ggtccagagc 480

ggcgcagaag tcaagaagcc gggtgaatcg ctcagaatct cgtgcaaagg atcgggattc 540

aacatcgagg actactacat tcactgggtc agacaaatgc cgggcaaagg gctggaatgg 600

atggggagga tcgaccccga aaacgatgaa accaagtacg gaccaatctt ccaagggcac 660

gtgaccattt cggcggacac ctcaatcaac actgtgtacc tccagtggag ctcacttaag 720

gccagcgata ccgccatgta ctattgcgct ttccgcggag gggtgtactg gggacagggc 780

actactgtga ccgtgtcatc caccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 1492
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1492
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
20 25 30

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln

35 40 45

Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys Leu
65 70 75 80

Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser
145 150 155 160

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys
165 170 175

Gly Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln
180 185 190

Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn
195 200 205

Asp Glu Thr Lys Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser
210 215 220

Ala Asp Thr Ser Ile Asn Thr Val Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
225 230 235 240

Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1493
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1493
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Asn
145 150 155 160

Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys Tyr
180 185 190

Gly Pro Ile Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr
195 200 205

Asn Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 1494
<211> 738
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1494
gatgtggtca tgacgcagtc accactgtcc ctccccgtga cccttggaca gccagcgtcg 60

attagctgca agtcatccca atccctgctc gattcggatg gaaagaccta tctcaactgg 120

ctgcagcaaa gacccggtca gagccctagg agactcatct cgttggtgtc aaagctggac 180

agcggagtgc cggaccggtt ttccggttcg ggatcgggga cggacttcac tctgaagatt 240

tcacgggtgg aagctgagga tgtgggagtg tactactgct ggcagggaac ccatttccct 300

ggcacttttg gcggaggaac taaggtcgaa atcaagggag gaggtggctc gggaggaggc 360

ggatcgggcg gaggcgggag cggcggagga gggtccgaaa tccaacttgt ccagtcagga 420

gccgaagtga agaaaccggg agccaccgtc aaaatcagct gtaagggatc gggattcaat 480

atcgaggact actacatcca ctgggtgcag caagctccgg gcaaaggact ggagtggatg 540

gggcgcatcg acccagagaa cgacgaaacc aaatacggcc cgatcttcca agggcgggtg 600

accatcaccg cggacacctc aactaacact gtgtacatgg agctgagctc cctgcgctcc 660

gaagatactg cagtctacta ctgcgccttc cgcggtggtg tgtactgggg acagggcacc 720

actgtgactg tcagctcg 738

<210> 1495
<211> 831
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1495
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgatgtgg tcatgacgca gtcaccactg tccctccccg tgacccttgg acagccagcg 120

tcgattagct gcaagtcatc ccaatccctg ctcgattcgg atggaaagac ctatctcaac 180

tggctgcagc aaagacccgg tcagagccct aggagactca tctcgttggt gtcaaagctg 240

gacagcggag tgccggaccg gttttccggt tcgggatcgg ggacggactt cactctgaag 300

atttcacggg tggaagctga ggatgtggga gtgtactact gctggcaggg aacccatttc 360

cctggcactt ttggcggagg aactaaggtc gaaatcaagg gaggaggtgg ctcgggagga 420

ggcggatcgg gcggaggcgg gagcggcgga ggagggtccg aaatccaact tgtccagtca 480

ggagccgaag tgaagaaacc gggagccacc gtcaaaatca gctgtaaggg atcgggattc 540

aatatcgagg actactacat ccactgggtg cagcaagctc cgggcaaagg actggagtgg 600

atggggcgca tcgacccaga gaacgacgaa accaaatacg gcccgatctt ccaagggcgg 660

gtgaccatca ccgcggacac ctcaactaac actgtgtaca tggagctgag ctccctgcgc 720

tccgaagata ctgcagtcta ctactgcgcc ttccgcggtg gtgtgtactg gggacagggc 780

accactgtga ctgtcagctc ggggtcccac catcatcacc accaccatca c 831

<210> 1496
<211> 277
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1496
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
20 25 30

Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln
35 40 45

Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln
50 55 60

Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys Leu
65 70 75 80

Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr

100 105 110

Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser
145 150 155 160

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys
165 170 175

Gly Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln
180 185 190

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn
195 200 205

Asp Glu Thr Lys Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr
210 215 220

Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg
225 230 235 240

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser His His His
260 265 270

His His His His His
275

<210> 1497
<211> 1470
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1497
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgatgtgg tcatgacgca gtcaccactg tccctccccg tgacccttgg acagccagcg 120

tcgattagct gcaagtcatc ccaatccctg ctcgattcgg atggaaagac ctatctcaac 180

tggctgcagc aaagacccgg tcagagccct aggagactca tctcgttggt gtcaaagctg 240

gacagcggag tgccggaccg gttttccggt tcgggatcgg ggacggactt cactctgaag 300

atttcacggg tggaagctga ggatgtggga gtgtactact gctggcaggg aacccatttc 360

cctggcactt ttggcggagg aactaaggtc gaaatcaagg gaggaggtgg ctcgggagga 420

ggcggatcgg gcggaggcgg gagcggcgga ggagggtccg aaatccaact tgtccagtca 480

ggagccgaag tgaagaaacc gggagccacc gtcaaaatca gctgtaaggg atcgggattc 540

aatatcgagg actactacat ccactgggtg cagcaagctc cgggcaaagg actggagtgg 600

atggggcgca tcgacccaga gaacgacgaa accaaatacg gcccgatctt ccaagggcgg 660

gtgaccatca ccgcggacac ctcaactaac actgtgtaca tggagctgag ctccctgcgc 720

tccgaagata ctgcagtcta ctactgcgcc ttccgcggtg gtgtgtactg gggacagggc 780

accactgtga ctgtcagctc gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 1498
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1498
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
20 25 30

Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln
35 40 45

Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln
50 55 60

Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys Leu
65 70 75 80

Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser
145 150 155 160

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys
165 170 175

Gly Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln
180 185 190

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn
195 200 205

Asp Glu Thr Lys Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr
210 215 220

Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg
225 230 235 240

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

```
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
            340                 345                 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
        355                 360                 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
    370                 375                 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385                 390                 395                 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
                405                 410                 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
            420                 425                 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
        435                 440                 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
    450                 455                 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465                 470                 475                 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
                485                 490
```

<210> 1499
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1499

```
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Gly Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
            20                  25                  30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Thr Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys Tyr Gly Pro Ile Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Thr Leu Thr Val
            100                 105                 110

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser His Met Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Thr Leu Ser Val
    130                 135                 140

Ala Ile Gly Gln Ser Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu
145                 150                 155                 160

Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro
                165                 170                 175

Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Ser Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
            180                 185                 190
```

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys
210 215 220

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 1500
<211> 729
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1500
gagatccagc tccaacagag cggagccgaa ctggtcaaac cgggagcgtc ggtgaagttg 60

tcatgcactg gatcgggctt caacatcgag gattactaca tccactgggt caagcaacgc 120

accgagcagg ggctggaatg gatcggacgg atcgaccccg aaaacgatga aaccaagtac 180

gggcctatct tccaaggacg ggccaccatt acggctgaca cgtcaagcaa taccgtctac 240

ctccagcttt ccagcctgac ctccgaggac actgccgtgt actactgcgc cttcagagga 300

ggcgtgtact ggggaccagg aaccactttg accgtgtcca gcggaggcgg tggatcagga 360

ggaggaggct caggcggtgg cggctcgcac atggacgtgg tcatgactca gtccccgctg 420

accctgtcgg tggcaattgg acagagcgca tccatctcgt gcaagagctc acagtcgctg 480

ctggattccg acggaaagac ttatctgaac tggctgctcc aaagaccagg gcaatcaccg 540

aaacgcctta tctccctggt gtcgaaactc gactcgggtg tgccggatcg gtttaccggt 600

agcgggtccg gcacggactt cactctccgc atttcgaggg tggaagcgga ggatctcggg 660

atctactact gttggcaggg aacccacttc cctgggactt ttggaggcgg aactaagctg 720

gaaatcaag 729

<210> 1501
<211> 822
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1501
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgagatcc agctccaaca gagcggagcc gaactggtca aaccgggagc gtcggtgaag 120

ttgtcatgca ctggatcggg cttcaacatc gaggattact acatccactg ggtcaagcaa 180

cgcaccgagc aggggctgga atggatcgga cggatcgacc ccgaaaacga tgaaaccaag 240

tacgggccta tcttccaagg acgggccacc attacggctg acacgtcaag caataccgtc 300

tacctccagc tttccagcct gacctccgag gacactgccg tgtactactg cgccttcaga 360

ggaggcgtgt actggggacc aggaaccact ttgaccgtgt ccagcggagg cggtggatca 420

ggaggaggag gctcaggcgg tggcggctcg cacatggacg tggtcatgac tcagtccccg 480

ctgaccctgt cggtggcaat tggacagagc gcatccatct cgtgcaagag ctcacagtcg 540

ctgctggatt ccgacggaaa gacttatctg aactggctgc tccaaagacc agggcaatca 600

ccgaaacgcc ttatctccct ggtgtcgaaa ctcgactcgg gtgtgccgga tcggtttacc 660

ggtagcgggt ccggcacgga cttcactctc cgcatttcga gggtggaagc ggaggatctc 720

gggatctact actgttggca gggaacccac ttccctggga cttttggagg cggaactaag 780

ctggaaatca agggtagcca tcaccatcac caccaccatc at 822

<210> 1502
<211> 274
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1502

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Gly Ser Gly Phe
35 40 45

Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Thr Glu Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys
65 70 75 80

Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser
85 90 95

Ser Asn Thr Val Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Met Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro
145 150 155 160

Leu Thr Leu Ser Val Ala Ile Gly Gln Ser Ala Ser Ile Ser Cys Lys
165 170 175

Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp
180 185 190

Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Ser Leu Val
195 200 205

Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu
225 230 235 240

Gly Ile Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly
245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser His His His His His His
260 265 270

His His

<210> 1503
<211> 1461
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1503
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgagatcc agctccaaca gagcggagcc gaactggtca aaccgggagc gtcggtgaag 120

ttgtcatgca ctggatcggg cttcaacatc gaggattact acatccactg ggtcaagcaa 180

cgcaccgagc aggggctgga atggatcgga cggatcgacc ccgaaaacga tgaaaccaag 240

tacgggccta tcttccaagg acgggccacc attacggctg acacgtcaag caataccgtc 300

tacctccagc tttccagcct gacctccgag gacactgccg tgtactactg cgccttcaga 360

ggaggcgtgt actggggacc aggaaccact ttgaccgtgt ccagcggagg cggtggatca 420

ggaggaggag gctcaggcgg tggcggctcg cacatggacg tggtcatgac tcagtccccg 480

ctgaccctgt cggtggcaat tggacagagc gcatccatct cgtgcaagag ctcacagtcg 540

ctgctggatt ccgacggaaa gacttatctg aactggctgc tccaaagacc agggcaatca 600

ccgaaacgcc ttatctccct ggtgtcgaaa ctcgactcgg gtgtgccgga tcggtttacc 660

ggtagcgggt ccggcacgga cttcactctc cgcatttcga gggtggaagc ggaggatctc 720

gggatctact actgttggca gggaacccac ttccctggga cttttggagg cggaactaag 780

ctggaaatca agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc 840

tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900

acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggtacttgc 960

ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020

ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080

tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140

cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200

cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260

ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320

aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380

cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440

atgcaggccc tgccgcctcg g 1461

<210> 1504
<211> 487
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1504
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu

20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Gly Ser Gly Phe
35 40 45

Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Thr Glu Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Asp Glu Thr Lys
65 70 75 80

Tyr Gly Pro Ile Phe Gln Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser
85 90 95

Ser Asn Thr Val Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Phe Arg Gly Gly Val Tyr Trp Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Met Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro
145 150 155 160

Leu Thr Leu Ser Val Ala Ile Gly Gln Ser Ala Ser Ile Ser Cys Lys
165 170 175

Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp
180 185 190

Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Ser Leu Val
195 200 205

Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu
225 230 235 240

Gly Ile Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gly Thr Phe Gly
245 250 255

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
260 265 270

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
275 280 285

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
290 295 300

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
305 310 315 320

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
325 330 335

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
340 345 350

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
355 360 365

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
370 375 380

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
385 390 395 400

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
405 410 415

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

420 425 430

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
435 440 445

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 1505
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1505
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 Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Val Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His His Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Ser Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Ser Thr
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Val Gln Val
115 120 125

Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Ser Ser
210 215 220

Gly Trp Ser Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235 240

<210> 1506
<211> 720
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1506
gatatccaaa tgactcagag cccttcatcc ctgagcgcca gcgtcggaga cagggtgacc 60

atcacgtgcc gggcatccca aggcattaga aataacttgg cgtggtatca gcaaaaacca 120

ggaaaggccc cgaagcgcct gatctacgcg gcctccaacc ttcagtcagg agtgccctcg 180

cgcttcaccg ggagcggtag cggaactgag tttacccctta tcgtgtcgtc cctgcagcca 240

gaggacttcg cgacctacta ctgcctccag catcactcgt acccgttgac ttcgggaggc 300

ggaaccaagg tcgaaatcaa acgcactggc tcgacgtcag ggtccggtaa accgggatcg 360

ggagaaggat cggaagtcca agtgctggag agcggaggcg gactcgtgca acctggcggg 420

tcgctgcggc tcagctgtgc cgcgtcgggt tttactttca gctcgtacgc tatgtcatgg 480

gtgcggcagg ctccgggaaa ggggctggaa tgggtgtccg ctatttccgg ctcgggtgga 540

agcaccaatt acgccgactc cgtgaaggga cgcttcacca tctcacggga taactccaag 600

aatactctgt acctccagat gaactcgctg agagccgagg acaccgcagt gtactactgc 660

gcagggtcaa gcggctggtc cgaatactgg ggacagggca ccctcgtcac tgtcagctcc 720

<210> 1507
<211> 807
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1507
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgatatcc aaatgactca gagcccttca tccctgagcg ccagcgtcgg agacagggtg 120

accatcacgt gccgggcatc ccaaggcatt agaaataact tggcgtggta tcagcaaaaa 180

ccaggaaagg ccccgaagcg cctgatctac gcggcctcca accttcagtc aggagtgccc 240

tcgcgcttca ccgggagcgg tagcggaact gagtttaccc ttatcgtgtc gtccctgcag 300

ccagaggact tcgcgaccta ctactgcctc cagcatcact cgtacccgtt gacttcggga 360

ggcggaacca aggtcgaaat caaacgcact ggctcgacgt cagggtccgg taaaccggga 420

tcgggagaag gatcggaagt ccaagtgctg gagagcggag gcggactcgt gcaacctggc 480

gggtcgctgc ggctcagctg tgccgcgtcg ggttttactt tcagctcgta cgctatgtca 540

tgggtgcggc aggctccggg aaaggggctg gaatgggtgt ccgctatttc cggctcgggt 600

ggaagcacca attacgccga ctccgtgaag ggacgcttca ccatctcacg ggataactcc 660

aagaatactc tgtacctcca gatgaactcg ctgagagccg aggacaccgc agtgtactac 720

tgcgcagggt caagcggctg gtccgaatac tggggacagg gcaccctcgt cactgtcagc 780

tcccatcacc atcaccacca ccatcac 807

<210> 1508
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1508
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
20 25 30

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Gly Ile Arg Asn Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Val
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His
100 105 110

His Ser Tyr Pro Leu Thr Ser Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
130 135 140

Ser Glu Val Gln Val Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
145 150 155 160

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
165 170 175

Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
180 185 190

Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
195 200 205

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
210 215 220

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Ala Gly Ser Ser Gly Trp Ser Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser His His His His His His His His
260 265

<210> 1509
<211> 1452
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 1509

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgatatcc aaatgactca gagcccttca tccctgagcg ccagcgtcgg agacagggtg 120

accatcacgt gccgggcatc ccaaggcatt agaaataact tggcgtggta tcagcaaaaa 180

ccaggaaagg ccccgaagcg cctgatctac gcggcctcca accttcagtc aggagtgccc 240

tcgcgcttca ccgggagcgg tagcggaact gagtttaccc ttatcgtgtc gtccctgcag 300

ccagaggact tcgcgaccta ctactgcctc cagcatcact cgtacccgtt gacttcggga 360

ggcggaacca aggtcgaaat caaacgcact ggctcgacgt cagggtccgg taaaccggga 420

tcgggagaag gatcggaagt ccaagtgctg gagagcggag gcggactcgt gcaacctggc 480

gggtcgctgc ggctcagctg tgccgcgtcg ggttttactt tcagctcgta cgctatgtca 540

tgggtgcggc aggctccggg aaaggggctg gaatgggtgt ccgctatttc cggctcgggt 600

ggaagcacca attacgccga ctccgtgaag ggacgcttca ccatctcacg ggataactcc 660

aagaatactc tgtacctcca gatgaactcg ctgagagccg aggacaccgc agtgtactac 720

tgcgcagggt caagcggctg gtccgaatac tggggacagg gcaccctcgt cactgtcagc 780

tccaccacta ccccagcacc gaggccaccc accccggctc ctaccatcgc ctcccagcct 840

ctgtccctgc gtccggaggc atgtagaccc gcagctggtg gggccgtgca tacccggggt 900

cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg 960

ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc 1020

tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1080

cggttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1140

gatgctccag cctacaagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1200

agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcgggaag 1260

ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 1320

gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga 1380

ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgctcttca catgcaggcc 1440

ctgccgcctc gg 1452

<210> 1510
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1510
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
20 25 30

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Gly Ile Arg Asn Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Val
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His
100 105 110

His Ser Tyr Pro Leu Thr Ser Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
130 135 140

Ser Glu Val Gln Val Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
145 150 155 160

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
165 170 175

Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
180 185 190

Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
195 200 205

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
210 215 220

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Ala Gly Ser Ser Gly Trp Ser Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
275 280 285

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
290 295 300

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
305 310 315 320

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
325 330 335

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
340 345 350

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
355 360 365

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
370 375 380

Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
385 390 395 400

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
405 410 415

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
420 425 430

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
435 440 445

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
450 455 460

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
465 470 475 480

Leu Pro Pro Arg

<210> 1511
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1511
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly 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 Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Arg
165 170 175

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala
180 185 190

Thr Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr
210 215 220

Cys His Gln Arg Ser Asn Trp Leu Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Asp Ile Lys

<210> 1512
<211> 488
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1512
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Phe Ala
180 185 190

Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp
195 200 205

Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp
225 230 235 240

Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Asn Trp Leu Tyr Thr Phe
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
305 310 315 320

```
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
                325                 330                 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
            340                 345                 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
        355                 360                 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
    370                 375                 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385                 390                 395                 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
                405                 410                 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
            420                 425                 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
        435                 440                 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
    450                 455                 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465                 470                 475                 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
                485
```

<210> 1513
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1513

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Leu Arg Arg Thr Val Val Thr Pro Arg Ala Tyr Tyr Gly
            100                 105                 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser
145                 150                 155                 160

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser
                165                 170                 175

Asn Ser Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Lys Ala Pro Lys Leu
            180                 185                 190
```

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe
195 200 205

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Phe Thr Ile Ser Ser Leu
210 215 220

Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asp Asn Leu
225 230 235 240

Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245 250

<210> 1514
<211> 497
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1514
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Arg Arg Thr Val Val Thr Pro
115 120 125

Arg Ala Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
130 135 140

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser
165 170 175

Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala
180 185 190

Ser Gln Asp Ile Ser Asn Ser Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly
195 200 205

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu Thr Gly
210 215 220

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Phe
225 230 235 240

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
245 250 255

Gln His Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
260 265 270

Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
275 280 285

```
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
    290                 295                 300

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
305                 310                 315                 320

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
                325                 330                 335

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
            340                 345                 350

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
        355                 360                 365

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
    370                 375                 380

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
385                 390                 395                 400

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
                405                 410                 415

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
            420                 425                 430

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
        435                 440                 445

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
    450                 455                 460

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
465                 470                 475                 480

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
                485                 490                 495
```

Arg

<210> 1515
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1515
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Pro Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Trp Asp Gly Ser Tyr Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
130 135 140

Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr
165 170 175

Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
180 185 190

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 1516
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1516
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Pro Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Trp Asp Gly Ser Tyr Tyr Tyr
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
165 170 175

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr
180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Ser Pro Leu
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1517
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1517
Gln Val Gln Leu Val Glu 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

Trp Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Asn Thr Asp Gly Ser Thr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Gly Gly His Trp Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser Gly Gly Gly Gly 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 Thr
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 Ser Asp Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val
180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220

Tyr Gly His Leu Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 1518
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1518
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asn Thr Asp Gly Ser Thr Thr Thr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Asp Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Gly Gly His Trp Ala Val Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
165 170 175

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asp Arg Leu Ala Trp Tyr Gln
180 185 190

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser
195 200 205

Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
210 215 220

Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly His Leu Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 1519
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1519
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Gly Trp Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Ser Ile Arg Tyr Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Ile Leu Gln Asn Gly
180 185 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu
210 215 220

Gln Thr Tyr Thr Thr Pro Asp Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 1520
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1520

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30

Glu Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
                85                  90                  95

Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Trp Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
145                 150                 155                 160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
                165                 170                 175
```

```
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Tyr Tyr Leu Ser Trp Tyr
            180                 185                 190

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser
        195                 200                 205

Ile Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
    210                 215                 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225                 230                 235                 240

Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Thr Tyr Thr Thr Pro Asp Phe Gly Pro Gly
                245                 250                 255

Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
            260                 265                 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
        275                 280                 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
    290                 295                 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305                 310                 315                 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
                325                 330                 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
            340                 345                 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
        355                 360                 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
    370                 375                 380
```

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 1521
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1521
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Arg Leu Ile Ala Val Ala Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser
145 150 155 160

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Gly
165 170 175

Arg Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
180 185 190

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
195 200 205

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Leu
210 215 220

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe
225 230 235 240

Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 1522
<211> 497
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1522
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Arg Leu Ile Ala Val Ala Gly Asp
115 120 125

Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
130 135 140

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
165 170 175

Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
180 185 190

Ser Gln Gly Val Gly Arg Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
195 200 205

Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly
210 215 220

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
225 230 235 240

Thr Ile Asn Asn Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
245 250 255

Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu
260 265 270

Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
275 280 285

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
290 295 300

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
305 310 315 320

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
325 330 335

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
340 345 350

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
355 360 365

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
370 375 380

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
385 390 395 400

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
405 410 415

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
420 425 430

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
435 440 445

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
450 455 460

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
465 470 475 480

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
485 490 495

Arg

<210> 1523
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1523

```
Gln Val Gln Leu Val 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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Val Ile Ser 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 Trp Lys Val Ser Ser Ser Ser Pro Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
    130                 135                 140

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145                 150                 155                 160

Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Thr Lys Tyr Leu Gly
                165                 170                 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp
            180                 185                 190
```

Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Arg Leu Glu Pro Glu Asp
210 215 220

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro Leu Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 1524
<211> 494
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1524
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val
20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Lys Val Ser Ser Ser Ser Pro Ala
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser
165 170 175

Pro Gly Glu Arg Ala Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr
180 185 190

Thr Lys Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Arg
225 230 235 240

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly
245 250 255

Ser Pro Leu Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr
260 265 270

Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
275 280 285

Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
290 295 300

Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
305 310 315 320

Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
325 330 335

Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
340 345 350

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
355 360 365

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
370 375 380

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn
385 390 395 400

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
405 410 415

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
420 425 430

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
435 440 445

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
465 470 475 480

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1525
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1525

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ser Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp His Tyr Gly Gly Asn Ser Leu Phe 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr
    130                 135                 140

Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Ala Ser Val Gly Asp Thr Val Ser Ile
145                 150                 155                 160
```

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ser Gly Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Thr
180 185 190

Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr
195 200 205

Glu Phe Thr Leu Thr Val Asn Arg Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Asp Ile Lys
245

<210> 1526
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1526
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr
35 40 45

Pro Phe Thr Gly Tyr Ser Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp His Tyr Gly Gly Asn Ser Leu Phe
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Ala Ser Val Gly
165 170 175

Asp Thr Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ser Gly Thr Trp
180 185 190

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Met
195 200 205

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Ala Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Asn Arg Leu Gln Pro
225 230 235 240

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1527
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1527
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Glu Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val His
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
145 150 155 160

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ala Leu Ala Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala
180 185 190

Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245

<210> 1528
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1528
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Glu Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Gly
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Val His Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Asp Ala
115 120 125

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser
165 170 175

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser
180 185 190

Ser Ala Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Pro Pro Lys Leu
195 200 205

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ser Ser Tyr
245 250 255

Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1529
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1529
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Gly Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Ile Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
130 135 140

Val Met Thr Gln Thr Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg
145 150 155 160

Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ser Ser His Ser Val Leu Tyr Asn Arg Asn
165 170 175

Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
180 185 190

Lys Leu Leu Phe Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val Pro Asp
195 200 205

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
210 215 220

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Gln
225 230 235 240

Thr Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Asn
245 250 255

<210> 1530
<211> 499
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1530

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser
                85                  90                  95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Ala Gly Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr
        115                 120                 125

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Ile Thr Val Ser Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Asp Ser Leu Ala Val
                165                 170                 175

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ser Ser His Ser Val
            180                 185                 190

Leu Tyr Asn Arg Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
        195                 200                 205
```

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Phe Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Lys
210 215 220

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
225 230 235 240

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe
245 250 255

Cys Gln Gln Thr Gln Thr Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg
260 265 270

Leu Glu Ile Asn Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
275 280 285

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
290 295 300

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
305 310 315 320

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
325 330 335

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
340 345 350

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
355 360 365

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
370 375 380

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
385 390 395 400

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
405 410 415

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
420 425 430

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
435 440 445

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
450 455 460

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
465 470 475 480

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
485 490 495

Pro Pro Arg

<210> 1531
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1531
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Gly Trp Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Ser Ile Arg Tyr Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Ile Leu Gln Asn Gly
180 185 190

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu
210 215 220

Gln Thr Tyr Thr Thr Pro Asp Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240

Lys

<210> 1532
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1532

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Gln Asn Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
                85                  90                  95

Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Trp Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
        115                 120                 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Arg Met
145                 150                 155                 160
```

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Tyr Tyr Leu Ser Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser
195 200 205

Ile Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Thr Tyr Thr Thr Pro Asp Phe Gly Pro Gly
245 250 255

Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 1533
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1533
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Thr Thr Ser Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu
180 185 190

Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 1534
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1534
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Thr Thr Ser Tyr Ala Phe Asp Ile
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160

Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp Leu
180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr
195 200 205

Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
225 230 235 240

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser Pro Tyr
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1535
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1535

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asp Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Tyr Ile Gly Arg Ser Gly Ser Ser Met Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Ala Ser Pro Val Val Ala Ala Thr Glu Asp Phe Gln His Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val
    130                 135                 140

Met Thr Gln Thr Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145                 150                 155                 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Asn Tyr Leu Ala
                165                 170                 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Leu Phe Gly
            180                 185                 190
```

Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Arg Leu Glu Pro Glu Asp
210 215 220

Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ala Pro Val Thr Phe
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 1536
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1536
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Ile Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Gly Arg Ser Gly Ser Ser Met Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Pro Val Val Ala Ala Thr Glu Asp
115 120 125

Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser
165 170 175

Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr
180 185 190

Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
195 200 205

Leu Leu Leu Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Arg
225 230 235 240

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser
245 250 255

Ala Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1537
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1537

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Ala Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Gly Tyr
            20                  25                  30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Arg Ala Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Thr Ala Ser Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Tyr Leu 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
    130                 135                 140

Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145                 150                 155                 160
```

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Asn Ile Trp Leu Ala
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Ala Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp
210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Tyr Pro Leu Thr Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
245

<210> 1538
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1538
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Arg Ala Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Arg Gly Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Arg Ala
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Ala Ser Cys Gly Gly Asp Cys Tyr
115 120 125

Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Thr Leu Ser Ala
165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val
180 185 190

Asn Ile Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Lys Ser Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
225 230 235 240

Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser
245 250 255

Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1539
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1539
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Lys Asp Gly Ser Ser Ser Trp Ser Trp Gly Tyr 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 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp
130 135 140

Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Thr Thr Cys Gln
145 150 155 160

Gly Asp Ala Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Met Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
180 185 190

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asp Ser Gly Asp Thr Ala Ser
195 200 205

Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
210 215 220

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Tyr Pro Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Thr Val Leu

<210> 1540
<211> 488
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1540
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Gly Ser Ser Ser Trp Ser Trp Gly
115 120 125

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser
145 150 155 160

Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val
165 170 175

Arg Thr Thr Cys Gln Gly Asp Ala Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Met Leu Val Ile Tyr Gly Lys
195 200 205

Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asp Ser
210 215 220

Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
225 230 235 240

Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Tyr Pro Val Phe
245 250 255

Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385 390 395 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 1541
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1541
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Ser Ser Trp Tyr Gly Gly Gly Ser Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln
130 135 140

Glu Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys
145 150 155 160

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Phe Gly Arg Ser Arg Arg Pro
180 185 190

Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala
195 200 205

Ser Leu Ile Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
210 215 220

Cys Asn Ser Arg Asp Asn Thr Ala Asn His Tyr Val Phe Gly Thr Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 1542
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1542

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Thr Gly
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
                85                  90                  95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Ser Ser Trp Tyr Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
145                 150                 155                 160

Ser Glu Leu Thr Gln Glu Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr
                165                 170                 175

Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
            180                 185                 190
```

```
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Phe Gly
        195                 200                 205

Arg Ser Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser
    210                 215                 220

Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Ile Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp
225                 230                 235                 240

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Asn Thr Ala Asn His Tyr
                245                 250                 255

Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala
            260                 265                 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
        275                 280                 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
    290                 295                 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305                 310                 315                 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
                325                 330                 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
            340                 345                 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
        355                 360                 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
    370                 375                 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385                 390                 395                 400
```

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1543
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1543
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Ser Ser Trp Tyr Gly Gly Gly Ser Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln
130 135 140

Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys
145 150 155 160

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro
180 185 190

Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala
195 200 205

Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
210 215 220

Cys Asn Ser Arg Gly Ser Ser Gly Asn His Tyr Val Phe Gly Thr Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Thr Val Leu
245

<210> 1544
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1544

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Thr Gly
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
                85                  90                  95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Ser Ser Trp Tyr Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
145                 150                 155                 160
```

Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr
165 170 175

Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
180 185 190

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly
195 200 205

Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp
225 230 235 240

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Gly Ser Ser Gly Asn His Tyr
245 250 255

Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1545
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1545
Gln Val Gln Leu Val 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

```
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
        35                  40                  45

Ser Arg Ile Asn Ser Asp Gly Ser Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala 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

Val Arg Thr Gly Trp Val Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp
            100                 105                 110

Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
    130                 135                 140

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
145                 150                 155                 160

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu
                165                 170                 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
            180                 185                 190

Asp Val Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Gly
        195                 200                 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
    210                 215                 220
```

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Trp
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245 250

<210> 1546
<211> 495
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1546
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asn Ser Asp Gly Ser Ser Thr Ser
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Thr Gly Trp Val Gly Ser Tyr Tyr Tyr
115 120 125

```
Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val
            180                 185                 190

Ser Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        195                 200                 205

Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Val Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
    210                 215                 220

Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
225                 230                 235                 240

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser
                245                 250                 255

Asn Trp Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            260                 265                 270

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
        275                 280                 285

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
    290                 295                 300

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
305                 310                 315                 320

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
                325                 330                 335
```

```
Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
            340                 345                 350

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
        355                 360                 365

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
    370                 375                 380

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln
385                 390                 395                 400

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
                405                 410                 415

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
            420                 425                 430

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
        435                 440                 445

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
    450                 455                 460

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
465                 470                 475                 480

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
                485                 490                 495
```

<210> 1547
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1547

```
Gln Val Gln Leu Val 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 Ser 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 Lys Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Gly 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 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
    130                 135                 140

Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145                 150                 155                 160

Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Thr Lys Tyr Leu Gly
                165                 170                 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp
            180                 185                 190
```

Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Arg Leu Glu Pro Glu Asp
210 215 220

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro Leu Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
245 250

<210> 1548
<211> 494
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1548
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val
20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
115 120 125

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser
165 170 175

Pro Gly Glu Arg Ala Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr
180 185 190

Thr Lys Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Arg
225 230 235 240

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly
245 250 255

Ser Pro Leu Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr
260 265 270

Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
275 280 285

Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
290 295 300

Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
305 310 315 320

Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
325 330 335

Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
340 345 350

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
355 360 365

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
370 375 380

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn
385 390 395 400

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
405 410 415

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
420 425 430

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
435 440 445

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
465 470 475 480

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1549
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1549

```
Gln Val Gln Leu Val 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


Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45


Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 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 Lys Arg Glu Ala Ala Ala Gly His Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
            100                 105                 110


Gly Arg 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
    130                 135                 140


Arg Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145                 150                 155                 160
```

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala
180 185 190

Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Leu Thr Phe
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 1550
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1550
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

```
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
                85                  90                  95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Arg Glu Ala Ala Ala Gly His Asp Trp
        115                 120                 125

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Ser Asp Ile Arg Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
                165                 170                 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
            180                 185                 190

Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
        195                 200                 205

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
    210                 215                 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
225                 230                 235                 240

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser
                245                 250                 255

Ile Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr
            260                 265                 270
```

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1551
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1551
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Trp Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Asn Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Arg Val Thr Thr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly
225 230 235 240

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245

<210> 1552
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1552
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Trp Ala Glu Val
20 25 30

```
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
                85                  90                  95

Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Asn Leu Arg Ser Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Arg Val Thr Thr Gly Tyr Phe
        115                 120                 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
                165                 170                 175

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
            180                 185                 190

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
        195                 200                 205

Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    210                 215                 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225                 230                 235                 240
```

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro
245 250 255

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1553
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1553
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gly Asp Thr Ser Thr Arg His
20 25 30

Tyr Ile His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Thr Thr Gly Pro Ala Thr Gly Ser Pro Ala Tyr
50 55 60

Ala Gln Met Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
65 70 75 80

Arg Thr Val Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Phe Glu Asp Thr Ala
85 90 95

```
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Val Gly Arg Ser Ala Pro Tyr Tyr
            100                 105                 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
145                 150                 155                 160

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser
                165                 170                 175

Asp Tyr Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
            180                 185                 190

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
        195                 200                 205

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Tyr Leu
    210                 215                 220

Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
                245                 250
```

<210> 1554
<211> 497
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1554

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30

Arg Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gly Asp
        35                  40                  45

Thr Ser Thr Arg His Tyr Ile His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Gly Pro Glu Trp Met Gly Val Ile Asn Pro Thr Thr Gly Pro Ala Thr
65                  70                  75                  80

Gly Ser Pro Ala Tyr Ala Gln Met Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr
                85                  90                  95

Arg Asp Thr Ser Thr Arg Thr Val Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg
            100                 105                 110

Phe Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Val Gly Arg
        115                 120                 125

Ser Ala Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
    130                 135                 140

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
                165                 170                 175

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
            180                 185                 190

Ser Gln Gly Ile Ser Asp Tyr Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
        195                 200                 205
```

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly
210 215 220

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
225 230 235 240

Thr Ile Ser Tyr Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
245 250 255

Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp
260 265 270

Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
275 280 285

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
290 295 300

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
305 310 315 320

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
325 330 335

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
340 345 350

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
355 360 365

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
370 375 380

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
385 390 395 400

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
405 410 415

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
420 425 430

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
435 440 445

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
450 455 460

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
465 470 475 480

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
485 490 495

Arg

<210> 1555
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1555
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

```
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Leu Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ile Arg Ser Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Tyr Phe Asp Asn 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
    130                 135                 140

Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145                 150                 155                 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Asn Ile Trp Leu Ala
                165                 170                 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
        195                 200                 205

Ser Gly Ala Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp
    210                 215                 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Tyr Pro Leu Thr Phe
225                 230                 235                 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
                245
```

<210> 1556
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1556
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Thr
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Leu Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Arg Ser Cys Gly Gly Asp Cys Tyr
115 120 125

Tyr Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val
180 185 190

Asn Ile Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Lys Ser Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
225 230 235 240

Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser
245 250 255

Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr
260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1557
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1557
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

```
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30

Gly Val His Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Leu Ala Leu Ile Ser Trp Ala Asp Asp Lys Arg Tyr Arg Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Arg Ser Arg Leu Asp Ile Thr Arg Val Thr Ser Lys Asp Gln Val
65                  70                  75                  80

Val Leu Ser Met Thr Asn Met Gln Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Leu Gln Gly Phe Asp Gly Tyr Glu Ala Asn Trp Gly Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr
    130                 135                 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly Asp Arg Val Thr Ile
145                 150                 155                 160

Thr Cys Arg Ala Ser Arg Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala Trp Tyr Gln
                165                 170                 175

Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
        195                 200                 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr
    210                 215                 220
```

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Asp Ile Lys
245

<210> 1558
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1558
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu
20 25 30

Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe
35 40 45

Ser Leu Ser Thr Ala Gly Val His Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro
50 55 60

Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala Leu Ile Ser Trp Ala Asp Asp Lys
65 70 75 80

Arg Tyr Arg Pro Ser Leu Arg Ser Arg Leu Asp Ile Thr Arg Val Thr
85 90 95

Ser Lys Asp Gln Val Val Leu Ser Met Thr Asn Met Gln Pro Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Leu Gln Gly Phe Asp Gly Tyr Glu Ala
115 120 125

Asn Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
165 170 175

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Gly Ile Ser Ser Ala
180 185 190

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Glu Pro
225 230 235 240

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Trp
245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1559
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1559

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Thr Pro Tyr Asn Gly Ala Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Asp Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Arg Gly Phe Asp Tyr 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 Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
    130                 135                 140

Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
145                 150                 155                 160

Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser
                165                 170                 175

Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
            180                 185                 190
```

Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Ser Val Glu Ala Glu Asp Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
210 215 220

Ser Gly Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235

<210> 1560
<211> 383
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1560
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu
20 25 30

Glu Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys
50 55 60

Ser Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Thr Pro Tyr Asn Gly Ala Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Asp Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser
100 105 110

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Arg Gly Phe Asp
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Glu Leu Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
165 170 175

Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln
180 185 190

Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
195 200 205

Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Asn Ser
210 215 220

Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu Asp Asp Ala Thr Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr
245 250 255

Lys Leu Glu Ile Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
370 375 380

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種CRBN (塞勒布隆(cereblon))結合多肽，其包含SEQ ID NO: 1或3之胺基酸序列。

【請求項2】

一種融合多肽，其包含：

(i) 第一多肽，其係包含SEQ ID NO: 1或3之胺基酸序列或由SEQ ID NO: 1或3之胺基酸序列所組成之CRBN結合多肽；及

(ii) 第二多肽。

【請求項3】

一種融合多肽，其包含：

(i) 第一多肽，其係包含IKZF3 (SEQ ID NO: 19)之45至65個胺基酸殘基且包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之CRBN結合多肽；及

(ii) 第二多肽。

【請求項4】

如請求項3之融合多肽，其中：

(a) 該CRBN結合多肽包含IKZF3 (SEQ ID NO: 19)之50至65個或55至65個胺基酸殘基；及/或

(b) 該CRBN結合多肽進一步包含SEQ ID NO: 11之胺基酸殘基。

【請求項5】

如請求項2至4中任一項之融合多肽，其中：

(i) 該CRBN結合多肽及該第二多肽藉由肽鍵連接；

(ii) 該第二多肽與該CRBN結合多肽直接或間接連接；

(iii) 該CRBN結合多肽及該第二多肽經由連接子以可操作方式連接；及/或

(iv) 該CRBN結合多肽與該第二多肽之C端或N端連接。

【請求項6】

如請求項5之融合多肽，其中該連接子為甘胺酸-絲胺酸連接子，或包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列。

【請求項7】

如請求項2至4中任一項之融合多肽，其中：

該融合多肽在無來那度胺(lenalidomide)或泊利度胺(pomalidomide)或其醫藥學上可接受之鹽存在下之降解不超過該融合多肽在來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽存在下之降解的70%。

【請求項8】

如請求項7之融合多肽，其中：

(a) 該降解係藉由西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測；

(b) 該融合多肽之該降解係在來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽存在下由泛素化介導；及/或

(c) 該降解係在哺乳動物細胞中量測。

【請求項9】

如請求項2至4中任一項之融合多肽，其中該融合多肽進一步包含降解域，其中該降解域藉由異源蛋白酶裂解位點與該CRBN結合多肽及該第二多肽分隔開。

【請求項10】

如請求項9之融合多肽，其中：

(i) 該降解域在穩定化合物的存在下表達時，呈現出較不易藉由胞內降解路徑降解的穩定構形；及/或

(ii) 該降解域具有與該融合多肽之第一表現量相關的第一狀態及與該融合多肽之第二表現量相關的第二狀態，其中在穩定化合物存在下該第二量相對於該第一量增加。

【請求項11】

如請求項10之融合多肽，其中：

(a) 在穩定化合物存在下，該第二量相對於該第一量增加至少2倍；及/或

(b)在無該穩定化合物存在下，該融合多肽係藉由細胞降解路徑降解。

【請求項12】

如請求項11之融合多肽，其中在無該穩定化合物存在下，至少50%之該融合多肽被降解；及/或該降解係藉由西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【請求項13】

如請求項9之融合多肽，其中該降解域係雌激素受體(ER)域、FKB蛋白(FKBP)域或二氫葉酸還原酶(DHFR)域。

【請求項14】

如請求項13之融合多肽，其中：

(a) 該降解域為雌激素受體(ER)域，且該降解域包含與SEQ ID NO: 46或48至少95%一致的胺基酸序列；

(b) 該降解域為FKB蛋白(FKBP)域，且該降解域包含與SEQ ID NO:

50至少95%一致的胺基酸序列；或

(c) 該降解域為二氫葉酸還原酶(DHFR)域，且該降解域包含與SEQ ID NO: 51至少95%一致的胺基酸序列。

【請求項15】

如請求項13之融合多肽，其中：

(a) 當該降解域為ER域時，該穩定化合物為巴多昔芬(bazedoxifene)或4-羥基他莫昔芬(4-hydroxy tamoxifen)(4-OHT)或其醫藥學上可接受之鹽；

(b) 當該降解域為FKBP域時，該穩定化合物為Shield-1或其醫藥學上可接受之鹽；或

(c) 當該降解域為DHFR域時，該穩定化合物為甲氧苄啶(trimethoprim)或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項16】

如請求項9之融合多肽，其中該異源蛋白酶裂解位點由哺乳動物胞內蛋白酶裂解。

【請求項17】

如請求項9之融合多肽，其中該異源蛋白酶裂解位點由選自由以下組成之群的蛋白酶裂解：弗林、PCSK1、PCSK5、PCSK6、PCSK7、組織蛋白酶B、顆粒酶B、XA因子、腸激酶、基因酶、分選酶、Prescission蛋白酶、凝血酶、TEV蛋白酶及彈性蛋白酶1。

【請求項18】

如請求項9之融合多肽，其中該異源蛋白酶裂解位點包含具有選自由以下組成之群的裂解模體的序列：Arg-X-Lys/Arg-Arg共同模體(X可為任

何胺基酸；SEQ ID NO: 52)、Arg-X-X-X-Lys/Arg-Arg共同模體(X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 53)、Arg-Arg-X共同模體(SEQ ID NO: 54)、Ile-Glu-Pro-Asp-X共同模體(SEQ ID NO: 55)、Ile-Glu/Asp-Gly-Arg (SEQ IDNO: 56)、Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (SEQ ID NO: 57)、Pro-Gly-Ala-Ala-His-Tyr (SEQ ID NO: 58)、Leu-Pro-X-Thr-Gly/Ala共同模體(SEQ ID NO: 59)、Leu-Glu-Val-Phe-Gln-Gly-Pro (SEQ ID NO: 60)、Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser (SEQ ID NO: 61)、Glu-Asn-Leu-Tyr-Phe-Gln-Gly (SEQ ID NO: 62)及[Ala/Gly/Ser/Val]-X (X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 63)。

【請求項19】

如請求項9之融合多肽，其中該異源蛋白酶裂解位點由弗林裂解。

【請求項20】

如請求項19之融合多肽，其中該異源蛋白酶裂解位點包含選自由以下組成之群的弗林裂解位點：RTKR (SEQ ID NO: 123)；GTGAEDPRPSRKRRSLGDVG (SEQ ID NO: 125)；GTGAEDPRPSRKRR (SEQ ID NO: 127)；LQWLEQQVAKRRTKR (SEQ ID NO: 129)；GTGAEDPRPSRKRRSLGG (SEQ ID NO: 131)；GTGAEDPRPSRKRRSLG (SEQ ID NO: 133)；SLNLTESHNSRKKR (SEQ ID NO: 135)；CKINGYPKRGRKRR (SEQ ID NO: 137)；及SARNRQKR (SEQ ID NO: 34)。

【請求項21】

如請求項9之融合多肽，其中該異源蛋白酶裂解位點由哺乳動物胞外蛋白酶裂解。

【請求項22】

如請求項21之融合多肽，其中該哺乳動物胞外蛋白酶係選自由以下組成之群：XA因子、腸激酶、基因酶、分選酶、Prescission蛋白酶、凝血酶及TEV蛋白酶及彈性蛋白酶1。

【請求項23】

如請求項21之融合多肽，其中該異源蛋白酶裂解位點包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：Ile-Glu/Asp-Gly-Arg (SEQ ID NO: 56)、Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (SEQ ID NO: 57)、Pro-Gly-Ala-Ala-His-Tyr (SEQ ID NO: 58)、Leu-Pro-X-Thr-Gly/Ala共同模體(SEQ ID NO: 59)、Leu-Glu-Val-Phe-Gln-Gly-Pro (SEQ ID NO: 60)、Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser (SEQ ID NO: 61)、Glu-Asn-Leu-Tyr-Phe-Gln-Gly (SEQ ID NO: 62)及[Ala/Gly/Ser/Val]-X (X可為任何胺基酸；SEQ ID NO: 63)。

【請求項24】

如請求項2至4中任一項之融合多肽，其中該第二多肽為細胞質或細胞核多肽。

【請求項25】

如請求項2至4中任一項之融合多肽，其中該第二多肽為跨膜多肽。

【請求項26】

一種核酸分子，其編碼如請求項1之CRBN結合多肽或如請求項2至25中任一項之融合多肽。

【請求項27】

一種載體，其包含如請求項26之核酸分子。

【請求項28】

一種病毒粒子，其包含如請求項27之載體。

【請求項29】

一種細胞，其包含如請求項1之CRBN結合多肽或如請求項2至25中任一項之融合多肽、如請求項26之核酸分子或如請求項27之載體。

【請求項30】

如請求項29之細胞，其中該細胞：

(i) 為哺乳動物細胞；

(ii)包含CRISPR/Cas系統之組分；及/或

(iii)包含泛素接合酶複合物，其中該泛素接合酶複合物包含CRBN。

【請求項31】

如請求項30之細胞，其中：

(i) 該哺乳動物細胞為人類T細胞、人類NK細胞或人類癌細胞；及/或

(ii) 該泛素接合酶複合物為E3泛素接合酶複合物。

【請求項32】

如請求項29至31中任一項之細胞，其中該細胞包含如請求項2至8、24及25中任一項之該融合多肽，或該細胞包含編碼如請求項2至8、24及25中任一項之該融合多肽的核酸分子，其中當該細胞與來那度胺(lenalidomide)或泊利度胺(pomalidomide)或其醫藥學上可接受之鹽接觸時：

(a) 相較於該融合多肽在該細胞未與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽接觸時之降解，該融合多肽之降解增加；或

(b)該融合多肽之表現量不超過該融合多肽在該細胞未與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽接觸時之表現量之70%。

【請求項33】

如請求項32之細胞，其中：

(a) 相較於該融合多肽在該細胞未與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽接觸時之降解，該融合多肽之降解增加至少1.5倍；及/或

(b) 該降解及/或表現量係藉由西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【請求項34】

如請求項29至31中任一項之細胞，其中該細胞包含如請求項9至25中任一項之該融合多肽，或該細胞包含編碼如請求項9至25中任一項之該融合多肽的核酸分子，其中在無穩定化合物存在下，該融合多肽係藉由細胞降解路徑降解。

【請求項35】

如請求項34之細胞，其中：

(a) 在無穩定化合物存在下，至少50%之該融合多肽被降解；及/或

(b) 該降解係藉由西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【請求項36】

如請求項34之細胞，其中：

(i) 該細胞進一步包含能夠裂解該異源蛋白酶裂解位點之蛋白酶；

(ii) 該細胞進一步包含該穩定化合物；

(iii) 該穩定化合物為巴多昔芬或其醫藥學上可接受之鹽；

(iv) 當該細胞與該穩定化合物及來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽接觸時，相較於該融合多肽在該細胞僅與該穩定化合物而不與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽接觸時之降解，該融合多肽

之降解增加；及/或

(v) 該細胞包含來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項37】

如請求項36之細胞，其中當該細胞與該穩定化合物及來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽接觸時，相較於該融合多肽在該細胞僅與該穩定化合物而不與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽接觸時之降解，該融合多肽之降解增加至少1.5倍；及/或該降解係藉由西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【請求項38】

一種醫藥組合物，其包含如請求項2至25中任一項之該融合多肽或如請求項29至37中任一項之該細胞，及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑。

【請求項39】

一種降解融合多肽之方法，其包含使如請求項2至8、24及25中任一項之該融合多肽或包含該融合多肽之細胞與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【請求項40】

如請求項39之方法，其中：

(i) 在來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽存在下，相對於該融合多肽在無來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽存在下之表現量，該融合多肽之表現量減少；及/或

(ii) 該融合多肽或該細胞與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽離體或活體內接觸。

【請求項41】

如請求項40之方法，其中在來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽存在下，相對於該融合多肽在無來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽存在下之表現量，該融合多肽之表現量減少至少20%；及/或該表現量係藉由西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【請求項42】

一種調節融合多肽之表現的方法，其包含：

(i)使如請求項9至25中任一項之該融合多肽或包含該融合多肽之細胞與穩定化合物接觸，其中：

(a) 在該穩定化合物存在下相較於該融合多肽在無該穩定化合物存在下之表現量，該融合多肽之表現量增加；及/或

(b) 該穩定化合物為巴多昔芬或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項43】

如請求項42之方法，其中在步驟(i)之後，該方法一步包含：

(ii)使該融合多肽或包含該融合多肽之該細胞與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽接觸，其中在來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽存在下，相對於該融合多肽在步驟(i)後及步驟(ii)前的表現量，該融合多肽之表現量減少。

【請求項44】

如請求項43之方法，其中：

(a) 在步驟(ii)前，在該穩定化合物存在下，相較於該融合多肽在無該穩定化合物存在下之表現量，該融合多肽之表現量增加至少1.5倍；

(b) 在來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽存在下，相對於

該融合多肽在步驟(i)後及步驟(ii)前的表現量，該融合多肽之表現量減少至少20%；

(c) 該融合多肽與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽及/或該穩定化合物離體或活體內接觸；及/或

(d) 該表現量係藉由西方墨點分析或流動式細胞測量術分析所量測。

【請求項45】

一種製備細胞之方法，其中：

(i) 該細胞係如請求項29至37中任一項之細胞，該方法包含提供細胞，例如具有如請求項26之核酸分子、請求項27之載體的細胞或請求項28之病毒粒子之免疫效應細胞；或

(ii) 該方法包含提供細胞，該細胞包含編碼如請求項2至25中任一項之融合多肽之核酸分子及該該細胞與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽離體(活體外)接觸。

【請求項46】

一種包含如請求項2至8、24及25中任一項之該融合多肽的細胞之用途，其係用於製備治療個體的病症的藥劑，其中該治療包含向該個體投與有效量之該細胞從而治療該病症。

【請求項47】

如請求項46之用途，其中該細胞在投與之前與或不與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽離體(活體外)接觸，其中：

(i) 在來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽存在下，相對於該融合多肽在該細胞與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽離體接觸前的表現量，該融合多肽之表現量減少至少20%；

(ii) 在該細胞與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽離體接觸之後及在向該個體投與該細胞之前，接觸該細胞的來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽之量降低；及/或

(iii)在投與該細胞後，該治療進一步包含向該個體投與有效量之來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

(a) 相對於該融合多肽在投與該細胞後及投與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽前的表現量，來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽之該投與使該融合多肽之表現量降低；

(b) 來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽之該投與減少或阻止副作用；

(c) 該治療進一步包含在投與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽後，中斷來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽之該投與，其中來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽之該投與之該中斷治療或阻止復發；及/或

(d) 來那度胺或其醫藥上可接受之鹽係以每日2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg或25 mg投與至該個體。

【請求項48】

一種來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療個體中表現如請求項2至8、24及25之融合多肽之細胞的副作用之藥劑，其中該個體具有病症且包含該細胞，進一步其中該治療包含：

(i)向該個體投與有效量之來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項49】

如請求項48之用途，其中：

(a) 相對於該融合多肽在來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽之該投與之前的表現量，來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽之該投與使該融合多肽之表現量降低至少20%；

(b) 在步驟(i)之後，該治療進一步包含步驟(ii) 中斷來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽之該投與，其中來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽之該投與之該中斷治療或阻止復發；

(c) 在步驟(ii)之後，該治療進一步包含步驟(iii) 重複步驟(i)及/或(ii)，藉此治療該病症；及/或

(d) 該來那度胺或其醫藥學上可接受之鹽係以每天2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg或25 mg投與至該個體。

【請求項50】

一種以下之組合之用途：

(1) 如請求項15所界定之穩定化合物，及

(2) 有效量之包含如請求項9至25中任一項之該融合多肽的細胞，其係用於製備治療個體的病症的藥劑，其中該治療包含(i) 投與該組合至該個體。

【請求項51】

如請求項50之用途，其中：

(a) 在步驟(i)之後，該治療進一步包含步驟(ii) 中斷該穩定化合物之該投與，其中：

(I)該個體對步驟(i)之該治療產生反應，及/或

(II)該穩定化合物之該投與之該中斷係回應於該個體對步驟(i)之

該治療之反應；

(b) 在步驟(i)之後，該治療進一步包含步驟(iii) 中斷該穩定化合物之該投與，其中該穩定化合物之該投與之該中斷減少或阻止副作用；或

(c) 在步驟(i)之後，該治療進一步包含步驟之(iv) 中斷該穩定化合物之該投與及向該個體投與有效量之來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

(I)步驟(iv)減少或阻止副作用或急性毒性；

(II)在步驟(iv)之後，步驟(v) 中斷來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽之該投與；及/或

(III)來那度胺或其醫藥學上可接受之鹽係以每天2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg或25 mg投與。

【請求項52】

如請求項51之用途，其中：

(a) 該融合多肽在該穩定化合物存在下之該表現量比該融合多肽在無該穩定化合物存在下之該表現量高至少1.5倍；

(b) 該治療在步驟(ii)、(iii)、(iv)或(v)之後進一步包含步驟(vi) 投與有效量之該穩定化合物，其中：

(I)該穩定化合物之該投與治療或阻止腫瘤復發；

(II)在步驟(vi)之後，該治療進一步包含步驟(vii) 重複步驟(iii)、(iv)、(v)或(vi)，藉此治療該病症；

(c) 該治療在步驟(i)之前，該治療進一步包含步驟(viii) 使該細胞與如請求項15所界定之穩定化合物離體接觸；

(d) 該細胞在投與之前未與該穩定化合物離體接觸；及/或

(e) 該細胞在投與之前未與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽離體接觸。

【請求項53】

如請求項2至25中任一項之融合多肽、請求項26之核酸分子、請求項27之載體、請求項28之病毒粒子、請求項29至37中任一項之細胞或請求項38之醫藥組合物，其用作藥物。

【請求項54】

一種如請求項2至25中任一項之融合多肽、如請求項26之核酸分子、如請求項27之載體、如請求項28之病毒粒子、如請求項29至37中任一項之細胞或如請求項38之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於治療個體的病症之藥劑。

【請求項55】

如請求項46至52及54中任一項之用途，其中該病症為與腫瘤抗原之表現相關之疾病。

【請求項56】

如請求項46至52及54中任一項之用途，其中該病症為癌症、自體免疫疾病或發炎性病症。

【請求項57】

如請求項56之用途，其中：

(a) 該癌症為間皮瘤、肺癌、胰臟癌、食道腺癌、卵巢癌、乳癌、結腸直腸癌、膀胱癌或其任何組合；或

(b) 該癌症為血液癌。

【請求項58】

如請求項57之用途，其中：

(i) 該血液癌係白血病或淋巴瘤；

(ii) 該間皮瘤為惡性胸膜間皮瘤，或在至少一個先前標準療法後具有進展之個體的間皮瘤；

(iii) 該肺癌為非小細胞肺癌、小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌或大細胞肺癌；

(iv) 該胰臟癌為胰管腺癌或轉移性胰管腺癌(PDA)，或在至少一個先前標準療法後具有進展之個體的胰臟癌；及/或

(v) 該卵巢癌為漿液性上皮卵巢癌，或在至少一個先前標準療法方案之後具有進展之個體的卵巢癌。

【請求項59】

如請求項56之用途，其中該癌症係：慢性淋巴球性白血病(CLL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、多發性骨髓瘤、急性淋巴白血病(ALL)、霍奇金氏淋巴瘤、B細胞急性淋巴白血病(BALL)、T細胞急性淋巴白血病(TALL)、小淋巴球性白血病(SLL)、B細胞前淋巴球性白血病、母細胞性漿細胞樣樹突狀細胞腫瘤、勃奇氏淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性發炎相關DLBCL、慢性骨髓性白血病、骨髓增生性腫瘤、濾泡性淋巴瘤、兒童濾泡性淋巴瘤、毛細胞白血病、小細胞或大細胞濾泡性淋巴瘤、惡性淋巴增生病況、MALT淋巴瘤(結外黏膜相關淋巴組織邊緣區淋巴瘤)、邊緣區淋巴瘤、骨髓發育不良、骨髓發育不良症候群、非霍奇金氏淋巴瘤、漿母細胞淋巴瘤、漿細胞樣樹突狀細胞腫瘤、華氏巨球蛋白血症、脾邊緣區淋巴瘤、脾淋巴瘤/白血病、脾紅髓彌漫性小B細胞淋巴瘤、毛細胞白血病變型、淋巴漿細胞淋巴瘤、重鏈病、漿細胞骨髓瘤、孤立性骨漿細胞瘤、骨外漿細胞瘤、結內邊緣區淋巴瘤、兒童結內邊緣區淋巴瘤、原發性

皮膚濾泡中心淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫、原發性縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、ALK+大B細胞淋巴瘤、產生自HHV8相關多中心卡斯特萊曼病之大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、急性骨髓白血病(AML)或無法分類之淋巴瘤。

【請求項60】

如請求項54之用途，其中：

(i) 該細胞為該個體自體的或同種異體的；及/或

(ii) 在投與來那度胺或泊利度胺或其醫藥學上可接受之鹽之前，該個體經投與表現至少一種如請求項2至25中任一項之融合多肽的細胞。

交易波浪濃度
交易波浪濃度
OSAL
OSAL
OSAL

C3N W ::K23C
C3N KO ::K23C
100
10
1
0.1
0.01
DMSO
100 :MG132
100
10
1
0.1
0.01
DMSO
100 :MG132
0.001
0.01
0.1
1
10
100
DMSO

圖2

(第33)
OSAC
136 180
236 249
136 180
236 249 KZA3
136 180
236 249 KZA3
136 180
MAI:K
136 170
MAI:K
140 170
MAI:K
141 168
MAI:K
145 155
MAI:K
Nano.xg
(冰淇淋)
Nano.xg
(冰淇淋)
KZF3 '45'55
KZF3 '45'70
KZF3 '40'63
KZF3 '40'70
KZF3 '36'80
KZF3 '36'80
KZF3 '36'80及236249

【圖式】
交流及波濃度(μV)
Nano-ac
自動定
交流及波濃度(μV)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
100 :MG1832
DMSO

【圖式】

交流及波濃度(μV)
Nano-ac
自動定
DMSO

圖式
化合物
抗菌活性
0.01
0.1
1
10
100
抗菌活性(μM)
化合物
對照組
DMSO
4小時
4小時+MG132
4小時
細胞
培養基
對照組
化合物
抗菌活性(μM)
100
10
1
0.1
0.01
化合物
圖式

不含藥液之KZZ3、36-、80及236-249_VTT
24小時
DMSO
10 -HMGB2
0.1
0.01
0.001
0.1
1
10
灰汙度波濃度(μM)
VTT (TAG)
活動度
【圖6A】
不含藥液之KZZ3、36-、80及236-249_VTT
24小時DMSO
24小時
8小時
4小時
2小時
灰汙度波濃度(μM)
VTT (TAG)
活動度
【圖6C】
不含藥液之KZZ3、36-、80及236-249_VTT
24小時
DMSO
10 -HMGB2
0.1
1
10
灰汙度波濃度(μM)
VTT (TAG)
活動度
【圖6B】
不含藥液之KZZ3、36-、80及236-249_VTT
24小時
DMSO
10 -HMGB2
0.1
1
10
灰汙度波濃度(μM)
VTT (TAG)
活動度
【圖6D】

圖 7

KZZ3、36、80及236-249_VVC
化合物濃度
突明受體激動劑(μM)
10
1
0.1
0.01
0.001
DMSO
cVVC (FAG)
cVVC (FAG)

圖 1(c)

項目	28	44	70	35	71	105
項目AA	112	112	32	32	243	117
項目群	10	10	3	3	3	6

（表9A）

CD3ε (V5)
對照組
10
1
0.1
DMSO
CD8/CD3ε (V5)

CD3ε (V5)
對照組
10
1
0.1
DMSO
CD8/CD3ε (V5)

CD'9_KZF3'36-'80及236-249
6小說三
CD'9_EGFR'H-'80及236-249
6小說三
7圖
1圖A

CD'9_KZ'3'36-'80及236-249
24小時處理
天然CD9
CD'9_KZ'3'36-'80及236-249
'6小時處理
天然CD9

CD3ζ
TCR
MHC
MHC
CD8
CD4
APC
靶細胞
CD8+ T細胞
CD4+ T細胞
B細胞
抗體
抗原
抗原
抗原

ENVIRONMENTAL CARTS
3ZA
CAE
ENVIRONMENTAL CARTS
MVD
CAE
ENVIRONMENTAL CARTS
3ZA
CAE
改E CART
SERV
改E CART
SERV
改E CART
SERV

(12A)　(12B)　(12C)

F16
F_ON_CAR16
F_ON_CAR16_SCS
F_ON_CAR16_SCS_V5
F16
F_ON_CAR16_SCS
F_ON_CAR16_SCS_V5
F16
F_ON_CAR16_SCS
F_ON_CAR16_SCS_V5

770
768
772
CAR19_EDGE_V5
CAR19_16GS_EDGE_V5
CAR19_16GS_EDGE_V5

CAR'9_'6CS_ΞΞD-濃淵
'0 ,,,V次引皮波
2 4 6 8 '9 24
OSWCI
CAR'9 (GCSD
荒置(小
3D動圖 III
CAR'9_'6CS_ΞΞD-濃淵
24小時處理
7(,'5A)
7(,'53)
III 動圖
荒置(小

77（CA39_三D濾波_V5）
是三次元波之77
不是三次元波之77
入力
EMOR
試算名稱
完了：ここ-A
入力次元
769（CA39_6GS_三D濾波）
是三次元波之769
不是三次元波之769
入力
試算名稱
完了：23-A
入力次元

（圖6A）　（圖6B）

768 (CA19_[illegible]_ECO減量_V5)
使用效期
建議之768
不使用效期
建議之768
不一致
試管名稱
方向：ECO-A
768
676
不一致
676 (CA19_6KGS_ECO減量_V5)
使用效期
建議之676
不使用效期
建議之676
不一致
試管名稱
方向：ECO-A
676
676
不一致

第 6C 圖

第 7C 圖

770 (CAR:9_6GS_三D脉三_NOK)
定三次元波之770
不定三次元波之770
入力波形
EA-CAR
試験名称
ID
770
入力波形

(a)

770 (CAR:9_6GS_三D脉三_NOK)
定三次元波之773
不定三次元波之773
入力波形
EA-CAR
試験名称
ID
770
入力波形

(b)

77 (三)濾_CAR
定三次形波之77
不定三次形波之77
入訊次
FA_CAR
試管名稱
孔
孔
入訊次
7 (6C)

定片次引波波、不定三
3ZA之765

定片3ZA及次引波波之765

定片3ZA、不定片次引波波之
765

不定片3ZA或次引波波之765

八、步次

使用次形引擎，不使用3ZA之767
使用3ZA及次形引擎之767
使用3ZA、不使用次形引擎之767
不使用3ZA或次形引擎之767
入口匝道
出口匝道
3ZA-CAR
(GPS_ECU減少)

圖 7-73

定義3ZA及3ZA或3ZA或3ZA之766
定義3ZA及3ZA或3ZA之766
定義3ZA、3ZA或3ZA或3ZA之766
定義3ZA及3ZA或3ZA或3ZA之766
定義3ZA及3ZA或3ZA或3ZA之766
定義3ZA及

769
769 - 0.002 μV交流訊號
769 - 2 μV交流訊號
769
入口訊號

770 -2 μm交叉訊號
770
770 -0.002 μm交叉訊號
770 -2 μm交叉訊號
770
770 -0.002 μm交叉訊號

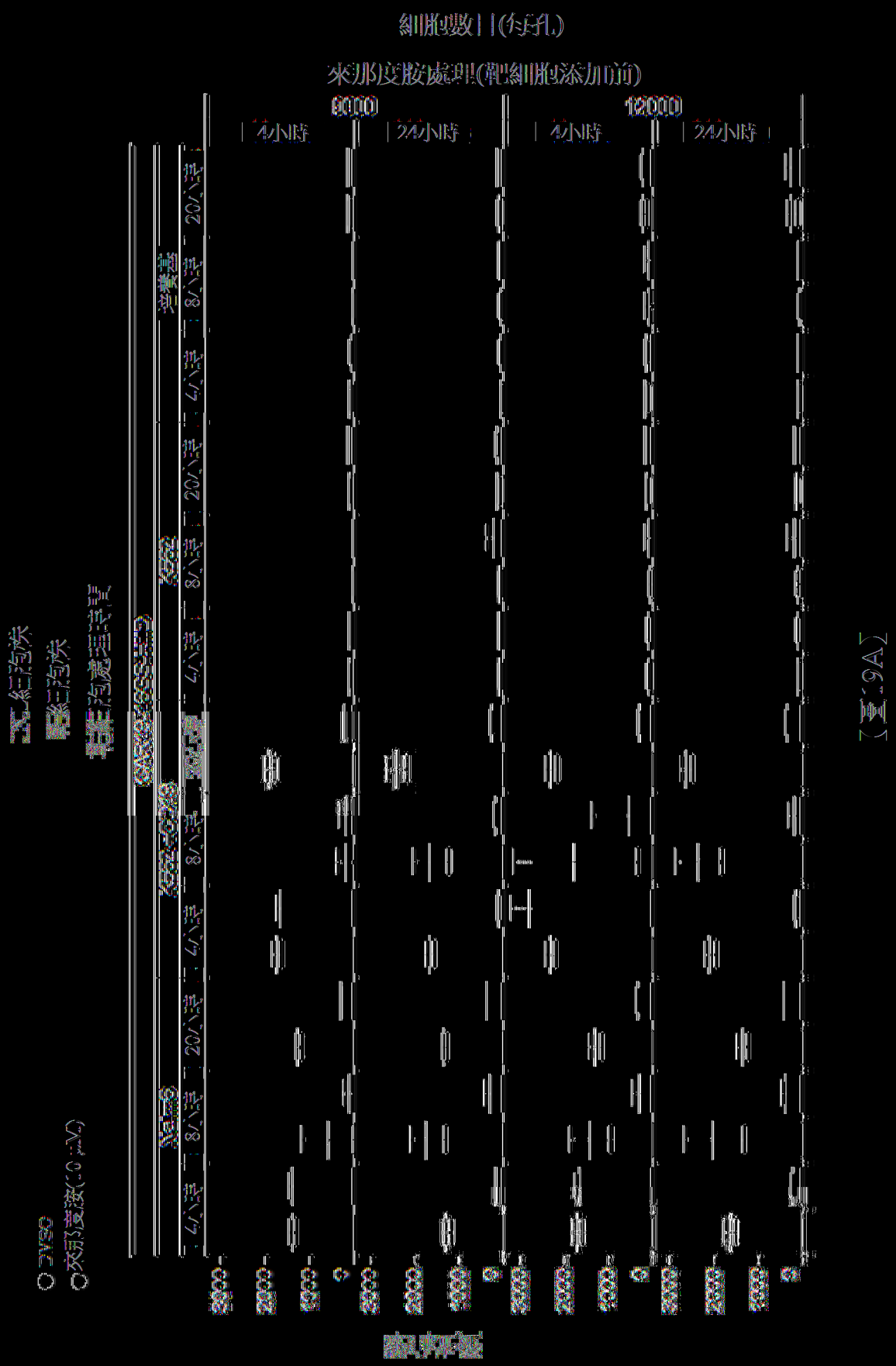
圖 8(B)

圖 7

770
定義0.0003次時域波之770
定義：...N次時域波之770
770
(a)

770 (CAR.9_'6GS_EZD減壓_Vox)
20八荒製藥
769 (CAR.9_'6GS_EZD減壓)
20八荒製藥
結泡狀及灰羽度波濤度(...V)
1.0000
0.3185
0.1001
0.0317
0.0100
0.0032
0.0010
0.0003
0.0000
1.0000
0.3185
0.1001
0.0317
0.0100
0.0032
0.0010
0.0003
0.0000

水位變化速率
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.0000
0.0003
0.0010
0.0032
0.0100
0.0317
0.1001
0.3165
1.0000
#769
0.0000
0.0003
0.0010
0.0032
0.0100
0.0317
0.1001
0.3165
1.0000
#770
電流洩及次引起波動量(mV)
769 (CAR'9_'6GS_ニゴ減ヨ)
20八完處理
770 (CAR'9_'6GS_ニゴ減ヨ_'oK)
20八完處理
圖 1


細胞數 |(个孔)
來那度胺處理(靶細胞添加前)
4000
12000
4小時
24小時
4小時
24小時
20小時
8小時
4小時
2小時
1小時
0.5小時
0.25小時
0.1小時
0小時
未處理
來那度胺處理
未處理
來那度胺處理
(一)
(二)
(三)
(四)
(五)
(六)
(七)
(八)
(九)
(十)
(十一)
(十二)
(十三)
(十四)
(十五)
(十六)
(十七)
(十八)
(十九)
(二十)
(二十一)
(二十二)
(二十三)
(二十四)
(二十五)
(二十六)
(二十七)
(二十八)
(二十九)
(三十)
(三十一)
(三十二)
(三十三)
(三十四)
(三十五)
(三十六)
(三十七)
(三十八)
(三十九)
(四十)
(四十一)
(四十二)
(四十三)
(四十四)
(四十五)
(四十六)
(四十七)
(四十八)
(四十九)
(五十)
(五十一)
(五十二)
(五十三)
(五十四)
(五十五)
(五十六)
(五十七)
(五十八)
(五十九)
(六十)
(六十一)
(六十二)
(六十三)
(六十四)
(六十五)
(六十六)
(六十七)
(六十八)
(六十九)
(七十)
(七十一)
(七十二)
(七十三)
(七十四)
(七十五)
(七十六)
(七十七)
(七十八)
(七十九)
(八十)
(八十一)
(八十二)
(八十三)
(八十四)
(八十五)
(八十六)
(八十七)
(八十八)
(八十九)
(九十)
(九十一)
(九十二)
(九十三)
(九十四)
(九十五)
(九十六)
(九十七)
(九十八)
(九十九)
(一百)
(一百一)
(一百二)
(一百三)
(一百四)
(一百五)
(一百六)
(一百七)
(一百八)
(一百九)
(一百十)
(一百十一)
(一百十二)
(一百十三)
(一百十四)
(一百十五)
(一百十六)
(一百十七)
(一百十八)
(一百十九)
(一百二十)
(一百二十一)
(一百二十二)
(一百二十三)
(一百二十四)
(一百二十五)
(一百二十六)
(一百二十七)
(一百二十八)
(一百二十九)
(一百三十)
(一百三十一)
(一百三十二)
(一百三十三)
(一百三十四)
(一百三十五)
(一百三十六)
(一百三十七)
(一百三十八)
(一百三十九)
(一百四十)
(一百四十一)
(一百四十二)
(一百四十三)
(一百四十四)
(一百四十五)
(一百四十六)
(一百四十七)
(一百四十八)
(一百四十九)
(一百五十)
(一百五十一)
(一百五十二)
(一百五十三)
(一百五十四)
(一百五十五)
(一百五十六)
(一百五十七)
(一百五十八)
(一百五十九)
(一百六十)
(一百六十一)
(一百六十二)
(一百六十三)
(一百六十四)
(一百六十五)
(一百六十六)
(一百六十七)
(一百六十八)
(一百六十九)
(一百七十)
(一百七十一)
(一百七十二)
(一百七十三)
(一百七十四)
(一百七十五)
(一百七十六)
(一百七十七)
(一百七十八)
(一百七十九)
(一百八十)
(一百八十一)
(一百八十二)
(一百八十三)
(一百八十四)
(一百八十五)
(一百八十六)
(一百八十七)
(一百八十八)
(一百八十九)
(一百九十)
(一百九十一)
(一百九十二)
(一百九十三)
(一百九十四)
(一百九十五)
(一百九十六)
(一百九十七)
(一百九十八)
(一百九十九)
(二百)
(二百一)
(二百二)
(二百三)
(二百四)
(二百五)
(二百六)
(二百七)
(二百八)
(二百九)
(二百十)
(二百十一)
(二百十二)
(二百十三)
(二百十四)
(二百十五)
(二百十六)
(二百十七)
(二百十八)
(二百十九)
(二百二十)
(二百二十一)
(二百二十二)
(二百二十三)
(二百二十四)
(二百二十五)
(二百二十六)
(二百二十七)
(二百二十八)
(二百二十九)
(二百三十)
(二百三十一)
(二百三十二)
(二百三十三)
(二百三十四)
(二百三十五)
(二百三十六)
(二百三十七)
(二百三十八)
(二百三十九)
(二百四十)
(二百四十一)
(二百四十二)
(二百四十三)
(二百四十四)
(二百四十五)
(二百四十六)
(二百四十七)
(二百四十八)
(二百四十九)
(二百五十)
(二百五十一)
(二百五十二)
(二百五十三)
(二百五十四)
(二百五十五)
(二百五十六)
(二百五十七)
(二百五十八)
(二百五十九)
(二百六十)
(二百六十一)
(二百六十二)
(二百六十三)
(二百六十四)
(二百六十五)
(二百六十六)
(二百六十七)
(二百六十八)
(二百六十九)
(二百七十)
(二百七十一)
(二百七十二)
(二百七十三)
(二百七十四)
(二百七十五)
(二百七十六)
(二百七十七)
(二百七十八)
(二百七十九)
(二百八十)
(二百八十一)
(二百八十二)
(二百八十三)
(二百八十四)
(二百八十五)
(二百八十六)
(二百八十七)
(二百八十八)
(二百八十九)
(二百九十)
(二百九十一)
(二百九十二)
(二百九十三)
(二百九十四)
(二百九十五)
(二百九十六)
(二百九十七)
(二百九十八)
(二百九十九)
(三百)
(三百一)
(三百二)
(三百三)
(三百四)
(三百五)
(三百六)
(三百七)
(三百八)
(三百九)
(三百十)
(三百十一)
(三百十二)
(三百十三)
(三百十四)
(三百十五)
(三百十六)
(三百十七)
(三百十八)
(三百十九)
(三百二十)
(三百二十一)
(三百二十二)
(三百二十三)
(三百二十四)
(三百二十五)
(三百二十六)
(三百二十七)
(三百二十八)
(三百二十九)
(三百三十)
(三百三十一)
(三百三十二)
(三百三十三)
(三百三十四)
(三百三十五)
(三百三十六)
(三百三十七)
(三百三十八)
(三百三十九)
(三百四十)
(三百四十一)
(三百四十二)
(三百四十三)
(三百四十四)
(三百四十五)
(三百四十六)
(三百四十七)
(三百四十八)
(三百四十九)
(三百五十)
(三百五十一)
(三百五十二)
(三百五十三)
(三百五十四)
(三百五十五)
(三百五十六)
(三百五十七)
(三百五十八)
(三百五十九)
(三百六十)
(三百六十一)
(三百六十二)
(三百六十三)
(三百六十四)
(三百六十五)
(三百六十六)
(三百六十七)
(三百六十八)
(三百六十九)
(三百七十)
(三百七十一)
(三百七十二)
(三百七十三)
(三百七十四)
(三百七十五)
(三百七十六)
(三百七十七)
(三百七十八)
(三百七十九)
(三百八十)
(三百八十一)
(三百八十二)
(三百八十三)
(三百八十四)
(三百八十五)
(三百八十六)
(三百八十七)
(三百八十八)
(三百八十九)
(三百九十)
(三百九十一)
(三百九十二)
(三百九十三)
(三百九十四)
(三百九十五)
(三百九十六)
(三百九十七)
(三百九十八)
(三百九十九)
(四百)
(四百一)
(四百二)
(四百三)
(四百四)
(四百五)
(四百六)
(四百七)
(四百八)
(四百九)
(四百十)
(四百十一)
(四百十二)
(四百十三)
(四百十四)
(四百十五)
(四百十六)
(四百十七)
(四百十八)
(四百十九)
(四百二十)
(四百二十一)
(四百二十二)
(四百二十三)
(四百二十四)
(四百二十五)
(四百二十六)
(四百二十七)
(四百二十八)
(四百二十九)
(四百三十)
(四百三十一)
(四百三十二)
(四百三十三)
(四百三十四)
(四百三十五)
(四百三十六)
(四百三十七)
(四百三十八)
(四百三十九)
(四百四十)
(四百四十一)
(四百四十二)
(四百四十三)
(四百四十四)
(四百四十五)
(四百四十六)
(四百四十七)
(四百四十八)
(四百四十九)
(四百五十)
(四百五十一)
(四百五十二)
(四百五十三)
(四百五十四)
(四百五十五)
(四百五十六)
(四百五十七)
(四百五十八)
(四百五十九)
(四百六十)
(四百六十一)
(四百六十二)
(四百六十三)
(四百六十四)
(四百六十五)
(四百六十六)
(四百六十七)
(四百六十八)
(四百六十九)
(四百七十)
(四百七十一)
(四百七十二)
(四百七十三)
(四百七十四)
(四百七十五)
(四百七十六)
(四百七十七)
(四百七十八)
(四百七十九)
(四百八十)
(四百八十一)
(四百八十二)
(四百八十三)
(四百八十四)
(四百八十五)
(四百八十六)
(四百八十七)
(四百八十八)
(四百八十九)
(四百九十)
(四百九十一)
(四百九十二)
(四百九十三)
(四百九十四)
(四百九十五)
(四百九十六)
(四百九十七)
(四百九十八)
(四百九十九)
(五百)
(五百一)
(五百二)
(五百三)
(五百四)
(五百五)
(五百六)
(五百七)
(五百八)
(五百九)
(五百十)
(五百十一)
(五百十二)
(五百十三)
(五百十四)
(五百十五)
(五百十六)
(五百十七)
(五百十八)
(五百十九)
(五百二十)
(五百二十一)
(五百二十二)
(五百二十三)
(五百二十四)
(五百二十五)
(五百二十六)
(五百二十七)
(五百二十八)
(五百二十九)
(五百三十)
(五百三十一)
(五百三十二)
(五百三十三)
(五百三十四)
(五百三十五)
(五百三十六)
(五百三十七)
(五百三十八)
(五百三十九)
(五百四十)
(五百四十一)
(五百四十二)
(五百四十三)
(五百四十四)
(五百四十五)
(五百四十六)
(五百四十七)
(五百四十八)
(五百四十九)
(五百五十)
(五百五十一)
(五百五十二)
(五百五十三)
(五百五十四)
(五百五十五)
(五百五十六)
(五百五十七)
(五百五十八)
(五百五十九)
(五百六十)
(五百六十一)
(五百六十二)
(五百六十三)
(五百六十四)
(五百六十五)
(五百六十六)
(五百六十七)
(五百六十八)
(五百六十九)
(五百七十)
(五百七十一)
(五百七十二)
(五百七十三)
(五百七十四)
(五百七十五)
(五百七十六)
(五百七十七)
(五百七十八)
(五百七十九)
(五百八十)
(五百八十一)
(五百八十二)
(五百八十三)
(五百八十四)
(五百八十五)
(五百八十六)
(五百八十七)
(五百八十八)
(五百八十九)
(五百九十)
(五百九十一)
(五百九十二)
(五百九十三)
(五百九十四)
(五百九十五)
(五百九十六)
(五百九十七)
(五百九十八)
(五百九十九)
(六百)
(六百一)
(六百二)
(六百三)
(六百四)
(六百五)
(六百六)
(六百七)
(六百八)
(六百九)
(六百十)
(六百十一)
(六百十二)
(六百十三)
(六百十四)
(六百十五)
(六百十六)
(六百十七)
(六百十八)
(六百十九)
(六百二十)
(六百二十一)
(六百二十二)
(六百二十三)
(六百二十四)
(六百二十五)
(六百二十六)
(六百二十七)
(六百二十八)
(六百二十九)
(六百三十)
(六百三十一)
(六百三十二)
(六百三十三)
(六百三十四)
(六百三十五)
(六百三十六)
(六百三十七)
(六百三十八)
(六百三十九)
(六百四十)
(六百四十一)
(六百四十二)
(六百四十三)
(六百四十四)
(六百四十五)
(六百四十六)
(六百四十七)
(六百四十八)
(六百四十九)
(六百五十)
(六百五十一)
(六百五十二)
(六百五十三)
(六百五十四)
(六百五十五)
(六百五十六)
(六百五十七)
(六百五十八)
(六百五十九)
(六百六十)
(六百六十一)
(六百六十二)
(六百六十三)
(六百六十四)
(六百六十五)
(六百六十六)
(六百六十七)
(六百六十八)
(六百六十九)
(六百七十)
(六百七十一)
(六百七十二)
(六百七十三)
(六百七十四)
(六百七十五)
(六百七十六)
(六百七十七)
(六百七十八)
(六百七十九)
(六百八十)
(六百八十一)
(六百八十二)
(六百八十三)
(六百八十四)
(六百八十五)
(六百八十六)
(六百八十七)
(六百八十八)
(六百八十九)
(六百九十)
(六百九十一)
(六百九十二)
(六百九十三)
(六百九十四)
(六百九十五)
(六百九十六)
(六百九十七)
(六百九十八)
(六百九十九)
(七百)
(七百一)
(七百二)
(七百三)
(七百四)
(七百五)
(七百六)
(七百七)
(七百八)
(七百九)
(七百十)
(七百十一)
(七百十二)
(七百十三)
(七百十四)
(七百十五)
(七百十六)
(七百十七)
(七百十八)
(七百十九)
(七百二十)
(七百二十一)
(七百二十二)
(七百二十三)
(七百二十四)
(七百二十五)
(七百二十六)
(七百二十七)
(七百二十八)
(七百二十九)
(七百三十)
(七百三十一)
(七百三十二)
(七百三十三)
(七百三十四)
(七百三十五)
(七百三十六)
(七百三十七)
(七百三十八)
(七百三十九)
(七百四十)
(七百四十一)
(七百四十二)
(七百四十三)
(七百四十四)
(七百四十五)
(七百四十六)
(七百四十七)
(七百四十八)
(七百四十九)
(七百五十)
(七百五十一)
(七百五十二)
(七百五十三)
(七百五十四)
(七百五十五)
(七百五十六)
(七百五十七)
(七百五十八)
(七百五十九)
(七百六十)
(七百六十一)
(七百六十二)
(七百六十三)
(七百六十四)
(七百六十五)
(七百六十六)
(七百六十七)
(七百六十八)
(七百六十九)
(七百七十)
(七百七十一)
(七百七十二)
(七百七十三)
(七百七十四)
(七百七十五)
(七百七十六)
(七百七十七)
(七百七十八)
(七百七十九)
(七百八十)
(七百八十一)
(七百八十二)
(七百八十三)
(七百八十四)
(七百八十五)
(七百八十六)
(七百八十七)
(七百八十八)
(七百八十九)
(七百九十)
(七百九十一)
(七百九十二)
(七百九十三)
(七百九十四)
(七百九十五)
(七百九十六)
(七百九十七)
(七百九十八)
(七百九十九)
(八百)
(八百一)
(八百二)
(八百三)
(八百四)
(八百五)
(八百六)
(八百七)
(八百八)
(八百九)
(八百十)
(八百十一)
(八百十二)
(八百十三)
(八百十四)
(八百十五)
(八百十六)
(八百十七)
(八百十八)
(八百十九)
(八百二十)
(八百二十一)
(八百二十二)
(八百二十三)
(八百二十四)
(八百二十五)
(八百二十六)
(八百二十七)
(八百二十八)
(八百二十九)
(八百三十)
(八百三十一)
(八百三十二)
(八百三十三)
(八百三十四)
(八百三十五)
(八百三十六)
(八百三十七)
(八百三十八)
(八百三十九)
(八百四十)
(八百四十一)
(八百四十二)
(八百四十三)
(八百四十四)
(八百四十五)
(八百四十六)
(八百四十七)
(八百四十八)
(八百四十九)
(八百五十)
(八百五十一)
(八百五十二)
(八百五十三)
(八百五十四)
(八百五十五)
(八百五十六)
(八百五十七)
(八百五十八)
(八百五十九)
(八百六十)
(八百六十一)
(八百六十二)
(八百六十三)
(八百六十四)
(八百六十五)
(八百六十六)
(八百六十七)
(八百六十八)
(八百六十九)
(八百七十)
(八百七十一)
(八百七十二)
(八百七十三)
(八百七十四)
(八百七十五)
(八百七十六)
(八百七十七)
(八百七十八)
(八百七十九)
(八百八十)
(八百八十一)
(八百八十二)
(八百八十三)
(八百八十四)
(八百八十五)
(八百八十六)
(八百八十七)
(八百八十八)
(八百八十九)
(八百九十)
(八百九十一)
(八百九十二)
(八百九十三)
(八百九十四)
(八百九十五)
(八百九十六)
(八百九十七)
(八百九十八)
(八百九十九)
(九百)
(九百一)
(九百二)
(九百三)
(九百四)
(九百五)
(九百六)
(九百七)
(九百八)
(九百九)
(九百十)
(九百十一)
(九百十二)
(九百十三)
(九百十四)
(九百十五)
(九百十六)
(九百十七)
(九百十八)
(九百十九)
(九百二十)
(九百二十一)
(九百二十二)
(九百二十三)
(九百二十四)
(九百二十五)
(九百二十六)
(九百二十七)
(九百二十八)
(九百二十九)
(九百三十)
(九百三十一)
(九百三十二)
(九百三十三)
(九百三十四)
(九百三十五)
(九百三十六)
(九百三十七)
(九百三十八)
(九百三十九)
(九百四十)
(九百四十一)
(九百四十二)
(九百四十三)
(九百四十四)
(九百四十五)
(九百四十六)
(九百四十七)
(九百四十八)
(九百四十九)
(九百五十)
(九百五十一)
(九百五十二)
(九百五十三)
(九百五十四)
(九百五十五)
(九百五十六)
(九百五十七)
(九百五十八)
(九百五十九)
(九百六十)
(九百六十一)
(九百六十二)
(九百六十三)
(九百六十四)
(九百六十五)
(九百六十六)
(九百六十七)
(九百六十八)
(九百六十九)
(九百七十)
(九百七十一)
(九百七十二)
(九百七十三)
(九百七十四)
(九百七十五)
(九百七十六)
(九百七十七)
(九百七十八)
(九百七十九)
(九百八十)
(九百八十一)
(九百八十二)
(九百八十三)
(九百八十四)
(九百八十五)
(九百八十六)
(九百八十七)
(九百八十八)
(九百八十九)
(九百九十)
(九百九十一)
(九百九十二)
(九百九十三)
(九百九十四)
(九百九十五)
(九百九十六)
(九百九十七)
(九百九十八)
(九百九十九)
(一千)
(一千一)
(一千二)
(一千三)
(一千四)
(一千五)
(一千六)
(一千七)
(一千八)
(一千九)
(一千十)
(一千十一)
(一千十二)
(一千十三)
(一千十四)
(一千十五)
(一千十六)
(一千十七)
(一千十八)
(一千十九)
(一千二十)
(一千二十一)
(一千二十二)
(一千二十三)
(一千二十四)
(一千二十五)
(一千二十六)
(一千二十七)
(一千二十八)
(一千二十九)
(一千三十)
(一千三十一)
(一千三十二)
(一千三十三)
(一千三十四)
(一千三十五)
(一千三十六)
(一千三十七)
(一千三十八)
(一千三十九)
(一千四十)
(一千四十一)
(一千四十二)
(一千四十三)
(一千四十四)
(一千四十五)
(一千四十六)
(一千四十七)
(一千四十八)
(一千四十九)
(一千五十)
(一千五十一)
(一千五十二)
(一千五十三)
(一千五十四)
(一千五十五)
(一千五十六)
(一千五十七)
(一千五十八)
(一千五十九)
(一千六十)
(一千六十一)
(一千六十二)
(一千六十三)
(一千六十四)
(一千六十五)
(一千六十六)
(一千六十七)
(一千六十八)
(一千六十九)
(一千七十)
(一千七十一)
(一千七十二)
(一千七十三)
(一千七十四)
(一千七十五)
(一千七十六)
(一千七十七)
(一千七十八)
(一千七十九)
(一千八十)
(一千八十一)
(一千八十二)
(一千八十三)
(一千八十四)
(一千八十五)
(一千八十六)
(一千八十七)
(一千八十八)
(一千八十九)
(一千九十)
(一千九十一)
(一千九十二)
(一千九十三)
(一千九十四)
(一千九十五)
(一千九十六)
(一千九十七)
(一千九十八)
(一千九十九)
(一千一百)
(一千一百一)
(一千一百二)
(一千一百三)
(一千一百四)
(一千一百五)
(一千一百六)
(一千一百七)
(一千一百八)
(一千一百九)
(一千一百十)
(一千一百十一)
(一千一百十二)
(一千一百十三)
(一千一百十四)
(一千一百十五)
(一千一百十六)
(一千一百十七)
(一千一百十八)
(一千一百十九)
(一千一百二十)
(一千一百二十一)
(一千一百二十二)
(一千一百二十三)
(一千一百二十四)
(一千一百二十五)
(一千一百二十六)
(一千一百二十七)
(一千一百二十八)
(一千一百二十九)
(一千一百三十)
(一千一百三十一)
(一千一百三十二)
(一千一百三十三)
(一千一百三十四)
(一千一百三十五)
(一千一百三十六)
(一千一百三十七)
(一千一百三十八)
(一千一百三十九)
(一千一百四十)
(一千一百四十一)
(一千一百四十二)
(一千一百四十三)
(一千一百四十四)
(一千一百四十五)
(一千一百四十六)
(一千一百四十七)
(一千一百四十八)
(一千一百四十九)
(一千一百五十)
(一千一百五十一)
(一千一百五十二)
(一千一百五十三)
(一千一百五十四)
(一千一百五十五)
(一千一百五十六)
(一千一百五十七)
(一千一百五十八)
(一千一百五十九)
(一千一百六十)
(一千一百六十一)
(一千一百六十二)
(一千一百六十三)
(一千一百六十四)
(一千一百六十五)
(一千一百六十六)
(一千一百六十七)
(一千一百六十八)
(一千一百六十九)
(一千一百七十)
(一千一百七十一)
(一千一百七十二)
(一千一百七十三)
(一千一百七十四)
(一千一百七十五)
(一千一百七十六)
(一千一百七十七)
(一千一百七十八)
(一千一百七十九)
(一千一百八十)
(一千一百八十一)
(一千一百八十二)
(一千一百八十三)
(一千一百八十四)
(一千一百八十五)
(一千一百八十六)
(一千一百八十七)
(一千一百八十八)
(一千一百八十九)
(一千一百九十)
(一千一百九十一)
(一千一百九十二)
(一千一百九十三)
(一千一百九十四)
(一千一百九十五)
(一千一百九十六)
(一千一百九十七)
(一千一百九十八)
(一千一百九十九)
(一千二百)
(一千二百一)
(一千二百二)
(一千二百三)
(一千二百四)
(一千二百五)
(一千二百六)
(一千二百七)
(一千二百八)
(一千二百九)
(一千二百十)
(一千二百十一)
(一千二百十二)
(一千二百十三)
(一千二百十四)
(一千二百十五)
(一千二百十六)
(一千二百十七)
(一千二百十八)
(一千二百十九)
(一千二百二十)
(一千二百二十一)
(一千二百二十二)
(一千二百二十三)
(一千二百二十四)
(一千二百二十五)
(一千二百二十六)
(一千二百二十七)
(一千二百二十八)
(一千二百二十九)
(一千二百三十)
(一千二百三十一)
(一千二百三十二)
(一千二百三十三)
(一千二百三十四)
(一千二百三十五)
(一千二百三十六)
(一千二百三十七)
(一千二百三十八)
(一千二百三十九)
(一千二百四十)
(一千二百四十一)
(一千二百四十二)
(一千二百四十三)
(一千二百四十四)
(一千二百四十五)
(一千二百四十六)
(一千二百四十七)
(一千二百四十八)
(一千二百四十九)
(一千二百五十)
(一千二百五十一)
(一千二百五十二)
(一千二百五十三)
(一千二百五十四)
(一千二百五十五)
(一千二百五十六)
(一千二百五十七)
(一千二百五十八)
(一千二百五十九)
(一千二百六十)
(一千二百六十一)
(一千二百六十二)
(一千二百六十三)
(一千二百六十四)
(一千二百六十五)
(一千二百六十六)
(一千二百六十七)
(一千二百六十八)
(一千二百六十九)
(一千二百七十)
(一千二百七十一)
(一千二百七十二)
(一千二百七十三)
(一千二百七十四)
(一千二百七十五)
(一千二百七十六)
(一千二百七十七)
(一千二百七十八)
(一千二百七十九)
(一千二百八十)
(一千二百八十一)
(一千二百八十二)
(一千二百八十三)
(一千二百八十四)
(一千二百八十五)
(一千二百八十六)
(一千二百八十七)
(一千二百八十八)
(一千二百八十九)
(一千二百九十)
(一千二百九十一)
(一千二百九十二)
(一千二百九十三)
(一千二百九十四)
(一千二百九十五)
(一千二百九十六)
(一千二百九十七)
(一千二百九十八)
(一千二百九十九)
(一千三百)
(一千三百一)
(一千三百二)
(一千三百三)
(一千三百四)
(一千三百五)
(一千三百六)
(一千三百七)
(一千三百八)
(一千三百九)
(一千三百十)
(一千三百十一)
(一千三百十二)
(一千三百十三)
(一千三百十四)
(一千三百十五)
(一千三百十六)
(一千三百十七)
(一千三百十八)
(一千三百十九)
(一千三百二十)
(一千三百二十一)
(一千三百二十二)
(一千三百二十三)
(一千三百二十四)
(一千三百二十五)
(一千三百二十六)
(一千三百二十七)
(一千三百二十八)
(一千三百二十九)
(一千三百三十)
(一千三百三十一)
(一千三百三十二)
(一千三百三十三)
(一千三百三十四)
(一千三百三十五)
(一千三百三十六)
(一千三百三十七)
(一千三百三十八)
(一千三百三十九)
(一千三百四十)
(一千三百四十一)
(一千三百四十二)
(一千三百四十三)
(一千三百四十四)
(一千三百四十五)
(一千三百四十六)
(一千三百四十七)
(一千三百四十八)
(一千三百四十九)
(一千三百五十)
(一千三百五十一)
(一千三百五十二)
(一千三百五十三)
(一千三百五十四)
(一千三百五十五)
(一千三百五十六)
(一千三百五十七)
(一千三百五十八)
(一千三百五十九)
(一千三百六十)
(一千三百六十一)
(一千三百六十二)
(一千三百六十三)
(一千三百六十四)
(一千三百六十五)
(一千三百六十六)
(一千三百六十七)
(一千三百六十八)
(一千三百六十九)
(一千三百七十)
(一千三百七十一)
(一千三百七十二)
(一千三百七十三)
(一千三百七十四)
(一千三百七十五)
(一千三百七十六)
(一千三百七十七)
(一千三百七十八)
(一千三百七十九)
(一千三百八十)
(一千三百八十一)
(一千三百八十二)
(一千三百八十三)
(一千三百八十四)
(一千三百八十五)
(一千三百八十六)
(一千三百八十七)
(一千三百八十八)
(一千三百八十九)
(一千三百九十)
(一千三百九十一)
(一千三百九十二)
(一千三百九十三)
(一千三百九十四)
(一千三百九十五)
(一千三百九十六)
(一千三百九十七)
(一千三百九十八)
(一千三百九十九)
(一千四百)
(一千四百一)
(一千四百二)
(一千四百三)
(一千四百四)
(一千四百五)
(一千四百六)
(一千四百七)
(一千四百八)
(一千四百九)
(一千四百十)
(一千四百十一)
(一千四百十二)
(一千四百十三)
(一千四百十四)
(一千四百十五)
(一千四百十六)
(一千四百十七)
(一千四百十八)
(一千四百十九)
(一千四百二十)
(一千四百二十一)
(一千四百二十二)
(一千四百二十三)
(一千四百二十四)
(一千四百二十五)
(一千四百二十六)
(一千四百二十七)
(一千四百二十八)
(一千四百二十九)
(一千四百三十)
(一千四百三十一)
(一千四百三十二)
(一千四百三十三)
(一千四百三十四)
(一千四百三十五)
(一千四百三十六)
(一千四百三十七)
(一千四百三十八)
(一千四百三十九)
(一千四百四十)
(一千四百四十一)
(一千四百四十二)
(一千四百四十三)
(一千四百四十四)
(一千四百四十五)
(一千四百四十六)
(一千四百四十七)
(一千四百四十八)
(一千四百四十九)
(一千四百五十)
(一千四百五十一)
(一千四百五十二)
(一千四百五十三)
(一千四百五十四)
(一千四百五十五)
(一千四百五十六)
(一千四百五十七)
(一千四百五十八)
(一千四百五十九)
(一千四百六十)
(一千四百六十一)
(一千四百六十二)
(一千四百六十三)
(一千四百六十四)
(一千四百六十五)
(一千四百六十六)
(一千四百六十七)
(一千四百六十八)
(一千四百六十九)
(一千四百七十)
(一千四百七十一)
(一千四百七十二)
(一千四百七十三)
(一千四百七十四)
(一千四百七十五)
(一千四百七十六)
(一千四百七十七)
(一千四百七十八)
(一千四百七十九)
(一千四百八十)
(一千四百八十一)
(一千四百八十二)
(一千四百八十三)
(一千四百八十四)
(一千四百八十五)
(一千四百八十六)
(一千四百八十七)
(一千四百八十八)
(一千四百八十九)
(一千四百九十)
(一千四百九十一)
(一千四百九十二)
(一千四百九十三)
(一千四百九十四)
(一千四百九十五)
(一千四百九十六)
(一千四百九十七)
(一千四百九十八)
(一千四百九十九)
(一千五百)
(一千五百一)
(一千五百二)
(一千五百三)
(一千五百四)
(一千五百五)
(一千五百六)
(一千五百七)
(一千五百八)
(一千五百九)
(一千五百十)
(一千五百十一)
(一千五百十二)
(一千五百十三)
(一千五百十四)
(一千五百十五)
(一千五百十六)
(一千五百十七)
(一千五百十八)
(一千五百十九)
(一千五百二十)
(一千五百二十一)
(一千五百二十二)
(一千五百二十三)
(一千五百二十四)
(一千五百二十五)
(一千五百二十六)
(一千五百二十七)
(一千五百二十八)
(一千五百二十九)
(一千五百三十)
(一千五百三十一)
(一千五百三十二)
(一千五百三十三)
(一千五百三十四)
(一千五百三十五)
(一千五百三十六)
(一千五百三十七)
(一千五百三十八)
(一千五百三十九)
(一千五百四十)
(一千五百四十一)
(一千五百四十二)
(一千五百四十三)
(一千五百四十四)
(一千五百四十五)
(一千五百四十六)
(一千五百四十七)
(一千五百四十八)
(一千五百四十九)
(一千五百五十)
(一千五百五十一)
(一千五百五十二)
(一千五百五十三)
(一千五百五十四)
(一千五百五十五)
(一千五百五十六)
(一千五百五十七)
(一千五百五十八)
(一千五百五十九)
(一千五百六十)
(一千五百六十一)
(一千五百六十二)
(一千五百六十三)
(一千五百六十四)
(一千五百六十五)
(一千五百六十六)
(一千五百六十七)
(一千五百六十八)
(一千五百六十九)
(一千五百七十)
(一千五百七十一)
(一千五百七十二)
(一千五百七十三)
(一千五百七十四)
(一千五百七十五)
(一千五百七十六)
(一千五百七十七)
(一千五百七十八)
(一千五百七十九)
(一千五百八十)
(一千五百八十一)
(一千五百八十二)
(一千五百八十三)
(一千五百八十四)
(一千五百八十五)
(一千五百八十六)
(一千五百八十七)
(一千五百八十八)
(一千五百八十九)
(一千五百九十)
(一千五百九十一)
(一千五百九十二)
(一千五百九十三)
(一千五百九十四)
(一千五百九十五)
(一千五百九十六)
(一千五百九十七)
(一千五百九十八)
(一千五百九十九)
(一千六百)
(一千六百一)
(一千六百二)
(一千六百三)
(一千六百四)
(一千六百五)
(一千六百六)
(一千六百七)
(一千六百八)
(一千六百九)
(一千六百十)
(一千六百十一)
(一千六百十二)
(一千六百十三)
(一千六百十四)
(一千六百十五)
(一千六百十六)
(一千六百十七)
(一千六百十八)
(一千六百十九)
(一千六百二十)
(一千六百二十一)
(一千六百二十二)
(一千六百二十三)
(一千六百二十四)
(一千六百二十五)
(一千六百二十六)
(一千六百二十七)
(一千六百二十八)
(一千六百二十九)
(一千六百三十)
(一千六百三十一)
(一千六百三十二)
(一千六百三十三)
(一千六百三十四)
(一千六百三十五)
(一千六百三十六)
(一千六百三十七)
(一千六百三十八)
(一千六百三十九)
(一千六百四十)
(一千六百四十一)
(一千六百四十二)
(一千六百四十三)
(一千六百四十四)
(一千六百四十五)
(一千六百四十六)
(一千六百四十七)
(一千六百四十八)
(一千六百四十九)
(一千六百五十)
(一千六百五十一)
(一千六百五十二)
(一千六百五十三)
(一千六百五十四)
(一千六百五十五)
(一千六百五十六)
(一千六百五十七)
(一千六百五十八)
(一千六百五十九)
(一千六百六十)
(一千六百六十一)
(一千六百六十二)
(一千六百六十三)
(一千六百六十四)
(一千六百六十五)
(一千六百六十六)
(一千六百六十七)
(一千六百六十八)
(一千六百六十九)
(一千六百七十)
(一千六百七十一)
(一千六百七十二)
(一千六百七十三)
(一千六百七十四)
(一千六百七十五)
(一千六百七十六)
(一千六百七十七)
(一千六百七十八)
(一千六百七十九)
(一千六百八十)
(一千六百八十一)
(一千六百八十二)
(一千六百八十三)
(一千六百八十四)
(一千六百八十五)
(一千六百八十六)
(一千六百八十七)
(一千六百八十八)
(一千六百八十九)
(一千六百九十)
(一千六百九十一)
(一千六百九十二)
(一千六百九十三)
(一千六百九十四)
(一千六百九十五)
(一千六百九十六)
(一千六百九十七)
(一千六百九十八)
(一千六百九十九)
(一千七百)
(一千七百一)
(一千七百二)
(一千七百三)
(一千七百四)
(一千七百五)
(一千七百六)
(一千七百七)
(一千七百八)
(一千七百九)
(一千七百十)
(一千七百十一)
(一千七百十二)
(一千七百十三)
(一千七百十四)
(一千七百十五)
(一千七百十六)
(一千七百十七)
(一千七百十八)
(一千七百十九)
(一千七百二十)
(一千七百二十一)
(一千七百二十二)
(一千七百二十三)
(一千七百二十四)
(一千七百二十五)
(一千七百二十六)
(一千七百二十七)
(一千七百二十八)
(一千七百二十九)
(一千七百三十)
(一千七百三十一)
(一千七百三十二)
(一千七百三十三)
(一千七百三十四)
(一千七百三十五)
(一千七百三十六)
(一千七百三十七)
(一千七百三十八)
(一千七百三十九)
(一千七百四十)
(一千七百四十一)
(一千七百四十二)
(一千七百四十三)
(一千七百四十四)
(一千七百四十五)
(一千七百四十六)
(一千七百四十七)
(一千七百四十八)
(一千七百四十九)
(一千七百五十)
(一千七百五十一)
(一千七百五十二)
(一千七百五十三)
(一千七百五十四)
(一千七百五十五)
(一千七百五十六)
(一千七百五十七)
(一千七百五十八)
(一千七百五十九)
(一千七百六十)
(一千七百六十一)
(一千七百六十二)
(一千七百六十三)
(一千七百六十四)
(一千七百六十五)
(一千七百六十六)
(一千七百六十七)
(一千七百六十八)
(一千七百六十九)
(一千七百七十)
(一千七百七十一)
(一千七百七十二)
(一千七百七十三)
(一千七百七十四)
(一千七百七十五)
(一千七百七十六)
(一千七百七十七)
(一千七百七十八)
(一千七百七十九)
(一千七百八十)
(一千七百八十一)
(一千七百八十二)
(一千七百八十三)
(一千七百八十四)
(一千七百八十五)
(一千七百八十六)
(一千七百八十七)
(一千七百八十八)
(一千七百八十九)
(一千七百九十)
(一千七百九十一)
(一千七百九十二)
(一千七百九十三)
(一千七百九十四)
(一千七百九十五)
(一千七百九十六)
(一千七百九十七)
(一千七百九十八)
(一千七百九十九)
(一千八百)
(一千八百一)
(一千八百二)
(一千八百三)
(一千八百四)
(一千八百五)
(一千八百六)
(一千八百七)
(一千八百八)
(一千八百九)
(一千八百十)
(一千八百十一)
(一千八百十二)
(一千八百十三)
(一千八百十四)
(一千八百十五)
(一千八百十六)
(一千八百十七)
(一千八百十八)
(一千八百十九)
(一千八百二十)
(一千八百二十一)
(一千八百二十二)
(一千八百二十三)
(一千八百二十四)
(一千八百二十五)
(一千八百二十六)
(一千八百二十七)
(一千八百二十八)
(一千八百二十九)
(一千八百三十)
(一千八百三十一)
(一千八百三十二)
(一千八百三十三)
(一千八百三十四)
(一千八百三十五)
(一千八百三十六)
(一千八百三十七)
(一千八百三十八)
(一千八百三十九)
(一千八百四十)
(一千八百四十一)
(一千八百四十二)
(一千八百四十三)
(一千八百四十四)
(一千八百四十五)
(一千八百四十六)
(一千八百四十七)
(一千八百四十八)
(一千八百四十九)
(一千八百五十)
(一千八百五十一)
(一千八百五十二)
(一千八百五十三)
(一千八百五十四)
(一千八百五十五)
(一千八百五十六)
(一千八百五十七)
(一千八百五十八)
(一千八百五十九)
(一千八百六十)
(一千八百六十一)
(一千八百六十二)
(一千八百六十三)
(一千八百六十四)
(一千八百六十五)
(一千八百六十六)
(一千八百六十七)
(一千八百六十八)
(一千八百六十九)
(一千八百七十)
(一千八百七十一)
(一千八百七十二)
(一千八百七十三)
(一千八百七十四)
(一千八百七十五)
(一千八百七十六)
(一千八百七十七)
(一千八百七十八)
(一千八百七十九)
(一千八百八十)
(一千八百八十一)
(一千八百八十二)
(一千八百八十三)
(一千八百八十四)
(一千八百八十五)
(一千八百八十六)
(一千八百八十七)
(一千八百八十八)
(一千八百八十九)
(一千八百九十)
(一千八百九十一)
(一千八百九十二)
(一千八百九十三)
(一千八百九十四)
(一千八百九十五)
(一

細胞數目(每孔)

發光信號
(偵測器輸出)
T2203
[0000]
[0000]
[0000]

已經污染(A)
已經污染(B)
已經污染(C)
已經污染(D)
已經污染(E)
已經污染(F)
已經污染(G)
已經污染(H)
已經污染(I)
已經污染(J)
已經污染(K)
已經污染(L)
已經污染(M)
已經污染(N)
已經污染(O)
已經污染(P)
已經污染(Q)
已經污染(R)
已經污染(S)
已經污染(T)
已經污染(U)
已經污染(V)
已經污染(W)
已經污染(X)
已經污染(Y)
已經污染(Z)
已經污染(AA)
已經污染(AB)
已經污染(AC)
已經污染(AD)
已經污染(AE)
已經污染(AF)
已經污染(AG)
已經污染(AH)
已經污染(AI)
已經污染(AJ)
已經污染(AK)
已經污染(AL)
已經污染(AM)
已經污染(AN)
已經污染(AO)
已經污染(AP)
已經污染(AQ)
已經污染(AR)
已經污染(AS)
已經污染(AT)
已經污染(AU)
已經污染(AV)
已經污染(AW)
已經污染(AX)
已經污染(AY)
已經污染(AZ)
已經污染(BA)
已經污染(BB)
已經污染(BC)
已經污染(BD)
已經污染(BE)
已經污染(BF)
已經污染(BG)
已經污染(BH)
已經污染(BI)
已經污染(BJ)
已經污染(BK)
已經污染(BL)
已經污染(BM)
已經污染(BN)
已經污染(BO)
已經污染(BP)
已經污染(BQ)
已經污染(BR)
已經污染(BS)
已經污染(BT)
已經污染(BU)
已經污染(BV)
已經污染(BW)
已經污染(BX)
已經污染(BY)
已經污染(BZ)
已經污染(CA)
已經污染(CB)
已經污染(CC)
已經污染(CD)
已經污染(CE)
已經污染(CF)
已經污染(CG)
已經污染(CH)
已經污染(CI)
已經污染(CJ)
已經污染(CK)
已經污染(CL)
已經污染(CM)
已經污染(CN)
已經污染(CO)
已經污染(CP)
已經污染(CQ)
已經污染(CR)
已經污染(CS)
已經污染(CT)
已經污染(CU)
已經污染(CV)
已經污染(CW)
已經污染(CX)
已經污染(CY)
已經污染(CZ)
已經污染(DA)
已經污染(DB)
已經污染(DC)
已經污染(DD)
已經污染(DE)
已經污染(DF)
已經污染(DG)
已經污染(DH)
已經污染(DI)
已經污染(DJ)
已經污染(DK)
已經污染(DL)
已經污染(DM)
已經污染(DN)
已經污染(DO)
已經污染(DP)
已經污染(DQ)
已經污染(DR)
已經污染(DS)
已經污染(DT)
已經污染(DU)
已經污染(DV)
已經污染(DW)
已經污染(DX)
已經污染(DY)
已經污染(DZ)
已經污染(EA)
已經污染(EB)
已經污染(EC)
已經污染(ED)
已經污染(EE)
已經污染(EF)
已經污染(EG)
已經污染(EH)
已經污染(EI)
已經污染(EJ)
已經污染(EK)
已經污染(EL)
已經污染(EM)
已經污染(EN)
已經污染(EO)
已經污染(EP)
已經污染(EQ)
已經污染(ER)
已經污染(ES)
已經污染(ET)
已經污染(EU)
已經污染(EV)
已經污染(EW)
已經污染(EX)
已經污染(EY)
已經污染(EZ)
已經污染(FA)
已經污染(FB)
已經污染(FC)
已經污染(FD)
已經污染(FE)
已經污染(FF)
已經污染(FG)
已經污染(FH)
已經污染(FI)
已經污染(FJ)
已經污染(FK)
已經污染(FL)
已經污染(FM)
已經污染(FN)
已經污染(FO)
已經污染(FP)
已經污染(FQ)
已經污染(FR)
已經污染(FS)
已經污染(FT)
已經污染(FU)
已經污染(FV)
已經污染(FW)
已經污染(FX)
已經污染(FY)
已經污染(FZ)
已經污染(GA)
已經污染(GB)
已經污染(GC)
已經污染(GD)
已經污染(GE)
已經污染(GF)
已經污染(GG)
已經污染(GH)
已經污染(GI)
已經污染(GJ)
已經污染(GK)
已經污染(GL)
已經污染(GM)
已經污染(GN)
已經污染(GO)
已經污染(GP)
已經污染(GQ)
已經污染(GR)
已經污染(GS)
已經污染(GT)
已經污染(GU)
已經污染(GV)
已經污染(GW)
已經污染(GX)
已經污染(GY)
已經污染(GZ)
已經污染(HA)
已經污染(HB)
已經污染(HC)
已經污染(HD)
已經污染(HE)
已經污染(HF)
已經污染(HG)
已經污染(HH)
已經污染(HI)
已經污染(HJ)
已經污染(HK)
已經污染(HL)
已經污染(HM)
已經污染(HN)
已經污染(HO)
已經污染(HP)
已經污染(HQ)
已經污染(HR)
已經污染(HS)
已經污染(HT)
已經污染(HU)
已經污染(HV)
已經污染(HW)
已經污染(HX)
已經污染(HY)
已經污染(HZ)
已經污染(IA)
已經污染(IB)
已經污染(IC)
已經污染(ID)
已經污染(IE)
已經污染(IF)
已經污染(IG)
已經污染(IH)
已經污染(II)
已經污染(IJ)
已經污染(IK)
已經污染(IL)
已經污染(IM)
已經污染(IN)
已經污染(IO)
已經污染(IP)
已經污染(IQ)
已經污染(IR)
已經污染(IS)
已經污染(IT)
已經污染(IU)
已經污染(IV)
已經污染(IW)
已經污染(IX)
已經污染(IY)
已經污染(IZ)
已經污染(JA)
已經污染(JB)
已經污染(JC)
已經污染(JD)
已經污染(JE)
已經污染(JF)
已經污染(JG)
已經污染(JH)
已經污染(JI)
已經污染(JJ)
已經污染(JK)
已經污染(JL)
已經污染(JM)
已經污染(JN)
已經污染(JO)
已經污染(JP)
已經污染(JQ)
已經污染(JR)
已經污染(JS)
已經污染(JT)
已經污染(JU)
已經污染(JV)
已經污染(JW)
已經污染(JX)
已經污染(JY)
已經污染(JZ)
已經污染(KA)
已經污染(KB)
已經污染(KC)
已經污染(KD)
已經污染(KE)
已經污染(KF)
已經污染(KG)
已經污染(KH)
已經污染(KI)
已經污染(KJ)
已經污染(KK)
已經污染(KL)
已經污染(KM)
已經污染(KN)
已經污染(KO)
已經污染(KP)
已經污染(KQ)
已經污染(KR)
已經污染(KS)
已經污染(KT)
已經污染(KU)
已經污染(KV)
已經污染(KW)
已經污染(KX)
已經污染(KY)
已經污染(KZ)
已經污染(LA)
已經污染(LB)
已經污染(LC)
已經污染(LD)
已經污染(LE)
已經污染(LF)
已經污染(LG)
已經污染(LH)
已經污染(LI)
已經污染(LJ)
已經污染(LK)
已經污染(LL)
已經污染(LM)
已經污染(LN)
已經污染(LO)
已經污染(LP)
已經污染(LQ)
已經污染(LR)
已經污染(LS)
已經污染(LT)
已經污染(LU)
已經污染(LV)
已經污染(LW)
已經污染(LX)
已經污染(LY)
已經污染(LZ)
已經污染(MA)
已經污染(MB)
已經污染(MC)
已經污染(MD)
已經污染(ME)
已經污染(MF)
已經污染(MG)
已經污染(MH)
已經污染(MI)
已經污染(MJ)
已經污染(MK)
已經污染(ML)
已經污染(MM)
已經污染(MN)
已經污染(MO)
已經污染(MP)
已經污染(MQ)
已經污染(MR)
已經污染(MS)
已經污染(MT)
已經污染(MU)
已經污染(MV)
已經污染(MW)
已經污染(MX)
已經污染(MY)
已經污染(MZ)
已經污染(NA)
已經污染(NB)
已經污染(NC)
已經污染(ND)
已經污染(NE)
已經污染(NF)
已經污染(NG)
已經污染(NH)
已經污染(NI)
已經污染(NJ)
已經污染(NK)
已經污染(NL)
已經污染(NM)
已經污染(NN)
已經污染(NO)
已經污染(NP)
已經污染(NQ)
已經污染(NR)
已經污染(NS)
已經污染(NT)
已經污染(NU)
已經污染(NV)
已經污染(NW)
已經污染(NX)
已經污染(NY)
已經污染(NZ)
已經污染(OA)
已經污染(OB)
已經污染(OC)
已經污染(OD)
已經污染(OE)
已經污染(OF)
已經污染(OG)
已經污染(OH)
已經污染(OI)
已經污染(OJ)
已經污染(OK)
已經污染(OL)
已經污染(OM)
已經污染(ON)
已經污染(OO)
已經污染(OP)
已經污染(OQ)
已經污染(OR)
已經污染(OS)
已經污染(OT)
已經污染(OU)
已經污染(OV)
已經污染(OW)
已經污染(OX)
已經污染(OY)
已經污染(OZ)
已經污染(PA)
已經污染(PB)
已經污染(PC)
已經污染(PD)
已經污染(PE)
已經污染(PF)
已經污染(PG)
已經污染(PH)
已經污染(PI)
已經污染(PJ)
已經污染(PK)
已經污染(PL)
已經污染(PM)
已經污染(PN)
已經污染(PO)
已經污染(PP)
已經污染(PQ)
已經污染(PR)
已經污染(PS)
已經污染(PT)
已經污染(PU)
已經污染(PV)
已經污染(PW)
已經污染(PX)
已經污染(PY)
已經污染(PZ)
已經污染(QA)
已經污染(QB)
已經污染(QC)
已經污染(QD)
已經污染(QE)
已經污染(QF)
已經污染(QG)
已經污染(QH)
已經污染(QI)
已經污染(QJ)
已經污染(QK)
已經污染(QL)
已經污染(QM)
已經污染(QN)
已經污染(QO)
已經污染(QP)
已經污染(QQ)
已經污染(QR)
已經污染(QS)
已經污染(QT)
已經污染(QU)
已經污染(QV)
已經污染(QW)
已經污染(QX)
已經污染(QY)
已經污染(QZ)
已經污染(RA)
已經污染(RB)
已經污染(RC)
已經污染(RD)
已經污染(RE)
已經污染(RF)
已經污染(RG)
已經污染(RH)
已經污染(RI)
已經污染(RJ)
已經污染(RK)
已經污染(RL)
已經污染(RM)
已經污染(RN)
已經污染(RO)
已經污染(RP)
已經污染(RQ)
已經污染(RR)
已經污染(RS)
已經污染(RT)
已經污染(RU)
已經污染(RV)
已經污染(RW)
已經污染(RX)
已經污染(RY)
已經污染(RZ)
已經污染(SA)
已經污染(SB)
已經污染(SC)
已經污染(SD)
已經污染(SE)
已經污染(SF)
已經污染(SG)
已經污染(SH)
已經污染(SI)
已經污染(SJ)
已經污染(SK)
已經污染(SL)
已經污染(SM)
已經污染(SN)
已經污染(SO)
已經污染(SP)
已經污染(SQ)
已經污染(SR)
已經污染(SS)
已經污染(ST)
已經污染(SU)
已經污染(SV)
已經污染(SW)
已經污染(SX)
已經污染(SY)
已經污染(SZ)
已經污染(TA)
已經污染(TB)
已經污染(TC)
已經污染(TD)
已經污染(TE)
已經污染(TF)
已經污染(TG)
已經污染(TH)
已經污染(TI)
已經污染(TJ)
已經污染(TK)
已經污染(TL)
已經污染(TM)
已經污染(TN)
已經污染(TO)
已經污染(TP)
已經污染(TQ)
已經污染(TR)
已經污染(TS)
已經污染(TT)
已經污染(TU)
已經污染(TV)
已經污染(TW)
已經污染(TX)
已經污染(TY)
已經污染(TZ)
已經污染(UA)
已經污染(UB)
已經污染(UC)
已經污染(UD)
已經污染(UE)
已經污染(UF)
已經污染(UG)
已經污染(UH)
已經污染(UI)
已經污染(UJ)
已經污染(UK)
已經污染(UL)
已經污染(UM)
已經污染(UN)
已經污染(UO)
已經污染(UP)
已經污染(UQ)
已經污染(UR)
已經污染(US)
已經污染(UT)
已經污染(UU)
已經污染(UV)
已經污染(UW)
已經污染(UX)
已經污染(UY)
已經污染(UZ)
已經污染(VA)
已經污染(VB)
已經污染(VC)
已經污染(VD)
已經污染(VE)
已經污染(VF)
已經污染(VG)
已經污染(VH)
已經污染(VI)
已經污染(VJ)
已經污染(VK)
已經污染(VL)
已經污染(VM)
已經污染(VN)
已經污染(VO)
已經污染(VP)
已經污染(VQ)
已經污染(VR)
已經污染(VS)
已經污染(VT)
已經污染(VU)
已經污染(VV)
已經污染(VW)
已經污染(VX)
已經污染(VY)
已經污染(VZ)
已經污染(WA)
已經污染(WB)
已經污染(WC)
已經污染(WD)
已經污染(WE)
已經污染(WF)
已經污染(WG)
已經污染(WH)
已經污染(WI)
已經污染(WJ)
已經污染(WK)
已經污染(WL)
已經污染(WM)
已經污染(WN)
已經污染(WO)
已經污染(WP)
已經污染(WQ)
已經污染(WR)
已經污染(WS)
已經污染(WT)
已經污染(WU)
已經污染(WV)
已經污染(WW)
已經污染(WX)
已經污染(WY)
已經污染(WZ)
已經污染(XA)
已經污染(XB)
已經污染(XC)
已經污染(XD)
已經污染(XE)
已經污染(XF)
已經污染(XG)
已經污染(XH)
已經污染(XI)
已經污染(XJ)
已經污染(XK)
已經污染(XL)
已經污染(XM)
已經污染(XN)
已經污染(XO)
已經污染(XP)
已經污染(XQ)
已經污染(XR)
已經污染(XS)
已經污染(XT)
已經污染(XU)
已經污染(XV)
已經污染(XW)
已經污染(XX)
已經污染(XY)
已經污染(XZ)
已經污染(YA)
已經污染(YB)
已經污染(YC)
已經污染(YD)
已經污染(YE)
已經污染(YF)
已經污染(YG)
已經污染(YH)
已經污染(YI)
已經污染(YJ)
已經污染(YK)
已經污染(YL)
已經污染(YM)
已經污染(YN)
已經污染(YO)
已經污染(YP)
已經污染(YQ)
已經污染(YR)
已經污染(YS)
已經污染(YT)
已經污染(YU)
已經污染(YV)
已經污染(YW)
已經污染(YX)
已經污染(YY)
已經污染(YZ)
已經污染(ZA)
已經污染(ZB)
已經污染(ZC)
已經污染(ZD)
已經污染(ZE)
已經污染(ZF)
已經污染(ZG)
已經污染(ZH)
已經污染(ZI)
已經污染(ZJ)
已經污染(ZK)
已經污染(ZL)
已經污染(ZM)
已經污染(ZN)
已經污染(ZO)
已經污染(ZP)
已經污染(ZQ)
已經污染(ZR)
已經污染(ZS)
已經污染(ZT)
已經污染(ZU)
已經污染(ZV)
已經污染(ZW)
已經污染(ZX)
已經污染(ZY)
已經污染(ZZ)
已經污染(AAA)
已經污染(AAB)
已經污染(AAC)
已經污染(AAD)
已經污染(AAE)
已經污染(AAF)
已經污染(AAG)
已經污染(AAH)
已經污染(AAI)
已經污染(AAJ)
已經污染(AAK)
已經污染(AAL)
已經污染(AAM)
已經污染(AAN)
已經污染(AAO)
已經污染(AAP)
已經污染(AAQ)
已經污染(AAR)
已經污染(AAS)
已經污染(AAT)
已經污染(AAU)
已經污染(AAV)
已經污染(AAW)
已經污染(AAX)
已經污染(AAY)
已經污染(AAZ)
已經污染(ABA)
已經污染(ABB)
已經污染(ABC)
已經污染(ABD)
已經污染(ABE)
已經污染(ABF)
已經污染(ABG)
已經污染(ABH)
已經污染(ABI)
已經污染(ABJ)
已經污染(ABK)
已經污染(ABL)
已經污染(ABM)
已經污染(ABN)
已經污染(ABO)
已經污染(ABP)
已經污染(ABQ)
已經污染(ABR)
已經污染(ABS)
已經污染(ABT)
已經污染(ABU)
已經污染(ABV)
已經污染(ABW)
已經污染(ABX)
已經污染(ABY)
已經污染(ABZ)
已經污染(ACA)
已經污染(ACB)
已經污染(ACC)
已經污染(ACD)
已經污染(ACE)
已經污染(ACF)
已經污染(ACG)
已經污染(ACH)
已經污染(ACI)
已經污染(ACJ)
已經污染(ACK)
已經污染(ACL)
已經污染(ACM)
已經污染(ACN)
已經污染(ACO)
已經污染(ACP)
已經污染(ACQ)
已經污染(ACR)
已經污染(ACS)
已經污染(ACT)
已經污染(ACU)
已經污染(ACV)
已經污染(ACW)
已經污染(ACX)
已經污染(ACY)
已經污染(ACZ)
已經污染(ADA)
已經污染(ADB)
已經污染(ADC)
已經污染(ADD)
已經污染(ADE)
已經污染(ADF)
已經污染(ADG)
已經污染(ADH)
已經污染(ADI)
已經污染(ADJ)
已經污染(ADK)
已經污染(ADL)
已經污染(ADM)
已經污染(ADN)
已經污染(ADO)
已經污染(ADP)
已經污染(ADQ)
已經污染(ADR)
已經污染(ADS)
已經污染(ADT)
已經污染(ADU)
已經污染(ADV)
已經污染(ADW)
已經污染(ADX)
已經污染(ADY)
已經污染(ADZ)
已經污染(AEA)
已經污染(AEB)
已經污染(AEC)
已經污染(AED)
已經污染(AEE)
已經污染(AEF)
已經污染(AEG)
已經污染(AEH)
已經污染(AEI)
已經污染(AEJ)
已經污染(AEK)
已經污染(AEL)
已經污染(AEM)
已經污染(AEN)
已經污染(AEO)
已經污染(AEP)
已經污染(AEQ)
已經污染(AER)
已經污染(AES)
已經污染(AET)
已經污染(AEU)
已經污染(AEV)
已經污染(AEW)
已經污染(AEX)
已經污染(AEY)
已經污染(AEZ)
已經污染(AFA)
已經污染(AFB)
已經污染(AFC)
已經污染(AFD)
已經污染(AFE)
已經污染(AFF)
已經污染(AFG)
已經污染(AFH)
已經污染(AFI)
已經污染(AFJ)
已經污染(AFK)
已經污染(AFL)
已經污染(AFM)
已經污染(AFN)
已經污染(AFO)
已經污染(AFP)
已經污染(AFQ)
已經污染(AFR)
已經污染(AFS)
已經污染(AFT)
已經污染(AFU)
已經污染(AFV)
已經污染(AFW)
已經污染(AFX)
已經污染(AFY)
已經污染(AFZ)
已經污染(AGA)
已經污染(AGB)
已經污染(AGC)
已經污染(AGD)
已經污染(AGE)
已經污染(AGF)
已經污染(AGG)
已經污染(AGH)
已經污染(AGI)
已經污染(AGJ)
已經污染(AGK)
已經污染(AGL)
已經污染(AGM)
已經污染(AGN)
已經污染(AGO)
已經污染(AGP)
已經污染(AGQ)
已經污染(AGR)
已經污染(AGS)
已經污染(AGT)
已經污染(AGU)
已經污染(AGV)
已經污染(AGW)
已經污染(AGX)
已經污染(AGY)
已經污染(AGZ)
已經污染(AHA)
已經污染(AHB)
已經污染(AHC)
已經污染(AHD)
已經污染(AHE)
已經污染(AHF)
已經污染(AHG)
已經污染(AHH)
已經污染(AHI)
已經污染(AHJ)
已經污染(AHK)
已經污染(AHL)
已經污染(AHM)
已經污染(AHN)
已經污染(AHO)
已經污染(AHP)
已經污染(AHQ)
已經污染(AHR)
已經污染(AHS)
已經污染(AHT)
已經污染(AHU)
已經污染(AHV)
已經污染(AHW)
已經污染(AHX)
已經污染(AHY)
已經污染(AHZ)
已經污染(AIA)
已經污染(AIB)
已經污染(AIC)
已經污染(AID)
已經污染(AIE)
已經污染(AIF)
已經污染(AIG)
已經污染(AIH)
已經污染(AII)
已經污染(AIJ)
已經污染(AIK)
已經污染(AIL)
已經污染(AIM)
已經污染(AIN)
已經污染(AIO)
已經污染(AIP)
已經污染(AIQ)
已經污染(AIR)
已經污染(AIS)
已經污染(AIT)
已經污染(AIU)
已經污染(AIV)
已經污染(AIW)
已經污染(AIX)
已經污染(AIY)
已經污染(AIZ)
已經污染(AJA)
已經污染(AJB)
已經污染(AJC)
已經污染(AJD)
已經污染(AJE)
已經污染(AJF)
已經污染(AJG)
已經污染(AJH)
已經污染(AJI)
已經污染(AJJ)
已經污染(AJK)
已經污染(AJL)
已經污染(AJM)
已經污染(AJN)
已經污染(AJO)
已經污染(AJP)
已經污染(AJQ)
已經污染(AJR)
已經污染(AJS)
已經污染(AJT)
已經污染(AJU)
已經污染(AJV)
已經污染(AJW)
已經污染(AJX)
已經污染(AJY)
已經污染(AJZ)
已經污染(AKA)
已經污染(AKB)
已經污染(AKC)
已經污染(AKD)
已經污染(AKE)
已經污染(AKF)
已經污染(AKG)
已經污染(AKH)
已經污染(AKI)
已經污染(AKJ)
已經污染(AKK)
已經污染(AKL)
已經污染(AKM)
已經污染(AKN)
已經污染(AKO)
已經污染(AKP)
已經污染(AKQ)
已經污染(AKR)
已經污染(AKS)
已經污染(AKT)
已經污染(AKU)
已經污染(AKV)
已經污染(AKW)
已經污染(AKX)
已經污染(AKY)
已經污染(AKZ)
已經污染(ALA)
已經污染(ALB)
已經污染(ALC)
已經污染(ALD)
已經污染(ALE)
已經污染(ALF)
已經污染(ALG)
已經污染(ALH)
已經污染(ALI)
已經污染(ALJ)
已經污染(ALK)
已經污染(ALL)
已經污染(ALM)
已經污染(ALN)
已經污染(ALO)
已經污染(ALP)
已經污染(ALQ)
已經污染(ALR)
已經污染(ALS)
已經污染(ALT)
已經污染(ALU)
已經污染(ALV)
已經污染(ALW)
已經污染(ALX)
已經污染(ALY)
已經污染(ALZ)
已經污染(AMA)
已經污染(AMB)
已經污染(AMC)
已經污染(AMD)
已經污染(AME)
已經污染(AMF)
已經污染(AMG)
已經污染(AMH)
已經污染(AMI)
已經污染(AMJ)
已經污染(AMK)
已經污染(AML)
已經污染(AMM)
已經污染(AMN)
已經污染(AMO)
已經污染(AMP)
已經污染(AMQ)
已經污染(AMR)
已經污染(AMS)
已經污染(AMT)
已經污染(AMU)
已經污染(AMV)
已經污染(AMW)
已經污染(AMX)
已經污染(AMY)
已經污染(AMZ)
已經污染(ANA)
已經污染(ANB)
已經污染(ANC)
已經污染(AND)
已經污染(ANE)
已經污染(ANF)
已經污染(ANG)
已經污染(ANH)
已經污染(ANI)
已經污染(ANJ)
已經污染(ANK)
已經污染(ANL)
已經污染(ANM)
已經污染(ANN)
已經污染(ANO)
已經污染(ANP)
已經污染(ANQ)
已經污染(ANR)
已經污染(ANS)
已經污染(ANT)
已經污染(ANU)
已經污染(ANV)
已經污染(ANW)
已經污染(ANX)
已經污染(ANY)
已經污染(ANZ)
已經污染(AOA)
已經污染(AOB)
已經污染(AOC)
已經污染(AOD)
已經污染(AOE)
已經污染(AOF)
已經污染(AOG)
已經污染(AOH)
已經污染(AOI)
已經污染(AOJ)
已經污染(AOK)
已經污染(AOL)
已經污染(AOM)
已經污染(AON)
已經污染(AOO)
已經污染(AOP)
已經污染(AOQ)
已經污染(AOR)
已經污染(AOS)
已經污染(AOT)
已經污染(AOU)
已經污染(AOV)
已經污染(AOW)
已經污染(AOX)
已經污染(AOY)
已經污染(AOZ)
已經污染(APA)
已經污染(APB)
已經污染(APC)
已經污染(APD)
已經污染(APE)
已經污染(APF)
已經污染(APG)
已經污染(APH)
已經污染(API)
已經污染(APJ)
已經污染(APK)
已經污染(APL)
已經污染(APM)
已經污染(APN)
已經污染(APO)
已經污染(APP)
已經污染(APQ)
已經污染(APR)
已經污染(APS)
已經污染(APT)
已經污染(APU)
已經污染(APV)
已經污染(APW)
已經污染(APX)
已經污染(APY)
已經污染(APZ)
已經污染(AQA)
已經污染(AQB)
已經污染(AQC)
已經污染(AQD)
已經污染(AQE)
已經污染(AQF)
已經污染(AQG)
已經污染(AQH)
已經污染(AQI)
已經污染(AQJ)
已經污染(AQK)
已經污染(AQL)
已經污染(AQM)
已經污染(AQN)
已經污染(AQO)
已經污染(AQP)
已經污染(AQQ)
已經污染(AQR)
已經污染(AQS)
已經污染(AQT)
已經污染(AQU)
已經污染(AQV)
已經污染(AQW)
已經污染(AQX)
已經污染(AQY)
已經污染(AQZ)
已經污染(ARA)
已經污染(ARB)
已經污染(ARC)
已經污染(ARD)
已經污染(ARE)
已經污染(ARF)
已經污染(ARG)
已經污染(ARH)
已經污染(ARI)
已經污染(ARJ)
已經污染(ARK)
已經污染(ARL)
已經污染(ARM)
已經污染(ARN)
已經污染(ARO)
已經污染(ARP)
已經污染(ARQ)
已經污染(ARR)
已經污染(ARS)
已經污染(ART)
已經污染(ARU)
已經污染(ARV)
已經污染(ARW)
已經污染(ARX)
已經污染(ARY)
已經污染(ARZ)
已經污染(ASA)
已經污染(ASB)
已經污染(ASC)
已經污染(ASD)
已經污染(ASE)
已經污染(ASF)
已經污染(ASG)
已經污染(ASH)
已經污染(ASI)
已經污染(ASJ)
已經污染(ASK)
已經污染(ASL)
已經污染(ASM)
已經污染(ASN)
已經污染(ASO)
已經污染(ASP)
已經污染(ASQ)
已經污染(ASR)
已經污染(ASS)
已經污染(AST)
已經污染(ASU)
已經污染(ASV)
已經污染(ASW)
已經污染(ASX)
已經污染(ASY)
已經污染(ASZ)
已經污染(ATA)
已經污染(ATB)
已經污染(ATC)
已經污染(ATD)
已經污染(ATE)
已經污染(ATF)
已經污染(ATG)
已經污染(ATH)
已經污染(ATI)
已經污染(ATJ)
已經污染(ATK)
已經污染(ATL)
已經污染(ATM)
已經污染(ATN)
已經污染(ATO)
已經污染(ATP)
已經污染(ATQ)
已經污染(ATR)
已經污染(ATS)
已經污染(ATT)
已經污染(ATU)
已經污染(ATV)
已經污染(ATW)
已經污染(ATX)
已經污染(ATY)
已經污染(ATZ)
已經污染(AUA)
已經污染(AUB)
已經污染(AUC)
已經污染(AUD)
已經污染(AUE)
已經污染(AUF)
已經污染(AUG)
已經污染(AUH)
已經污染(AUI)
已經污染(AUJ)
已經污染(AUK)
已經污染(AUL)
已經污染(AUM)
已經污染(AUN)
已經污染(AUO)
已經污染(AUP)
已經污染(AUQ)
已經污染(AUR)
已經污染(AUS)
已經污染(AUT)
已經污染(AUU)
已經污染(AUV)
已經污染(AUW)
已經污染(AUX)
已經污染(AUY)
已經污染(AUZ)
已經污染(AVA)
已經污染(AVB)
已經污染(AVC)
已經污染(AVD)
已經污染(AVE)
已經污染(AVF)
已經污染(AVG)
已經污染(AVH)
已經污染(AVI)
已經污染(AVJ)
已經污染(AVK)
已經污染(AVL)
已經污染(AVM)
已經污染(AVN)
已經污染(AVO)
已經污染(AVP)
已經污染(AVQ)
已經污染(AVR)
已經污染(AVS)
已經污染(AVT)
已經污染(AVU)
已經污染(AVV)
已經污染(AVW)
已經污染(AVX)
已經污染(AVY)
已經污染(AVZ)
已經污染(AWA)
已經污染(AWB)
已經污染(AWC)
已經污染(AWD)
已經污染(AWE)
已經污染(AWF)
已經污染(AWG)
已經污染(AWH)
已經污染(AWI)
已經污染(AWJ)
已經污染(AWK)
已經污染(AWL)
已經污染(AWM)
已經污染(AWN)
已經污染(AWO)
已經污染(AWP)
已經污染(AWQ)
已經污染(AWR)
已經污染(AWS)
已經污染(AWT)
已經污染(AWU)
已經污染(AWV)
已經污染(AWW)
已經污染(AWX)
已經污染(AWY)
已經污染(AWZ)
已經污染(AXA)
已經污染(AXB)
已經污染(AXC)
已經污染(AXD)
已經污染(AXE)
已經污染(AXF)
已經污染(AXG)
已經污染(AXH)
已經污染(AXI)
已經污染(AXJ)
已經污染(AXK)
已經污染(AXL)
已經污染(AXM)
已經污染(AXN)
已經污染(AXO)
已經污染(AXP)
已經污染(AXQ)
已經污染(AXR)
已經污染(AXS)
已經污染(AXT)
已經污染(AXU)
已經污染(AXV)
已經污染(AXW)
已經污染(AXX)
已經污染(AXY)
已經污染(AXZ)
已經污染(AYA)
已經污染(AYB)
已經污染(AYC)
已經污染(AYD)
已經污染(AYE)
已經污染(AYF)
已經污染(AYG)
已經污染(AYH)
已經污染(AYI)
已經污染(AYJ)
已經污染(AYK)
已經污染(AYL)
已經污染(AYM)
已經污染(AYN)
已經污染(AYO)
已經污染(AYP)
已經污染(AYQ)
已經污染(AYR)
已經污染(AYS)
已經污染(AYT)
已經污染(AYU)
已經污染(AYV)
已經污染(AYW)
已經污染(AYX)
已經污染(AYY)
已經污染(AYZ)
已經污染(AZA)
已經污染(AZB)
已經污染(AZC)
已經污染(AZD)
已經污染(AZE)
已經污染(AZF)
已經污染(AZG)
已經污染(AZH)
已經污染(AZI)
已經污染(AZJ)
已經污染(AZK)
已經污染(AZL)
已經污染(AZM)
已經污染(AZN)
已經污染(AZO)
已經污染(AZP)
已經污染(AZQ)
已經污染(AZR)
已經污染(AZS)
已經污染(AZT)
已經污染(AZU)
已經污染(AZV)
已經污染(AZW)
已經污染(AZX)
已經污染(AZY)
已經污染(AZZ)
已經污染(BAA)
已經污染(BAB)
已經污染(BAC)
已經污染(BAD)
已經污染(BAE)
已經污染(BAF)
已經污染(BAG)
已經污染(BAH)
已經污染(BAI)
已經污染(BAJ)
已經污染(BAK)
已經污染(BAL)
已經污染(BAM)
已經污染(BAN)
已經污染(BAO)
已經污染(BAP)
已經污染(BAQ)
已經污染(BAR)
已經污染(BAS)
已經污染(BAT)
已經污染(BAU)
已經污染(BAV)
已經污染(BAW)
已經污染(BAX)
已經污染(BAY)
已經污染(BAZ)
已經污染(BBA)
已經污染(BBB)
已經污染(BBC)
已經污染(BBD)
已經污染(BBE)
已經污染(BBF)
已經污染(BBG)
已經污染(BBH)
已經污染(BBI)
已經污染(BBJ)
已經污染(BBK)
已經污染(BBL)
已經污染(BBM)
已經污染(BBN)
已經污染(BBO)
已經污染(BBP)
已經污染(BBQ)
已經污染(BBR)
已經污染(BBS)
已經污染(BBT)
已經污染(BBU)
已經污染(BBV)
已經污染(BBW)
已經污染(BBX)
已經污染(BBY)
已經污染(BBZ)
已經污染(BCA)
已經污染(BCB)
已經污染(BCC)
已經污染(BCD)
已經污染(BCE)
已經污染(BCF)
已經污染(BCG)
已經污染(BCH)
已經污染(BCI)
已經污染(BCJ)
已經污染(BCK)
已經污染(BCL)
已經污染(BCM)
已經污染(BCN)
已經污染(BCO)
已經污染(BCP)
已經污染(BCQ)
已經污染(BCR)
已經污染(BCS)
已經污染(BCT)
已經污染(BCU)
已經污染(BCV)
已經污染(BCW)
已經污染(BCX)
已經污染(BCY)
已經污染(BCZ)
已經污染(BDA)
已經污染(BDB)
已經污染(BDC)
已經污染(BDD)
已經污染(BDE)
已經污染(BDF)
已經污染(BDG)
已經污染(BDH)
已經污染(BDI)
已經污染(BDJ)
已經污染(BDK)
已經污染(BDL)
已經污染(BDM)
已經污染(BDN)
已經污染(BDO)
已經污染(BDP)
已經污染(BDQ)
已經污染(BDR)
已經污染(BDS)
已經污染(BDT)
已經污染(BDU)
已經污染(BDV)
已經污染(BDW)
已經污染(BDX)
已經污染(BDY)
已經污染(BDZ)
已經污染(BEA)
已經污染(BEB)
已經污染(BEC)
已經污染(BED)
已經污染(BEE)
已經污染(BEF)
已經污染(BEG)
已經污染(BEH)
已經污染(BEI)
已經污染(BEJ)
已經污染(BEK)
已經污染(BEL)
已經污染(BEM)
已經污染(BEN)
已經污染(BEO)
已經污染(BEP)
已經污染(BEQ)
已經污染(BER)
已經污染(BES)
已經污染(BET)
已經污染(BEU)
已經污染(BEV)
已經污染(BEW)
已經污染(BEX)
已經污染(BEY)
已經污染(BEZ)
已經污染(BFA)
已經污染(BFB)
已經污染(BFC)
已經污染(BFD)
已經污染(BFE)
已經污染(BFF)
已經污染(BFG)
已經污染(BFH)
已經污染(BFI)
已經污染(BFJ)
已經污染(BFK)
已經污染(BFL)
已經污染(BFM)
已經污染(BFN)
已經污染(BFO)
已經污染(BFP)
已經污染(BFQ)
已經污染(BFR)
已經污染(BFS)
已經污染(BFT)
已經污染(BFU)
已經污染(BFV)
已經污染(BFW)
已經污染(BFX)
已經污染(BFY)
已經污染(BFZ)
已經污染(BGA)
已經污染(BGB)
已經污染(BGC)
已經污染(BGD)
已經污染(BGE)
已經污染(BGF)
已經污染(BGG)
已經污染(BGH)
已經污染(BGI)
已經污染(BGJ)
已經污染(BGK)
已經污染(BGL)
已經污染(BGM)
已經污染(BGN)
已經污染(BGO)
已經污染(BGP)
已經污染(BGQ)
已經污染(BGR)
已經污染(BGS)
已經污染(BGT)
已經污染(BGU)
已經污染(BGV)
已經污染(BGW)
已經污染(BGX)
已經污染(BGY)
已經污染(BGZ)
已經污染(BHA)
已經污染(BHB)
已經污染(BHC)
已經污染(BHD)
已經污染(BHE)
已經污染(BHF)
已經污染(BHG)
已經污染(BHH)
已經污染(BHI)
已經污染(BHJ)
已經污染(BHK)
已經污染(BHL)
已經污染(BHM)
已經污染(BHN)
已經污染(BHO)
已經污染(BHP)
已經污染(BHQ)
已經污染(BHR)
已經污染(BHS)
已經污染(BHT)
已經污染(BHU)
已經污染(BHV)
已經污染(BHW)
已經污染(BHX)
已經污染(BHY)
已經污染(BHZ)
已經污染(BIA)
已經污染(BIB)
已經污染(BIC)
已經污染(BID)
已經污染(BIE)
已經污染(BIF)
已經污染(BIG)
已經污染(BIH)
已經污染(BII)
已經污染(BIJ)
已經污染(BIK)
已經污染(BIL)
已經污染(BIM)
已經污染(BIN)
已經污染(BIO)
已經污染(BIP)
已經污染(BIQ)
已經污染(BIR)
已經污染(BIS)
已經污染(BIT)
已經污染(BIU)
已經污染(BIV)
已經污染(BIW)
已經污染(BIX)
已經污染(BIY)
已經污染(BIZ)
已經污染(BJA)
已經污染(BJB)
已經污染(BJC)
已經污染(BJD)
已經污染(BJE)
已經污染(BJF)
已經污染(BJG)
已經污染(BJH)
已經污染(BJI)
已經污染(BJJ)
已經污染(BJK)
已經污染(BJL)
已經污染(BJM)
已經污染(BJN)
已經污染(BJO)
已經污染(BJP)
已經污染(BJQ)
已經污染(BJR)
已經污染(BJS)
已經污染(BJT)
已經污染(BJU)
已經污染(BJV)
已經污染(BJW)
已經污染(BJX)
已經污染(BJY)
已經污染(BJZ)
已經污染(BKA)
已經污染(BKB)
已經污染(BKC)
已經污染(BKD)
已經污染(BKE)
已經污染(BKF)
已經污染(BKG)
已經污染(BKH)
已經污染(BKI)
已經污染(BKJ)
已經污染(BKK)
已經污染(BKL)
已經污染(BK

CA19-9(U/mL)
新冠病毒抗原濃度(ng/mL)
新冠病毒抗原濃度(ng/mL)
CA19-9(U/mL)

圖2-2

CA19-9(U/mL)
新冠病毒抗原濃度(ng/mL)
新冠病毒抗原濃度(ng/mL)
CA19-9(U/mL)

圖2-3

ZA、XC32、次別波波
ZA、次別波波
ZA
XC32
（223）
（22A）

3ZA、YC'32、交叉波
3ZA、交叉波
3ZA
YSO
(122C)
(122C)

設計					
CAG	連接器 1	「ab」(P30-S)	連接器 2	V3	
CVV	連接器 1	「ab」			
CVV		「ab」	連接器 3	台物表接合區	
CVV	連接器 1	「ab」			
CVV		「ab」	連接器 3	台物表接合區	

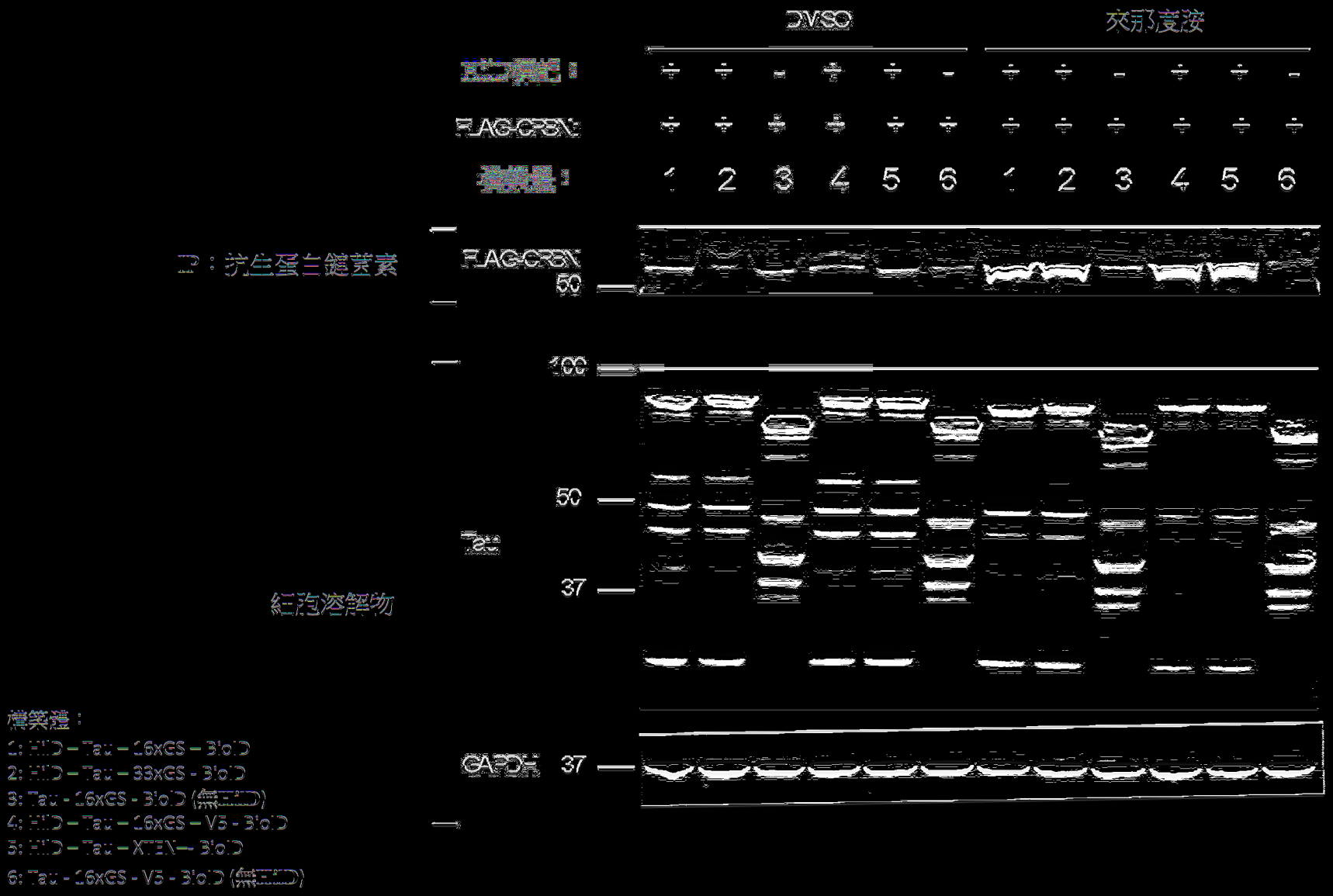
表三之「ab」方案包含：ONAR

連接器 1：eeee

三物素接合薄參考：Kim等人，
"An improved smaller biotin ligase for 3:0□ proximity labeling", Vol. 3:0. Oct., 20:6

（圖24A）

C3621690VA.pdf
112149974
修正頁 2021.10.01
發明專利說明書 第 42/57 頁，共 68/169 (發明)(N-4-0)
112201745-0



【圖24B】

(25℃)

化合物1
濃度[μM]
1 μM
0.1 μM
0.01 μM
0.001 μM
DMSO
化合物/刺激なし
DMSO：1.0
化合物/刺激あり
DMSO：1.0
化合物2
濃度[μM]
1 μM
0.1 μM
0.01 μM
0.001 μM
DMSO
化合物/刺激なし
DMSO：1.0
化合物/刺激あり
DMSO：1.0
発現ベクター
ベクター
発現ベクター
ベクター

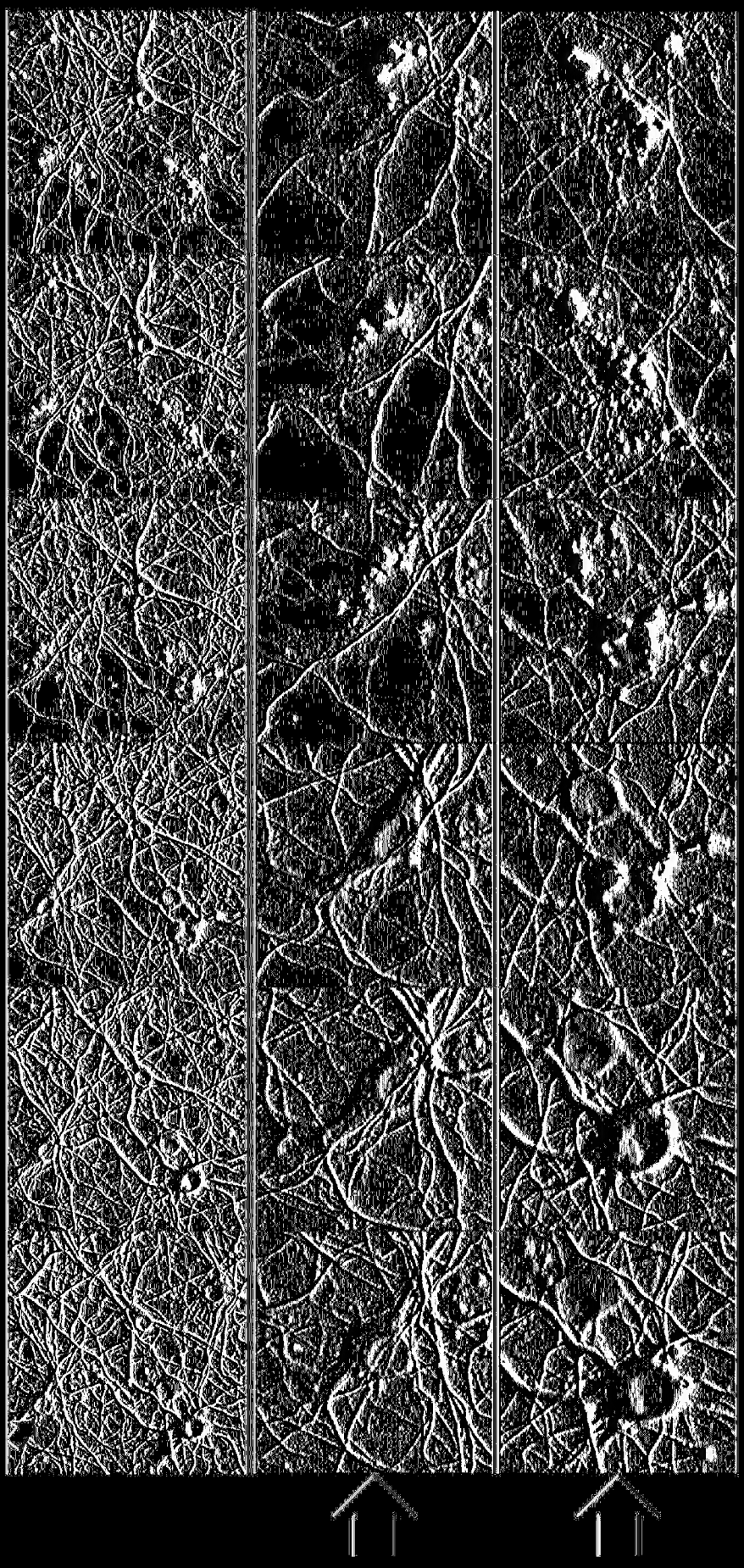
化合物1
濃度[μM]
1 μM
0.1 μM
0.01 μM
0.001 μM
DMSO
化合物/刺激なし
DMSO：1.0
化合物/刺激あり
DMSO：1.0
化合物2
濃度[μM]
1 μM
0.1 μM
0.01 μM
0.001 μM
DMSO
化合物/刺激なし
DMSO：1.0
化合物/刺激あり
DMSO：1.0
発現ベクター
ベクター
発現ベクター
ベクター

圖 2

圖 3

(依二次曲線)ΔES-/-量安定
天明波波(mV)
(℃26)℃

M-V4924
E3(CRL
E3
CMSO
M-V交界表皮
M-V4924
CMSO
M-V4924
M-V交界表皮
M-V4924
CMSO
M-V4924
M-V交界表皮
M-V4924
CMSO
M-V4924



CAR19 (PE-A)
DMSO
1小時
2小時
4小時
6小時
8小時
24小時
投入前效力訊號
投入前效力訊號
CAR19 (PE-A)
DMSO
36小時
48小時
60小時
72小時
投入前效力訊號
投入前效力訊號
CAR19 (PE-A)
DMSO
無
有
化合物後
化合物後
CAR19 (CD28)
CAR19 (4-1BB)
CAR19 (PE-A)
CAR19 (PE-A)
[表303]

CAR-9 ...D
CAR-9
...D
...
...
...

圖式

0.9 eV
0.6 eV
0.3 eV
0 eV
DMSO
0.9 eV
0.6 eV
0.3 eV
0 eV
DMSO

24小時
DMSO
6T
4T
3T
2T
1T

圖式簡單說明

第1圖（32A）

第2圖（323）

CAR'9ED
CAR'9ED'M'9S
%濃度
%濃度
圖式(32C)

LCD (4:1)
CAR '8(4:1)
CAR '8 LCD(4:1)
比較例2の結果
3000
2000
1000
0
表示装置の解像度
（実施例3A）
比較例2の結果
2500
2000
1500
1000
500
0
表示装置の解像度
（実施例3）

數值 □
CAR'6
CAR'9=□_5.0
CAR'9=□_5.0'_e23
CAR'9=□_2.5
CAR'9=□_2.5'_e23
CAR'6=□'1.0
CAR'9=□_1.0'_e23
NALV系人發之天敵
(千秒)
線ROI流出(p/s)
(千秒前 #: SIGM)

CMOS
CMOS
CMOS

總ROI次點比(p/s)
(平均值 +/- SEM)
NAIVE注入後之天數
0
5
10
15
20
25
30
0.00
0.01
0.02
0.03
0.04
0.05
CAR19-CD28-ζ
CAR19-CD28
CAR19-CD3-ζ
CAR19-CD137-CD3-ζ
CAR19-CD137-CD3-ζ-2

【圖36】

圖 1
圖 2
圖 3
圖 4
圖 5
圖 6
圖 7
圖 8
圖 9
圖 10
圖 11
圖 12
圖 13
圖 14
圖 15
圖 16
圖 17
圖 18
圖 19
圖 20
圖 21
圖 22
圖 23
圖 24
圖 25
圖 26
圖 27
圖 28
圖 29
圖 30
圖 31
圖 32
圖 33
圖 34
圖 35
圖 36
圖 37
圖 38
圖 39
圖 40
圖 41
圖 42
圖 43
圖 44
圖 45
圖 46
圖 47
圖 48
圖 49
圖 50
圖 51
圖 52
圖 53
圖 54
圖 55
圖 56
圖 57
圖 58
圖 59
圖 60
圖 61
圖 62
圖 63
圖 64
圖 65
圖 66
圖 67
圖 68

第一實施例
第二實施例
第三實施例
第四實施例
第五實施例
第六實施例
第七實施例
第八實施例
第九實施例
第十實施例
第十一實施例
第十二實施例
第十三實施例
第十四實施例
第十五實施例
第十六實施例
第十七實施例
第十八實施例
第十九實施例
第二十實施例
第二十一實施例
第二十二實施例
第二十三實施例
第二十四實施例
第二十五實施例
第二十六實施例
第二十七實施例
第二十八實施例
第二十九實施例
第三十實施例
第三十一實施例
第三十二實施例
第三十三實施例
第三十四實施例
第三十五實施例
第三十六實施例
第三十七實施例
第三十八實施例
第三十九實施例
第四十實施例
第四十一實施例
第四十二實施例
第四十三實施例
第四十四實施例
第四十五實施例
第四十六實施例
第四十七實施例
第四十八實施例
第四十九實施例
第五十實施例
第五十一實施例
第五十二實施例
第五十三實施例
第五十四實施例
第五十五實施例
第五十六實施例
第五十七實施例
第五十八實施例
第五十九實施例
第六十實施例
第六十一實施例
第六十二實施例
第六十三實施例
第六十四實施例
第六十五實施例
第六十六實施例
第六十七實施例
第六十八實施例
第六十九實施例
第七十實施例
第七十一實施例
第七十二實施例
第七十三實施例
第七十四實施例
第七十五實施例
第七十六實施例
第七十七實施例
第七十八實施例
第七十九實施例
第八十實施例
第八十一實施例
第八十二實施例
第八十三實施例
第八十四實施例
第八十五實施例
第八十六實施例
第八十七實施例
第八十八實施例
第八十九實施例
第九十實施例
第九十一實施例
第九十二實施例
第九十三實施例
第九十四實施例
第九十五實施例
第九十六實施例
第九十七實施例
第九十八實施例
第九十九實施例
第一百實施例
第一百一實施例
第一百二實施例
第一百三實施例
第一百四實施例
第一百五實施例
第一百六實施例
第一百七實施例
第一百八實施例
第一百九實施例
第一百十實施例
第一百十一實施例
第一百十二實施例
第一百十三實施例
第一百十四實施例
第一百十五實施例
第一百十六實施例
第一百十七實施例
第一百十八實施例
第一百十九實施例
第一百二十實施例
第一百二十一實施例
第一百二十二實施例
第一百二十三實施例
第一百二十四實施例
第一百二十五實施例
第一百二十六實施例
第一百二十七實施例
第一百二十八實施例
第一百二十九實施例
第一百三十實施例
第一百三十一實施例
第一百三十二實施例
第一百三十三實施例
第一百三十四實施例
第一百三十五實施例
第一百三十六實施例
第一百三十七實施例
第一百三十八實施例
第一百三十九實施例
第一百四十實施例
第一百四十一實施例
第一百四十二實施例
第一百四十三實施例
第一百四十四實施例
第一百四十五實施例
第一百四十六實施例
第一百四十七實施例
第一百四十八實施例
第一百四十九實施例
第一百五十實施例
第一百五十一實施例
第一百五十二實施例
第一百五十三實施例
第一百五十四實施例
第一百五十五實施例
第一百五十六實施例
第一百五十七實施例
第一百五十八實施例
第一百五十九實施例
第一百六十實施例
第一百六十一實施例
第一百六十二實施例
第一百六十三實施例
第一百六十四實施例
第一百六十五實施例
第一百六十六實施例
第一百六十七實施例
第一百六十八實施例
第一百六十九實施例
第一百七十實施例
第一百七十一實施例
第一百七十二實施例
第一百七十三實施例
第一百七十四實施例
第一百七十五實施例
第一百七十六實施例
第一百七十七實施例
第一百七十八實施例
第一百七十九實施例
第一百八十實施例
第一百八十一實施例
第一百八十二實施例
第一百八十三實施例
第一百八十四實施例
第一百八十五實施例
第一百八十六實施例
第一百八十七實施例
第一百八十八實施例
第一百八十九實施例
第一百九十實施例
第一百九十一實施例
第一百九十二實施例
第一百九十三實施例
第一百九十四實施例
第一百九十五實施例
第一百九十六實施例
第一百九十七實施例
第一百九十八實施例
第一百九十九實施例
第二百實施例
第二百一實施例
第二百二實施例
第二百三實施例
第二百四實施例
第二百五實施例
第二百六實施例
第二百七實施例
第二百八實施例
第二百九實施例
第二百十實施例
第二百十一實施例
第二百十二實施例
第二百十三實施例
第二百十四實施例
第二百十五實施例
第二百十六實施例
第二百十七實施例
第二百十八實施例
第二百十九實施例
第二百二十實施例
第二百二十一實施例
第二百二十二實施例
第二百二十三實施例
第二百二十四實施例
第二百二十五實施例
第二百二十六實施例
第二百二十七實施例
第二百二十八實施例
第二百二十九實施例
第二百三十實施例
第二百三十一實施例
第二百三十二實施例
第二百三十三實施例
第二百三十四實施例
第二百三十五實施例
第二百三十六實施例
第二百三十七實施例
第二百三十八實施例
第二百三十九實施例
第二百四十實施例
第二百四十一實施例
第二百四十二實施例
第二百四十三實施例
第二百四十四實施例
第二百四十五實施例
第二百四十六實施例
第二百四十七實施例
第二百四十八實施例
第二百四十九實施例
第二百五十實施例
第二百五十一實施例
第二百五十二實施例
第二百五十三實施例
第二百五十四實施例
第二百五十五實施例
第二百五十六實施例
第二百五十七實施例
第二百五十八實施例
第二百五十九實施例
第二百六十實施例
第二百六十一實施例
第二百六十二實施例
第二百六十三實施例
第二百六十四實施例
第二百六十五實施例
第二百六十六實施例
第二百六十七實施例
第二百六十八實施例
第二百六十九實施例
第二百七十實施例
第二百七十一實施例
第二百七十二實施例
第二百七十三實施例
第二百七十四實施例
第二百七十五實施例
第二百七十六實施例
第二百七十七實施例
第二百七十八實施例
第二百七十九實施例
第二百八十實施例
第二百八十一實施例
第二百八十二實施例
第二百八十三實施例
第二百八十四實施例
第二百八十五實施例
第二百八十六實施例
第二百八十七實施例
第二百八十八實施例
第二百八十九實施例
第二百九十實施例
第二百九十一實施例
第二百九十二實施例
第二百九十三實施例
第二百九十四實施例
第二百九十五實施例
第二百九十六實施例
第二百九十七實施例
第二百九十八實施例
第二百九十九實施例
第三百實施例
第三百一實施例
第三百二實施例
第三百三實施例
第三百四實施例
第三百五實施例
第三百六實施例
第三百七實施例
第三百八實施例
第三百九實施例
第三百十實施例
第三百十一實施例
第三百十二實施例
第三百十三實施例
第三百十四實施例
第三百十五實施例
第三百十六實施例
第三百十七實施例
第三百十八實施例
第三百十九實施例
第三百二十實施例
第三百二十一實施例
第三百二十二實施例
第三百二十三實施例
第三百二十四實施例
第三百二十五實施例
第三百二十六實施例
第三百二十七實施例
第三百二十八實施例
第三百二十九實施例
第三百三十實施例
第三百三十一實施例
第三百三十二實施例
第三百三十三實施例
第三百三十四實施例
第三百三十五實施例
第三百三十六實施例
第三百三十七實施例
第三百三十八實施例
第三百三十九實施例
第三百四十實施例
第三百四十一實施例
第三百四十二實施例
第三百四十三實施例
第三百四十四實施例
第三百四十五實施例
第三百四十六實施例
第三百四十七實施例
第三百四十八實施例
第三百四十九實施例
第三百五十實施例
第三百五十一實施例
第三百五十二實施例
第三百五十三實施例
第三百五十四實施例
第三百五十五實施例
第三百五十六實施例
第三百五十七實施例
第三百五十八實施例
第三百五十九實施例
第三百六十實施例
第三百六十一實施例
第三百六十二實施例
第三百六十三實施例
第三百六十四實施例
第三百六十五實施例
第三百六十六實施例
第三百六十七實施例
第三百六十八實施例
第三百六十九實施例
第三百七十實施例
第三百七十一實施例
第三百七十二實施例
第三百七十三實施例
第三百七十四實施例
第三百七十五實施例
第三百七十六實施例
第三百七十七實施例
第三百七十八實施例
第三百七十九實施例
第三百八十實施例
第三百八十一實施例
第三百八十二實施例
第三百八十三實施例
第三百八十四實施例
第三百八十五實施例
第三百八十六實施例
第三百八十七實施例
第三百八十八實施例
第三百八十九實施例
第三百九十實施例
第三百九十一實施例
第三百九十二實施例
第三百九十三實施例
第三百九十四實施例
第三百九十五實施例
第三百九十六實施例
第三百九十七實施例
第三百九十八實施例
第三百九十九實施例
第四百實施例
第四百一實施例
第四百二實施例
第四百三實施例
第四百四實施例
第四百五實施例
第四百六實施例
第四百七實施例
第四百八實施例
第四百九實施例
第四百十實施例
第四百十一實施例
第四百十二實施例
第四百十三實施例
第四百十四實施例
第四百十五實施例
第四百十六實施例
第四百十七實施例
第四百十八實施例
第四百十九實施例
第四百二十實施例
第四百二十一實施例
第四百二十二實施例
第四百二十三實施例
第四百二十四實施例
第四百二十五實施例
第四百二十六實施例
第四百二十七實施例
第四百二十八實施例
第四百二十九實施例
第四百三十實施例
第四百三十一實施例
第四百三十二實施例
第四百三十三實施例
第四百三十四實施例
第四百三十五實施例
第四百三十六實施例
第四百三十七實施例
第四百三十八實施例
第四百三十九實施例
第四百四十實施例
第四百四十一實施例
第四百四十二實施例
第四百四十三實施例
第四百四十四實施例
第四百四十五實施例
第四百四十六實施例
第四百四十七實施例
第四百四十八實施例
第四百四十九實施例
第四百五十實施例
第四百五十一實施例
第四百五十二實施例
第四百五十三實施例
第四百五十四實施例
第四百五十五實施例
第四百五十六實施例
第四百五十七實施例
第四百五十八實施例
第四百五十九實施例
第四百六十實施例
第四百六十一實施例
第四百六十二實施例
第四百六十三實施例
第四百六十四實施例
第四百六十五實施例
第四百六十六實施例
第四百六十七實施例
第四百六十八實施例
第四百六十九實施例
第四百七十實施例
第四百七十一實施例
第四百七十二實施例
第四百七十三實施例
第四百七十四實施例
第四百七十五實施例
第四百七十六實施例
第四百七十七實施例
第四百七十八實施例
第四百七十九實施例
第四百八十實施例
第四百八十一實施例
第四百八十二實施例
第四百八十三實施例
第四百八十四實施例
第四百八十五實施例
第四百八十六實施例
第四百八十七實施例
第四百八十八實施例
第四百八十九實施例
第四百九十實施例
第四百九十一實施例
第四百九十二實施例
第四百九十三實施例
第四百九十四實施例
第四百九十五實施例
第四百九十六實施例
第四百九十七實施例
第四百九十八實施例
第四百九十九實施例
第五百實施例
第五百一實施例
第五百二實施例
第五百三實施例
第五百四實施例
第五百五實施例
第五百六實施例
第五百七實施例
第五百八實施例
第五百九實施例
第五百十實施例
第五百十一實施例
第五百十二實施例
第五百十三實施例
第五百十四實施例
第五百十五實施例
第五百十六實施例
第五百十七實施例
第五百十八實施例
第五百十九實施例
第五百二十實施例
第五百二十一實施例
第五百二十二實施例
第五百二十三實施例
第五百二十四實施例
第五百二十五實施例
第五百二十六實施例
第五百二十七實施例
第五百二十八實施例
第五百二十九實施例
第五百三十實施例
第五百三十一實施例
第五百三十二實施例
第五百三十三實施例
第五百三十四實施例
第五百三十五實施例
第五百三十六實施例
第五百三十七實施例
第五百三十八實施例
第五百三十九實施例
第五百四十實施例
第五百四十一實施例
第五百四十二實施例
第五百四十三實施例
第五百四十四實施例
第五百四十五實施例
第五百四十六實施例
第五百四十七實施例
第五百四十八實施例
第五百四十九實施例
第五百五十實施例
第五百五十一實施例
第五百五十二實施例
第五百五十三實施例
第五百五十四實施例
第五百五十五實施例
第五百五十六實施例
第五百五十七實施例
第五百五十八實施例
第五百五十九實施例
第五百六十實施例
第五百六十一實施例
第五百六十二實施例
第五百六十三實施例
第五百六十四實施例
第五百六十五實施例
第五百六十六實施例
第五百六十七實施例
第五百六十八實施例
第五百六十九實施例
第五百七十實施例
第五百七十一實施例
第五百七十二實施例
第五百七十三實施例
第五百七十四實施例
第五百七十五實施例
第五百七十六實施例
第五百七十七實施例
第五百七十八實施例
第五百七十九實施例
第五百八十實施例
第五百八十一實施例
第五百八十二實施例
第五百八十三實施例
第五百八十四實施例
第五百八十五實施例
第五百八十六實施例
第五百八十七實施例
第五百八十八實施例
第五百八十九實施例
第五百九十實施例
第五百九十一實施例
第五百九十二實施例
第五百九十三實施例
第五百九十四實施例
第五百九十五實施例
第五百九十六實施例
第五百九十七實施例
第五百九十八實施例
第五百九十九實施例
第六百實施例
第六百一實施例
第六百二實施例
第六百三實施例
第六百四實施例
第六百五實施例
第六百六實施例
第六百七實施例
第六百八實施例
第六百九實施例
第六百十實施例
第六百十一實施例
第六百十二實施例
第六百十三實施例
第六百十四實施例
第六百十五實施例
第六百十六實施例
第六百十七實施例
第六百十八實施例
第六百十九實施例
第六百二十實施例
第六百二十一實施例
第六百二十二實施例
第六百二十三實施例
第六百二十四實施例
第六百二十五實施例
第六百二十六實施例
第六百二十七實施例
第六百二十八實施例
第六百二十九實施例
第六百三十實施例
第六百三十一實施例
第六百三十二實施例
第六百三十三實施例
第六百三十四實施例
第六百三十五實施例
第六百三十六實施例
第六百三十七實施例
第六百三十八實施例
第六百三十九實施例
第六百四十實施例
第六百四十一實施例
第六百四十二實施例
第六百四十三實施例
第六百四十四實施例
第六百四十五實施例
第六百四十六實施例
第六百四十七實施例
第六百四十八實施例
第六百四十九實施例
第六百五十實施例
第六百五十一實施例
第六百五十二實施例
第六百五十三實施例
第六百五十四實施例
第六百五十五實施例
第六百五十六實施例
第六百五十七實施例
第六百五十八實施例
第六百五十九實施例
第六百六十實施例
第六百六十一實施例
第六百六十二實施例
第六百六十三實施例
第六百六十四實施例
第六百六十五實施例
第六百六十六實施例
第六百六十七實施例
第六百六十八實施例
第六百六十九實施例
第六百七十實施例
第六百七十一實施例
第六百七十二實施例
第六百七十三實施例
第六百七十四實施例
第六百七十五實施例
第六百七十六實施例
第六百七十七實施例
第六百七十八實施例
第六百七十九實施例
第六百八十實施例
第六百八十一實施例
第六百八十二實施例
第六百八十三實施例
第六百八十四實施例
第六百八十五實施例
第六百八十六實施例
第六百八十七實施例
第六百八十八實施例
第六百八十九實施例
第六百九十實施例
第六百九十一實施例
第六百九十二實施例
第六百九十三實施例
第六百九十四實施例
第六百九十五實施例
第六百九十六實施例
第六百九十七實施例
第六百九十八實施例
第六百九十九實施例
第七百實施例
第七百一實施例
第七百二實施例
第七百三實施例
第七百四實施例
第七百五實施例
第七百六實施例
第七百七實施例
第七百八實施例
第七百九實施例
第七百十實施例
第七百十一實施例
第七百十二實施例
第七百十三實施例
第七百十四實施例
第七百十五實施例
第七百十六實施例
第七百十七實施例
第七百十八實施例
第七百十九實施例
第七百二十實施例
第七百二十一實施例
第七百二十二實施例
第七百二十三實施例
第七百二十四實施例
第七百二十五實施例
第七百二十六實施例
第七百二十七實施例
第七百二十八實施例
第七百二十九實施例
第七百三十實施例
第七百三十一實施例
第七百三十二實施例
第七百三十三實施例
第七百三十四實施例
第七百三十五實施例
第七百三十六實施例
第七百三十七實施例
第七百三十八實施例
第七百三十九實施例
第七百四十實施例
第七百四十一實施例
第七百四十二實施例
第七百四十三實施例
第七百四十四實施例
第七百四十五實施例
第七百四十六實施例
第七百四十七實施例
第七百四十八實施例
第七百四十九實施例
第七百五十實施例
第七百五十一實施例
第七百五十二實施例
第七百五十三實施例
第七百五十四實施例
第七百五十五實施例
第七百五十六實施例
第七百五十七實施例
第七百五十八實施例
第七百五十九實施例
第七百六十實施例
第七百六十一實施例
第七百六十二實施例
第七百六十三實施例
第七百六十四實施例
第七百六十五實施例
第七百六十六實施例
第七百六十七實施例
第七百六十八實施例
第七百六十九實施例
第七百七十實施例
第七百七十一實施例
第七百七十二實施例
第七百七十三實施例
第七百七十四實施例
第七百七十五實施例
第七百七十六實施例
第七百七十七實施例
第七百七十八實施例
第七百七十九實施例
第七百八十實施例
第七百八十一實施例
第七百八十二實施例
第七百八十三實施例
第七百八十四實施例
第七百八十五實施例
第七百八十六實施例
第七百八十七實施例
第七百八十八實施例
第七百八十九實施例
第七百九十實施例
第七百九十一實施例
第七百九十二實施例
第七百九十三實施例
第七百九十四實施例
第七百九十五實施例
第七百九十六實施例
第七百九十七實施例
第七百九十八實施例
第七百九十九實施例
第八百實施例
第八百一實施例
第八百二實施例
第八百三實施例
第八百四實施例
第八百五實施例
第八百六實施例
第八百七實施例
第八百八實施例
第八百九實施例
第八百十實施例
第八百十一實施例
第八百十二實施例
第八百十三實施例
第八百十四實施例
第八百十五實施例
第八百十六實施例
第八百十七實施例
第八百十八實施例
第八百十九實施例
第八百二十實施例
第八百二十一實施例
第八百二十二實施例
第八百二十三實施例
第八百二十四實施例
第八百二十五實施例
第八百二十六實施例
第八百二十七實施例
第八百二十八實施例
第八百二十九實施例
第八百三十實施例
第八百三十一實施例
第八百三十二實施例
第八百三十三實施例
第八百三十四實施例
第八百三十五實施例
第八百三十六實施例
第八百三十七實施例
第八百三十八實施例
第八百三十九實施例
第八百四十實施例
第八百四十一實施例
第八百四十二實施例
第八百四十三實施例
第八百四十四實施例
第八百四十五實施例
第八百四十六實施例
第八百四十七實施例
第八百四十八實施例
第八百四十九實施例
第八百五十實施例
第八百五十一實施例
第八百五十二實施例
第八百五十三實施例
第八百五十四實施例
第八百五十五實施例
第八百五十六實施例
第八百五十七實施例
第八百五十八實施例
第八百五十九實施例
第八百六十實施例
第八百六十一實施例
第八百六十二實施例
第八百六十三實施例
第八百六十四實施例
第八百六十五實施例
第八百六十六實施例
第八百六十七實施例
第八百六十八實施例
第八百六十九實施例
第八百七十實施例
第八百七十一實施例
第八百七十二實施例
第八百七十三實施例
第八百七十四實施例
第八百七十五實施例
第八百七十六實施例
第八百七十七實施例
第八百七十八實施例
第八百七十九實施例
第八百八十實施例
第八百八十一實施例
第八百八十二實施例
第八百八十三實施例
第八百八十四實施例
第八百八十五實施例
第八百八十六實施例
第八百八十七實施例
第八百八十八實施例
第八百八十九實施例
第八百九十實施例
第八百九十一實施例
第八百九十二實施例
第八百九十三實施例
第八百九十四實施例
第八百九十五實施例
第八百九十六實施例
第八百九十七實施例
第八百九十八實施例
第八百九十九實施例
第九百實施例
第九百一實施例
第九百二實施例
第九百三實施例
第九百四實施例
第九百五實施例
第九百六實施例
第九百七實施例
第九百八實施例
第九百九實施例
第九百十實施例
第九百十一實施例
第九百十二實施例
第九百十三實施例
第九百十四實施例
第九百十五實施例
第九百十六實施例
第九百十七實施例
第九百十八實施例
第九百十九實施例
第九百二十實施例
第九百二十一實施例
第九百二十二實施例
第九百二十三實施例
第九百二十四實施例
第九百二十五實施例
第九百二十六實施例
第九百二十七實施例
第九百二十八實施例
第九百二十九實施例
第九百三十實施例
第九百三十一實施例
第九百三十二實施例
第九百三十三實施例
第九百三十四實施例
第九百三十五實施例
第九百三十六實施例
第九百三十七實施例
第九百三十八實施例
第九百三十九實施例
第九百四十實施例
第九百四十一實施例
第九百四十二實施例
第九百四十三實施例
第九百四十四實施例
第九百四十五實施例
第九百四十六實施例
第九百四十七實施例
第九百四十八實施例
第九百四十九實施例
第九百五十實施例
第九百五十一實施例
第九百五十二實施例
第九百五十三實施例
第九百五十四實施例
第九百五十五實施例
第九百五十六實施例
第九百五十七實施例
第九百五十八實施例
第九百五十九實施例
第九百六十實施例
第九百六十一實施例
第九百六十二實施例
第九百六十三實施例
第九百六十四實施例
第九百六十五實施例
第九百六十六實施例
第九百六十七實施例
第九百六十八實施例
第九百六十九實施例
第九百七十實施例
第九百七十一實施例
第九百七十二實施例
第九百七十三實施例
第九百七十四實施例
第九百七十五實施例
第九百七十六實施例
第九百七十七實施例
第九百七十八實施例
第九百七十九實施例
第九百八十實施例
第九百八十一實施例
第九百八十二實施例
第九百八十三實施例
第九百八十四實施例
第九百八十五實施例
第九百八十六實施例
第九百八十七實施例
第九百八十八實施例
第九百八十九實施例
第九百九十實施例
第九百九十一實施例
第九百九十二實施例
第九百九十三實施例
第九百九十四實施例
第九百九十五實施例
第九百九十六實施例
第九百九十七實施例
第九百九十八實施例
第九百九十九實施例
第一千實施例

表達於活化後之CD3+細胞上之CAR表現%
CAR表現%
70
60
50
40
30
20
10
0
CAR-T
CAR-T-IL7
(5X-OV6)
CAR-T-IL7
(5X-OV6)+Lena
3天
CAR-T-IL7
(5X-OV6)+Lena
5天
CAR-T-IL7
(5X-OV6)+Lena
-5天

（實驗）

CARB-減排
CARB-減排
天然氣二氧化碳
CARB-減排
CARB-減排
天然氣二氧化碳

CAR3-減
m深
m深

無負載
負載
0
10
20
30
40
50
時間(秒)
電流(安培)
(至少0A)
無負載
負載
輸入電壓之下降

BCVA mean change from baseline (ETDRS letters)
Week
Sham
0.3 mg
0.5 mg
2 mg
Number of patients
Sham 100 100 100 100 100 100 100
0.3 mg 100 100 100 100 100 100 100
0.5 mg 100 100 100 100 100 100 100
2 mg 100 100 100 100 100 100 100

圖7